MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/626/2020
TENTANG
FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang :

a. bahwa untuk melaksanakan Pasal 2 ayat (2) Peraturan Pemerintah Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan, perlu menetapkan Farmakope Indonesia;
b. bahwa Farmakope Indonesia Edisi V Tahun 2014, yang telah dilengkapi dengan Suplemen I, Suplemen II, dan Suplemen III, perlu disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kefarmasian;
c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Farmakope Indonesia Edisi VI;

Mengingat :

1. Pasal 17 ayat (3) Undang-Undang Dasar Negara Republik Indonesia Tahun 1945;
2. Ordonansi Obat Keras (*Staatsblad* Nomor 419 Tahun 1949);
3. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1997 Nomor 10, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3671);

4. Undang-Undang Nomor 35 Tahun 2009 tentang Narkotika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 143, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5062);
5. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
6. Peraturan Pemerintah Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1998 Nomor 138, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3781);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508) sebagaimana diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 30 Tahun 2018 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia tahun 2018 Nomor 945);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI.

KESATU : Menetapkan Farmakope Indonesia Edisi VI sebagai standar yang harus dipenuhi dalam produksi obat dan bahan baku obat sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.

KEDUA : Pada saat Keputusan Menteri ini mulai berlaku:

1. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 108/MENKES/SK/IV/2014 tentang Pemberlakuan Farmakope Indonesia Edisi V;

2. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/MENKES/366/2015 tentang Pemberlakuan Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi V;
3. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/664/2017 tentang Pemberlakuan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi V; dan
4. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/457/2018 tentang Pemberlakuan Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi V;

dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

KETIGA : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 1 September 2020

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

TERAWAN AGUS PUTRANTO

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum dan Organisasi
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Sundoyo, SH, MKM, M.Hum
NIP 196504081988031002

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR HK.01.07/MENKES/626/2020
TENTANG FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI

SEJARAH FARMAKOPE INDONESIA

Farmakope Indonesia jilid I edisi I merupakan farmakope nasional yang diterbitkan untuk pertama kalinya pada tahun 1962 dan diberlakukan oleh Menteri Kesehatan RI pada tanggal 20 Mei 1962 tepat pada hari Kebangkitan Nasional, berdasarkan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.652/Kab/4 dan merupakan pelaksanaan Undang-Undang No.9 tahun 1960 tentang Pokok-Pokok Kesehatan, yaitu undang-undang yang menjadi pedoman dan landasan bagi semua kegiatan dalam usaha pembinaan dan pemeliharaan serta peningkatan kualitas di bidang kesehatan. Sejarah penyusunan Farmakope Indonesia tersebut telah dimulai sebelum berlakunya Undang-Undang Pokok Kesehatan, diawali dengan Keputusan Kongres Ikatan Apotheker Indonesia pada tahun 1958, yang mengusulkan kepada Pemerintah untuk membentuk suatu panitia penyusun. Pada tahun 1959 dibentuklah Panitia Farmakope Indonesia dengan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.115772/U.P. tanggal 4 Juni 1959, kemudian diubah dan ditambah anggotanya, terakhir dengan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.3/Pd/61 tanggal 3 Nopember 1961, dengan susunan sebagai berikut: *Ketua*: Prof. Soetarman; *Wakil Ketua*: Drs. E. Looho, *Wakil Ketua I*: Drs. Sunarto Prawirosujanto; *Sekretaris I:* Drs. Poernomosinggih; *Sekretaris II*: Drs. Marisi P Sihombing.
Seksi-seksi:
1. Seksi Tatanama dan Istilah *Ketua*: Dr.Med. A. Ramali; *Anggota*: Drs. Poernomosinggih dan Drs. Marisi P. Sihombing.
2. Seksi Farmakologi dan Klinis *Ketua*: Prof. Dr. A.J. Darman; *Anggota*: Prof. Dr. M.A. Hanafiah S.M., Dr. Med. A. Ramali, Drs. Tan Tjoen Gwan dan Drs. Kwee Tin Boh.
3. Seksi Farmakognosi *Ketua*: Drs. Soetarto Mangunkawotjo; *Anggota*: Dr. Tan Tik Poen dan Drs. Raslim Rasjid.
4. Seksi Biologi *Ketua*: Prof. Soetarman; *Anggota*: Dra. Sri Sugati Syamsuhidajat dan Drs. Soendoro Kartosoehardjo.
5. Seksi Kimia Umum, Analisa dan Tetapan *Ketua*: Prof. Dr. Poey Seng Bouw; *Anggota*: Drs. Kosasih Satyadarma dan Drs. Kho Han Yao.
6. Seksi Farmasi *Ketua*: Prof. Dr. H.T. Liem; *Anggota*: Drs. Sunarto Prawirosujanto, Drs. R. Hartono, Drs. E. Looho, Dr. Nanizar Zaman Joenoes, Pharm.D.
7. Seksi Kedokteran Gigi *Ketua*: Drs. Nazir Alwi; *Anggota*: Drs. Soedarmadi dan Drs. Oei Hong Kian.
8. Seksi Veteriner *Ketua*: Dr. I. Titus; *Anggota*: Prof. Dr. D.A Tisnaamidjaja dan Dr. Asoengpranoto.

Dalam penyusunan jilid I edisi I tahun 1962 ini, Panitia Farmakope Indonesia menggunakan naskah persiapan yang diusulkan oleh Ikatan Apotheker Indonesia dengan mengacu pada Pharmacopoea International Editio Prima yang diterbitkan oleh WHO pada tahun 1955. Dalam melaksanakan tugas menyusun dan memelihara Farmakope ini, Panitia Farmakope Indonesia telah mendapat bantuan yang sangat besar dari Institut Teknologi Bandung, khususnya departemen ilmu kimia dan ilmu hayat.

Pada tahun 1965 diterbitkan Farmakope Indonesia jilid II edisi I yang merupakan pelengkap bagi jilid I dan memuat sediaan-sediaan galenika dan sediaan farmasi lainnya yang belum dimasukkan dalam jilid pertama. Farmakope Indonesia jilid II, edisi pertama ini oleh Menteri Kesehatan diberlakukan pada tanggal 20 Mei 1965, tepat pada Hari Kebangkitan Nasional berdasarkan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.16001/Kab/54 tanggal 10 April 1965.

Dalam Farmakope Indonesia jilid kedua ini, telah diadakan perubahan Panitia dengan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.25943/Kab/139 tanggal 3 Mei 1962, dengan susunan sebagai berikut : *Ketua* : Drs. Sunarto Prawirosujanto;*Wakil Ketua I* : Drs. E. Looho; *Wakil Ketua II*: Drs. R.Hartono Wignjodisastro; *Sekretaris I* : Drs. Poernomosinggih; *Sekretaris II*: Drs.Marisi P. Sihombing.
Seksi-seksi:
1. Seksi Tatanama dan Istilah *Ketua*: Dr.Med. A. Ramali; *Anggota*: Drs. Poernomosinggih dan Drs. Marisi P. Sihombing.
2. Seksi Farmakologi dan Klinis *Ketua:* Prof. Dr. A.J. Darman; *Anggota*: Dr. Med. A. Ramali, Drs.Kwee Tin Boh dan Drs.Oei Hong Kian.
3. Seksi Farmakognosi *Ketua*: Drs. Soetarto Mangunkawotio; *Anggota*: Dra. Sri Sugati Sjamsuhidajat.
4. Seksi Kimia Umum, Analisa dan Tetapan *Ketua:* Prof. Dr. Poey Seng Bouw; *Anggota*: Drs. Kosasih Satyadarma, Drs.Raslim Rasjid.
5. Seksi Farmasi *Ketua*: Prof. Dr. H.T. Liem; *Anggota*: Drs. R. Hartono Wignjodisastro, Drs. E. Looho dan Drs. Sirad Atmodjo.
6. Seksi Biologi *Ketua*: Prof. Dr. I. Titus; *Anggota:* Prof. Dr. D. A.Tisnaamidjaja.

Selain Panitia telah dibentuk pula Dewan Redaksi dengan Surat Keputusan Direktur Lembaga Farmasi Nasional Departemen Kesehatan RI No.413/LFN/64 dengan susunan sebagai berikut: *Ketua:* Drs. Martono Winotopradjoko; *Anggota:* Drs. Soebandono, Dr. Marisi P. Sihombing, Drs. M. Soemitro, Drs. R. Bambang Soetrisno, Drs. Zainal Arifin, Drs. Hamdi Mahmud, Drs. Lie Kian Kie, Drs. Tan Liang Gie, Drs.Tjoe Kian Kie, Dra. Aminah Abdulsalam, Dra. Jo Tjoan Swan Nio dan Soedarsono B.Sc.

Untuk menyesuaikan dengan perkembangan dengan ilmu pengetahuan dan agar penerapan Farmakope Indonesia dapat diperluas, maka dilakukan revisi Farmakope Indonesia edisi I oleh Panitia dengan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.72/Kab/B/VII/70 tanggal 21 Februari 1970. Adapun susunan Panitia Farmakope Indonesia Edisi II adalah sebagai berikut: *Ketua:* Drs. Sunarto Prawirosujanto; *Wakil Ketua I:* Drs. E. Looho; *Wakil Ketua II*: Drs. Heman; *Sekretaris I:* Drs. R. Bambang Soetrisno; *Sekretaris II:* Drs. M. Bambang Lesmono.
Seksi-seksi:
1. Tatanama dan Istilah *Ketua:* Drs. Marisi P. Sihombing; *Anggota:* Drs. Martono Winotopradjoko; Drs. Heman.
2.Farmakologi dan Klinis *Ketua:* Prof. Dr. Djoewari; *Anggota:* DR. dr. Jap Tjiang Beng, Drs. Zainal Arifin, Dr. B. Setiawan.
3.Farmakognosi *Ketua:* DR. Midian Sirait; *Anggota:* Drs. R. Bambang Soetrisno, Drs. Sutarjadi, Drs. R. M. Taroeno, Drs. R. Sidik.
4.Kimia Umum, Analisa dan Tetapan *Ketua:* Prof. DR. Sasongko Adisewojo; *Anggota:* Drs. M. Soemitro, Drs. Kosasih Satyadarma MSc., Drs. Sardjoko, Drs. Abdulkadir, Drs. M. Bambang Lesmono, Dra. Nazly Helmi.
5.Farmasi *Ketua:* Drs. Munazir; *Anggota:* Drs. Sirad Atmodjo, Drs. Charles Siregar MSc., Dra. Aminah Abdulsalam, Drs. Moh. Anief, Drs.Sukartono, Dr. Nanizar Zaman Joenoes, Pharm.D, Dra. J. R. Wattimena MSc.
6. Biologi *Ketua:* Prof. Dr. Soetarman; *Anggota:* Dr. Slamet Djais, Drs. M.S. Nasution, Drs. Koesdarminto, Drs. P.S.M. Simatupang, Drs. Santosoatmodjo.
7.Posologi *Ketua:* Prof. Dr. Sudjono D. Poesponegoro; *Anggota:* Agusnama Garnama, Drs. Kirana Rahardja.

Susunan Dewan Redaksi Farmakope Indonesia Edisi II tahun 1972 berdasarkan keputusan Panitia Farmakope Indonesia tanggal 23 September 1970 No.035/PFI/SK/10/70, dan tanggal 5 November 1971 No.094/PFI/10/71 adalah sebagai berikut: *Ketua:* Drs. Marisi P. Sihombing; *Wakil Ketua I:* Drs. Heman; *Wakil Ketua II:* Drs. Martono Winotopradjoko; *Sekretaris I:* Drs. R. Bambang Soetrisno; *Sekretaris II:* Drs.M. Bambang Lesmono; *Anggota:* Dra. Aminah Abdulsalam, Drs. Kirana Rahardja, Drs. Santosoatmodjo, Drs. M. Soemitro, Drs. Zainal Arifin, Drs. P.S.M Simatupang, Drs. Farouq, Drs. Dzulkarnain Benny. Farmakope Indonesia Edisi II ini, oleh Menteri Kesehatan diberlakukan pada tanggal 12 Nopember 1972, berdasarkan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.7/Kab/B.VII/72, tertanggal 8 Januari 1972.

Ekstra Farmakope Indonesia sebagai pelengkap Farmakope Indonesia edisi II diterbitkan pada tahun 1974 dan diberlakukan pada tanggal 1 Agustus 1974, berdasarkan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.5/I/Kab/B.VII/74, tertanggal 1 Juni 1974 untuk memenuhi kebutuhan akan standar yang berisi persyaratan mutu obat yang mencakup zat, bahan obat dan sediaan farmasi yang tidak tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi II. Berdasarkan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.8/Kab/B.VII/72, tertanggal 8 Januari 1972 dibentuk susunan Panitia Ekstra Farmakope Indonesia dengan susunan sebagai berikut: *Ketua:* Drs. Sunarto Prawirosujanto; *Wakil Ketua I* : Drs. E. Looho; *Wakil Ketua II*: Drs. Heman; *Sekretaris I:* Drs. R. Bambang Soetrisno; *Sekretaris II:* Drs.M. Bambang Lesmono.
Seksi-seksi:
1.Tatanama dan Istilah *Ketua:* Drs. Marisi P. Sihombing; *Anggota:* Drs. Martono Winotopradjoko; Drs. Heman.
2.Farmakologi dan Klinis *Ketua:* Prof.Dr.Djoewari; *Anggota:* DR. dr. Jap Tjiang Beng, Drs. Zainal Arifin, Dr. B. Setiawan.
3. Farmakognosi *Ketua:* DR. Midian Sirait; *Anggota:* Drs. R. Bambang Soetrisno, Drs. Sutarjadi, Drs. R. M. Taroeno, Drs. R. Sidik, Suryati BSc.
4. Kimia Umum, Analisa, dan Tetapan *Ketua:* Prof. DR. Sasongko Adisewejo; *Anggota:* Drs. M. Soemitro, Drs. Kosasih Satyadarma MSc., Drs. Sardjoko, Drs. Abdulkadir, Drs.M.Bambang Lesmono, Dra.Nazly Helmi, Dra. Sugati Syamsuhidayat, Dra. Sjamsimar, Dra. Tjuk Sudiarti, Drs. Farouq.
5. Farmasi *Ketua:* Drs. Munazir; *Anggota:* Drs.Sirad Atmodjo, Drs. Charles Siregar MSc., Dra.Aminah Abdulsalam, Drs. Moh.Anief, Drs.Sukartono, Dr. Nanizar Zaman Joenoes, Pharm.D, Dra. J. F. Wattimena MSc, Drs. Sjahrir.
6. Biologi *Ketua:* Prof. Dr. Soetarman; *Anggota:* DR. Slamet Djais, Drs. M.S. Nasution, Drs. Koesdarminto, Drs. P.S.M. Simatupang, Drs. Santosoadmojo, Drs. Dzulkarnaen Benny.
7. Posologi *Ketua:* Drs. Kirana Rahardja; *Anggota:* Agusnama Garmana.

Disamping itu, untuk melaksanakan pekerjaan harian, Panitia Ekstra Farmakope Indonesia, telah dibentuk Pelaksana Harian dengan Surat Keputusan Ketua Panitia Ekstra Farmakope Indonesia tanggal 24 Januari 1972, No.01/SK/E/I/7. Adapun susunan Pelaksana Harian adalah sebagai berikut: *Ketua:*

Drs. Heman; *Sekretaris I:* Drs. Respati Bambang Soetrisno; *Sekretaris II:* Drs. M. Bambang Lesmono; *Anggota:* Drs. Zainal Arifin, Drs. M. Soemitro, Dra. Sugati Syamsuhidayat, Dra. Sjamsimar, Dra. Tjuk Sudiarti, Drs. Farouq, Dra. Aminah Abdulsalam, Drs. Sjahrir, Drs. P.S.M. Simatupang, Drs. Santosoatmodjo, Surjati BSc., Drs. Dzulkarnaen Benny.

Berdasarkan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.1858/II/SK/78, tanggal 21 September 1978 dibentuk Panitia Farmakope Indonesia untuk menyusun Farmakope Indonesia edisi III sebagai revisi Farmakope Indonesia edisi II dan diberlakukan oleh Menteri Kesehatan RI, berdasarkan Surat Keputusan No. 395/Menkes/SK/X/79, tertanggal 9 Oktober 1979. Adapun susunan Panitia Farmakope Indonesia edisi III adalah sebagai berikut: *Ketua:* DR. Midian Sirait; *Wakil Ketua I:* Drs. E. Looho; *Wakil Ketua II*: Drs. Djasman; *Sekretaris I:* Drs. M. Bambang Lesmono; *Sekretaris II:* Drs. A. Fadilla Rivai.

Seksi-seksi:

1.Tatanama dan Istilah *Ketua:* Drs. Marisi P. Sihombing; *Anggota:* Drs. Heman*;* Drs. Martono Winotopradjoko.

2.Farmakologi dan Klinis *Ketua:* Dr. B. Setiawan; *Anggota:* DR. dr. Yap Tjiang Beng, Drs. Sjarifuddin Djalil, Dr. Nanizar Zaman Joenoes, Pharm.D.

3.Farmakognosi *Ketua:* Drs. Sunarto Prawirosujanto; *Anggota:* Drs. R. Bambang Soetrisno, Dra. Titi Wirahardja, Drs. R.M. Taroeno, Drs.Indiarto.

4. Kimia Umum Analisa dan Tetapan *Ketua:* Prof. DR. Sasongko Adisewojo; *Anggota:* Dra. Sugati Syamsuhidajat, Drs. M. Soemitro, Drs. Iswandi, Drs. Kosasih Padmawinata, Drs. Sardjoko, Drs. Nazly Helmy, Drs. Farouq.

5. Farmasi *Ketua:* Drs. Munazir Sadjad; *Anggota:* Drs. Sirad Atmodjo, Drs. Arifin I. Hidayat, DR. Fauzi Syuib, Drs. Charles Siregar, MSc; DR. Emilia Devi Logawa, Dra. Sofina I. Nasution.

6. Biologi *Ketua:* Prof. Dr.Soetarman; *Anggota:* DR. Slamet Djais, Drs. M.S. Nasution, Drs. P.S.M. Simatupang, Drs. B. Dzulkarnain, Drs. Rivai Muhibat.

7. Posologi *Ketua:* Drs. Kirana Rahardja; *Anggota:* Drs. Soepardi, Drs. Hamdi Mahmud.

Selain Panitia telah dibentuk pula Dewan Redaksi yang susunannya sebagai berikut: Drs. M. P. Sihombing; *Wakil Ketua:* Drs. M. Bambang Lesmono; *Sekretaris:* Drs.Soepardi; *Anggota:* Drs. Martono Winotopradjoko, Drs. Iswandi, Prof. DR. Slamet Djais.

Dengan berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi secara pesat dalam selang waktu yang relatif panjang, yaitu tahun 1979 sampai tahun 1995, kebutuhan untuk merevisi Farmakope Indonesia edisi III tahun 1979 merupakan hal yang sangat mendesak. Untuk mengantisipasi era globalisasi yang akan terjadi dalam dunia farmasi, Indonesia harus dapat menangkap peluang bersaing di pasaran bebas dunia dengan menghasilkan produk-produk farmasi yang bermutu tinggi. Untuk itu Indonesia perlu mengadakan harmonisasi standarisasi dalam bidang farmasi sesuai dengan perkembangan di negara maju.

Oleh karena itu pada tahun 1990 dibentuk suatu Tim Revisi Farmakope Indonesia edisi III untuk mengkaji dasar-dasar revisi Farmakope Indonesia edisi III yang terdiri atas *Ketua:* Drs. Slamet Soesilo; *Wakil Ketua:* Prof. DR. Charles J. P. Siregar, MSc., Dra. Andajaningsih, MSc., *Sekretaris:* Drs. Richard Panjaitan, SKM, DR. Emilia Devi; *Anggota:* Prof. DR. H. Raslim Rasyid, Prof. DR. Kosasih Satyadarma, Prof. Drs. Soemadi, Prof. DR. J. Wattimena, MSc., DR. Marchaban, DR. Sriwoelan Soebito, DR. Daniel Santoso, Drs. J. A. Kawira, Dra. Sri Sugati Sjamsuhidajat, Drs. Soemitro, Drs. H. Tjetje, Drs. Darodjatun, Dra. Maria Setioseputro. Sebagai tindak lanjut, dibentuk Panitia Farmakope Indonesia untuk pelaksanaan revisi dengan Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No.468/Men.Kes/SK/VIII/1991 tanggal 19 Agustus 1991, dengan susunan sebagai berikut: *Ketua Umum:* Drs. Slamet Soesilo; *Ketua Pelaksanan:* Prof. DR. Charles J. P. Siregar, MSc.; *Wakil Ketua Pelaksana:* Dra. Andajaningsih, MSc; *Sekretaris:* Drs. Richard Panjaitan, SKM.

Seksi-seksi:

1. Tatanama, Farmasi Umum dan Perundang-undangan *Ketua:* Drs. Soemitro; *Anggota:* Drs. Wisnu Katim, Drs. Richard Panjaitan, SKM, Drs. Ading Suryana, Drs. H. Nawawi, SKM, Drs. A. Hadyana Pudjaatmaka, Ph.D., DR.Virginia.

2. Biologi/Mikrobiologi *Ketua:* Prof. DR. Slamet Djais; *Anggota:* DR. Sudana, Drs. P.S.M. Simatupang, DR. Elin Yulinah, Dra. Lamria Siregar, Drs. Wusmin Tambunan, DR. Iwan Soemara.

3. Farmasetika/Teknologi Farmasi *Ketua:* Prof. DR. Charles J.P. Siregar, MSc; *Anggota:* Prof. DR. Goeswin Agoes, Prof. Drs. Moh. Anif, DR. Uluan Sitorus, DR. Uu Mar'u.

4. Farmakokinetika/Biofarmasi *Ketua:* Prof. DR. Fauzi Syuib; *Anggota:* Prof. DR. A.Aziz Hubeis, DR. Yeyet Cahyati S, Drs. Lukman Hakim, M.Sc, Ph.D., Dra. Arini Setiawati, Ph.D., Dra. Sri Suryawati, MS, Dra. Syamsiah, Drs. Ibrahim Koatma.

5. Farmakologi/Posologi/Toksikologi *Ketua:* Prof. DR. J.R. Wattimena, M.Sc; *Anggota:* Prof. Ma'arifin Husin, Dra. Andajaningsih, MSc, DR. Sarjono O Santoso, Dr. Budiono Santoso, Ph.D, Dra. Maria Setioseputro, Dra. Sri Endreswari, Drh. Thamrin P.

6. Farmakognosi/Fitokimia *Ketua:* Prof. DR. Sutaryadi; *Anggota:* Prof. DR. Kosasih Padmawinata, Prof. DR. Iwang Soediro, Drs. Sudjaswadi Wiryowidagdo, Drs. Djoko Hargono, DR. Suwijiyo Pramono.

7. Imunologi/Serologi *Ketua:* DR. Kusdarminto; *Anggota:* Drs. Darodjatun, Dr. Sutaryo, Prof. DR. Karnen Baratawidjaja, Ir. Pudjoprajitno, Dra. Mulyati Prijanto, Dr. Lina Herlina Soemara, Dra. Peggy Sunotoredjo, Dra. Sri. Kusmartini.
8. Klinis *Ketua:* Prof. DR. Karyadi; *Anggota:* Prof. DR. Suyono Hadi, Prof. Dr. Widjoseno Gardjito, Dr. Armen Muchtar, Dr. Hanafi B. Trisnohadi.
9. Kimia Analisis/Kimia Farmasi/Bahan Pembanding *Ketua:* Prof. DR. Sasongko Adisewojo; *Anggota:* Prof. DR. Kosasih Satyadarma, Prof. DR. Soekeni Soedigdo, Prof. Drs. Sarjoko, Prof. DR. Raslim Rasjid, Dra. Sri Sugati Sjamsuhidajat, DR. Sriwoelan Soebito, DR. Makin Ibnu Hajar, DR. Daniel Santoso, Drs. Kawira, Drs. Swasono R. Tamat, MSc., PhD, DR. Emelia Devi Logawa, Drs. Syahrial Tahir, Dra. Wayan Rediatning Suparna, MSc.

Selanjutnya dibentuk kembali Panitia Farmakope Indonesia berdasarkan SK Men.Kes RI No. 695/Men.Kes/SK/VIII/1992 untuk melanjutkan penyusunan Farmakope Indonesia edisi IV yang susunannya sebagai berikut: *Ketua:* Drs. Slamet Soesilo; *Ketua Pelaksana:* Dra. Andajaningsih, MSc; *Wakil Ketua Pelaksana:* Drs. Richard Panjaitan, SKM; *Sekretaris:* 1. Drs. Tjartim Hasan, 2. Dra. Lucky S. Slamet, M.Sc.
Seksi-seksi:
1. Tatanama, Farmasi Umum dan Perundang-undangan *Ketua:* Drs. Soemitro; *Anggota:* Drs. Ading Suryana, Drs. Richard Panjaitan, SKM, Dra. Sri Sugati Sjamsuhidajat, Drs. A. Hadyana Pudjaatmaka, Ph.D., Dra. Siti Nurhayati, Drs. Janahar Murad.
2. Biologi/Mikrobiologi *Ketua:* DR. Sudana Atmawijaya; *Anggota:* Drs. P.S.M. Simatupang, DR. Elin Yulinah, Dra. Lamria Siregar, Drs. Wusmin Tambunan, DR. Iwan Soemara, DR.Virginia.
3. Farmasetika/Teknologi Farmasi *Ketua:* Prof. DR. Charles J.P. Siregar, MSc; *Anggota:* Prof. DR. Goeswin Agoes, Prof. Drs. Moh. Anif, Drs. Munazir, Drs. Tjetje, DR. Uluan Sitorus, DR. Uu Mar'u, Dra. Maria Setioseputro, Drs. Syarif Bastaman, Drs. Soekismono.
4. Farmakokinetik/Biofarmasi *Ketua:* Prof. DR. Fauzi Syuib; *Anggota:* Prof. DR. A. Aziz Hubeis, DR. Yeyet Cahyati S, Drs. Lukman Hakim, M.Sc, Ph.D., Dra. Sri Suryawati, MS, Drs. Ibrahim Koatma.
5. Farmakologi/Posologi/Toksikologi *Ketua:* Prof. DR. J.R. Wattimena, M.Sc; *Anggota:* Dra. Andajaningsih, MSc, Prof. Dr. Karyadi, Prof. DR. Suyono Hadi, Prof. Dr. Widjoseno Gardjito, Dr. Budiono Santoso, Ph.D, DR. Sarjono O Santoso, Dra. Maria Setioseputro, Dra. Sri Endreswari, Drh. Thamrin P, Dr. Armen Muchtar, Dr. Hanafi B. Trisnohadi, Dra. Azizi Nuraini.
6. Farmakognosi/Fitokimia *Ketua:* Prof. DR. Kosasih Padmawinata Prof. DR. S; *Anggota:*, Prof. DR. Iwang Soediro, Drs. Djoko Hargono, DR. Suwijiyo Pramono, Drs. Sudjaswadi Wiryowidagdo.
7. Imunologi/Serologi *Ketua:* DR. Kusdarminto; *Anggota:* Prof. DR. Karnen Baratawidjaja, Drs. Darodjatun, DR. Sutaryo, Dra. Sri Endeswari, Dra. Mulyati Prijanto, Dra. Peggy Sunotoredjo.
8. Kimia Analisis/Kimia Farmasi/Bahan Pembanding *Ketua:* Prof. DR. Kosasih Satyadarma; *Anggota:* Prof. DR. Soekeni Soedigdo, Prof. Drs. Sarjoko, Prof. DR. Raslim Rasjid, DR. Sriwoelan Soebito, DR. Makin Ibnu Hajar, DR. Kurnia Firman, M.Sc, DR. Daniel Santoso, Drs. Swasono R. Tamat, MSc., PhD, Drs. Kawira, DR. Emelia Devi Logawa, Drs. Syahrial Tahir, Dra. Wayan Rediatning Suparna, MSc.

Untuk memeriksa naskah Farmakope Indonesia edisi IV dibentuk Dewan Redaksi Panitia Farmakope Indonesia edisi IV berdasarkan SK Dirjen Pengawasan Obat dan Makanan No. HK.00.06.2.01494, dengan susunan sebagai berikut: *Pengarah:* Drs. Wisnu Katim; Ketua: Dra. Andajaningsih, MSc; *Wakil Ketua Pelaksana:* Drs. Richard Panjaitan, SKM; *Sekretaris:* Dra. Lucky S. Slamet, M.Sc, DR. Emelia Devi Logawa; *Anggota:* Prof. DR. Charles J.P. Siregar, MSc, DR. Kurnia Firman, M.Sc, DR. Makin Ibnu Hajar, Drs. Sudjaswadi Wiryowidagdo, Drs. Soemitro, DR. Sriwoelan Soebito, Dra. Sri Sugati Sjamsuhidajat, Drs. A. Hadyana Pudjaatmaka, Ph.D., DR. Daniel Santoso.

Sesuai dengan amanat Undang-Undang No 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan Pasal 105 "Sediaan Farmasi yang berupa obat dan bahan baku obat harus memenuhi syarat Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya", Farmakope memegang peranan penting dalam jaminan mutu obat pada saat proses produksi dan saat sudah menjadi sediaan obat jadi serta menjadi acuan utama untuk pengawasan mutu obat beredar, dalam upaya perlindungan kesehatan masyarakat dari risiko obat yang tidak memenuhi syarat, palsu, substandar dan ilegal. Oleh sebab itu, dalam rangka *up date* Farmakope Indonesia Edisi IV sesuai perkembangan ilmu pengetahuan, maka disusun Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi IV yang diberlakukan pada tanggal 27 Januari 2010 oleh Menteri Kesehatan melalui Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor HK.03.01/MENKES/150/I/2010. Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi IV memuat 105 monografi baru, 85 monografi dengan perubahan, 2 lampiran baru dan 12 lampiran dengan perubahan. Adapun susunan Panitia Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi IV sesuai Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor 712/MENKES/SK/IX/2009 tanggal 1 September 2009 adalah sebagai berikut : *Pelindung*: Menteri Kesehatan Republik Indonesia, *Ketua 1*: Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, *Ketua 2*: Deputi Bidang Pengawasan

Produk Terapetik dan NAPZA, *Wakil Ketua:* Sekretaris Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, *Sekretaris 1*: Direktur Bina Penggunaan Obat Rasional, *Sekretaris 2:* Direktur Standardisasi Produk Terapetik dan PKRT, Badan POM.
Seksi-seksi:
1. Tata nama, farmasi, umum dan perundang-undangan *Ketua:* Dra. Lucky S.Slamet, MSc; *Anggota:* Dra. Reri Indriani, Apt; Drs. T. Bahdar Johan Hamid, Apt, M.Pharm; Dra. Siti Aisyah, M.Si; Prof. DR. Ernawati Sinaga; Drs. Udjianto, Apt; Drs. Janahar Murad, Apt; Dra. Nani Sukasediati, Apt, MSi; Dra. Ema Viaza, Apt.
2. Biologi/Mikrobiologi *Ketua:* Prof. DR. Sudana Atmawidjaja; *Anggota:* DR. Isnaeni, MS; DR. Marlia Singgih; Drs. Wusmin Tambunan, MSi; Dra. Sumaria Sudan, Apt; dr. Zorni Fadia; Erie Gusnellyanti, S.Si, Apt;
3. Farmasetika/Teknologi Farmasi *Ketua:* DR. Yudi Padmadisastra, MSc; *Anggota:* DR. Hasan Rachmat, M; Drs. Richard Panjaitan, Apt, SKM; Dra. Augustine Zaini, MSi; Dra. Rahmaniar Ulfah. MSi; Dra. Ani Sulistyowati, Apt; Drs. Purwadi, Apt, MKes; Dra. Dettie Yulia, Apt, MSi.
4. Farmakokinetik/Biofarmasi *Ketua:* Prof. DR. Yeyet Cahyati Sumirtapura; *Anggota:* Prof. DR. Lukman Hakim, MSc; Drs. Didik Hasmono, MS; dr. Abdullah Akhmad, MARS; Dra. Hermini Tetrasari, MSi; Dita Novianti, S.Si, Apt, MM; Rohayati Rahafat, S.Si, Apt.
5. Kimia analisis/Kimia Farmasi/Bahan Pembanding *Ketua:* Prof. DR. Slamet Ibrahim DEA; *Anggota:* DR. M. Yuwono; DR. Made Harmita, Apt; Drs. Siam Subagyo, MSi; Drs. Ketut Kartawijaya, Apt; Drs. Syahrial Tahir, Apt; Drs. Sudjaswadi Wirjowidagdo, Apt; Drs. JA. Kawira, Apt.

Susunan Dewan Redaksi Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV terdiri dari: *Ketua:* Drs. T. Bahdar J. Hamid, Apt, M.Pharm; *Wakil Ketua:* Dra. Nasirah Bahaudin, Apt, MM dan Dra. Reri Indriani, MSi; *Sekretaris:* Dra. Siti Aisyah, MSi; Dra. Augustine Zaini, MSi; dr. Abdullah Akhmad, MARS; *Anggota:* Prof. Dr. Budi Sampurna, SH; Drs. Purwadi, Apt, MKes; Dra. Nani Sukasediati, Apt, MSi; *Sekretariat:* Drs. Rahbudi Helmi, Apt, MKes; Tyaswening, SH, MM; Arsil Rusli, SH, MH; Drs. Riza Sultoni, Apt, MM; dr. Zorni Fadia; Dra. Nurma Hidayati, M.Epid; Dra. Tuning Nina, Apt; Dra. Frida Tri Hadiati, Apt; Dra. Sumaria Sudian; Dra. Kusmiaty MPharm; Dra. Herlina Budi, MSi; Dra. Hotma Limbong; Dra. Ati Setiawati, MSi; Dra. Neviyenti, Apt; Dra. Dini Prapti, MSi; Dra. Mirawati Siregar, MSi; Dra. Hariati Wiratningrum, MSi; Dra. Rita Aritonang; Dra. Rosalyn, MSi; Dra. Lucky Hayati, MSi; Dra. Moriana Hutabarat, MSi; Dra. Muhti Okayani, MEpid; Setyo Utami, SSi; Lusitawati, SSi, MSi; Daryani, SSi, Apt.

Dalam penyusunan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi IV, panitia penyusunan Suplemen Kedua (II) Farmakope Indonesia Edisi IV disahkan melalui Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor 1390/MENKES/SK/IX/2010 tanggal 21 September 2010 dengan Susunan panitia sebagai berikut: *Pelindung*: Menteri Kesehatan, *Pengarah*: Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan; Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan; Deputi Bidang Pengawasan Produk Terapetik dan NAPZA, *Ketua*: Direktur Bina Penggunaan Obat Rasional, *Sekretaris*: Direktur Standardisasi Produk Terapetik dan PKRT.
Seksi-seksi:
1. Tatanama, farmasi, umum dan perundang-undangan *Ketua:* Dra.Nasirah Bahaudin, Apt, MM; *Anggota:* Drs. Richard Pandjaitan, Apt, SKM; DR. Faiq Bahfen, SH, LLM; Dra. Lucky S. Slamet, MSc, Apt; Drs. Purwadi, Apt, MM, ME; Dra. Reri Indriani, Apt, MSi; Drs. Janahar Murad, Apt; Dra. Anggraini Armyn, Apt, MM; Budi Djanu Purwanto, SH, MH; Dra. Ema Viaza, Apt.
2. Biologi/Mikrobiologi *Ketua:* Prof. DR. Wahyono, SU, Apt; *Anggota:* Prof. DR. Ernawati Sinaga, Apt; DR. Isnaeni, Apt, MS; DR. Debbie S. Retroningrum, Apt; Dra. Sumaria Sudian, Apt; Dra. Kusmiaty, Apt, M.Pharm; Dra. Dwi Retno, MSi; Drs. Wusmin Tambunan, M.Si; Drs. Adriansyah; dr. Zorni Fadia; Dra. Dara Amelia, Apt, MM.
3. Farmasetika/Teknologi Farmasi *Ketua:* Prof. DR. Achmad Fudholi, DEA, Apt; *Anggota:* Prof. DR. Yudi Padmadisastra, MSc, Apt; DR. Hasan Rachmat, Apt; DR. Marlin Abdassah, Apt; Dra. Esti Hendradi, Apt, PhD; Dra. Augustine Zaini, Apt, MSi; Dra. Rahmaniar Ulfah, Apt, MSi; Dra. Ani Sulistyowati, Apt; Liza Fetrisiani, S.Si, Apt.
4. Farmakokinetik/Biofarmasi *Ketua:* Prof. DR. Yeyet Cahyati Sumirtapura; *Anggota:* Prof. DR. Lukman Hakim, MSc, Apt; Drs. Didik Hasmono, MS; Dra. Hermini Tetrasari, MSi, Apt; Dra. Ati Setiawati, M.Si, Apt; Dra. Ketut Kartawijaya, Apt; Dra. Engko Sosialine, Apt, M.Biomed; Dra. R. Dettie Yuliati, Apt, MSi.
5. Kimia analisis/Kimia Farmasi/Bahan Pembanding *Ketua:* Prof. DR. Slamet Ibrahim DEA; *Anggota:* DR. M. Yuwono; Prof. DR. Sudibyo Martono, MS, Apt; Drs. Siam Subagyo, MSi; Drs. T. Bahdar J. Hamid, Apt, M.Pharm; Drs. JA. Kawira, Apt; DR. Harmita, Apt; Drs. Janahar Murad; Drs. Syahrial Tahir, Apt; Drs. Sudjaswadi Wirjowidagdo, Apt; Dra. Nani Sukasediati, M.Si, Apt.

Selain panitia, telah dibentuk pula Dewan Redaksi Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi IV sesuai Surat Keputusan Dirjen Binfar dan Alkes Nomor HK.03.05/III/873.1/2010 tanggal 29 Oktober 2010 dengan *Ketua:* Drs. Bahdar J. Hamid, Apt, M.Pharm; *Wakil Ketua:* Dra. Nasirah Bahaudin, Apt, MM dan Dra. Augustine Zaini, Apt, M.Si; *Sekretaris:*Dita

Novianti, SSi, Apt, MM; *Anggota:* Drs. Richard Pandjaitan, Apt, SKM; Drs. Janahar Murad, Apt; Drs. Syahrial Tahir, Apt, MM; Drs. Sudjaswadi Wirjowidagdo, Apt; Drs. Ketut Kartawijaya, Apt; Dra. Nani Sukasediati, Apt, MSi.

Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi IV terdiri dari 103 monografi baru, 103 monografi dengan perbahan, 2 lampiran baru dan 4 lampiran dengan perubahan.

Dalam rangkaian pemutakhiran Farmakope Indonesia Edisi IV secara berkesinambungan, maka selanjutnya disusun Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi IV dengan susunan panitia yang disahkan melalui SK Menteri Kesehatan RI No. 1396/MENKES/SK/VII/ 2011 tanggal 4 Juli 2011 dengan susunan sebagai berikut: *Pelindung*: Menteri Kesehatan RI, *Pengarah*: Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan, *Ketua 1*: Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, *Ketua II*: Deputi Bidang Pengawasan Produk Terapeutik dan NAPZA, *Sekretaris I*: Direktur Bina Produksi dan Distribusi Kefarmasian, *Sekretaris II*: Direktur Standardisasi Produk Terapeutik dan PKRT

Seksi-seksi:

1. Tatanama, farmasi, umum dan perundang-undangan *Ketua:* Dra. Lucky S.Slamet, MSc; *Anggota:* Drs. Richard Pandjaitan, Apt, SKM; Dra. Augustine Zaini, MSi; Dra. Endang Woro T, Apt, MSc; Dra. Reri Indriani, Apt; Dra. Nasirah Bahaudin, Apt, MM; Drs. Purwadi, Apt, MM, ME; Budi Djanu Purwanto, SH, MH; Dra. Anggraini Armyn, Apt, MM; Elza Gustanti, S.Si, Apt.
2. Biologi/Mikrobiologi *Ketua:* Prof. DR. Wahyono, SU, Apt; *Anggota:* Prof. DR. Ernawati Sinaga, Apt; DR. Isnaeni, Apt, MS; DR. Debbie S. Retroningrum, Apt; Drs. Roland Hutapea, M.Sc; Drs. Wusmin Tambunan, Apt, MSi; Dra. Kusmiaty, Apt, M.Pharm; Dra. Dwi Retno, MSi; Drs. Riza Sultoni, Apt, MM; Drs. Elon Sirait, Apt, MScPH.
3. Farmasetika/Teknologi Farmasi *Ketua:* Prof. DR. Achmad Fudholi, DEA, Apt; *Anggota:* Prof. DR. Yudi Padmadisastra, MSc, Apt; DR. Hasan Rachmat, M; DR. Marlin Abdassah, Apt; Dra. Esti Hendradi, Apt, PhD; Dra. A. Retno Tyas Utami, Apt, M.Epid; Dra. Muhti Okayani, Apt, M.Epid; Dra. Anny Sulistyowati, Apt; Dra. Rahmaniar Ulfah, Apt, MSi; Dita Novianti S.A, S.Si, Apt; Ikka Tjahyaningrum, S.Si, Apt.
4. Farmakokinetik/Biofarmasi *Ketua:* Prof. DR. Yeyet Cahyati Sumirtapura; *Anggota:* Prof. DR. Lukman Hakim. MSc, Apt; Drs. Didik Hasmono, MS; Dra. Siti Aisyah, Apt, MSi; Dra. Engko Sosialine, Apt, M.Biomed; Drs. Ketut Kartawijaya, Apt; Dra. Hermini Tetrasari, Apt, MSi; Dra. Elis Sukmawati, Apt; Dra. Ati Setiawati, Apt, M.Si; Dra. R. Dettie Yuliati, Apt, MSi.
5. Kimia analisis/Kimia Farmasi/Bahan Pembanding *Ketua:* Prof. DR. Slamet Ibrahim DEA; *Anggota:* DR. M. Yuwono; Prof. DR. Sugeng Riyanto, Apt, MS; Drs. JA. Kawira, Apt; DR. Harmita, Apt; Drs. Siam Subagyo, MSi; Drs. T. Bahdar J. Hamid, Apt, M.Pharm; Drs. Janahar Murad; Drs. Syahrial Tahir, Apt; Drs. Sudjaswadi Wirjowidagdo, Apt; Dra. Nani Sukasediati, M.Si, Apt.

Selain panitia, telah dibentuk pula Dewan Redaksi Suplemen Ketiga (III) Farmakope Indonesia Edisi IV sesuai Surat Keputusan Dirjen Binfar dan Alkes Nomor HK.03.05/V/424.1/2011 tanggal 5 Agustus 2011 dengan *Ketua:* Drs. Bahdar J. Hamid, Apt, M.Pharm; *Wakil Ketua:* Dra. Augustine Zaini, Apt, M.Si; dan dr.Setiawan Soeparan, MPH; *Sekretaris:* Dra. Detti Yuliati, Apt, M.Si; *Anggota:* Drs. Richard Pandjaitan, Apt, SKM; Drs. Janahar Murad, Apt; Drs. Syahrial Tahir, Apt, MM; Drs. Sudjaswadi Wirjowidagdo, Apt; Drs. Ketut Kartawijaya, Apt; Dra. Nani Sukasediati, Apt, MSi.

Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi IV yang terdiri dari 107 monografi baru, 97 monografi dengan perubahan, 3 lampiran baru dan 7 lampiran dengan perubahan, diberlakukan melalui Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor 006/MENKES/SK/I/2012 tanggal 12 Januari 2012.

Farmakope Indonesia Edisi IV yang telah dilengkapi dengan Suplemen I, Suplemen II, dan Suplemen III perlu direvisi untuk disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kefarmasian. Penyusunan Farmakope Indonesia Edisi V didahului dengan Pembentukan Panitia Penyusun Farmakope Indonesia Edisi V melalui Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor: 006/MENKES/SK/I/2014 tanggal 13 Januari 2014 dengan Susunan panitia sebagai berikut: *Pelindung*: Menteri Kesehatan, *Pengarah*: Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan, *Ketua I*: Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, *Ketua II:* Deputi Bidang Pengawasan Produk Terapetik dan NAPZA, *Sekretaris I*: Direktur Bina Produksi dan Distribusi Kefarmasian, *Sekretaris II:* Direktur Standardisasi Produk Terapetik dan PKRT.

I. Seksi-seksi:

1. Tata nama, Farmasi Umum dan Perundang-undangan

Ketua: Dra. A. Retno Tyas Utami, Apt, M.Epid; *Anggota:* Dra. Kustantinah, Apt, M.App.Sc; Drs. Richard Pandjaitan, Apt, SKM; Drs. T. Bahdar J. Hamid, Apt, MPharm; Drs. Purwadi, Apt., MM., ME.; Dra. Endang Woro T, Apt. MSc; Dra. Augustine Zaini, Apt, M.Si; Budi Djanu Purwanto, SH, MH; Dra. Moriana Hutabarat, Apt, MSi.; Dra. Hotma Limbong, Apt.; Dra. Hesti Kusuma, Apt.; Dra. Loise Riani Sirait, Apt, MSi.; Aan Risma Uli Nainggolan, S.Si. Apt., MSi.; Sri Haryanti, S.Si., Apt.; Daryani, S.Si., M.Sc.

2. Biologi/Mikrobiologi *Ketua:* Prof. DR. Wahyono, SU, Apt.; *Anggota:* Prof. DR. Ernawati Sinaga, Apt.;

DR. Isnaeni, Apt, MS; DR. Debbie S. Retnoningrum, Apt; Drs. Wusmin Tambunan, Apt, MSi; Dra. Kusmiaty, Apt, MPharm; Dra. Sumaria Sudian, Apt.; Dra. Dwi Retno, MSi; Dra. Muhti Okayani, Apt, MEpid; Dina Sintia Pamela, Apt, MFarm.; Dra. Sutanti Namtini, PhD.; Dra. Ika Prawahyu, MBiomed.; Dra. Herlina Budi, Apt., MSi.; Henny Setiawati, S.Si., Apt.; Yulia Karyani Dewi, S.Si.

3. Farmasetika/Teknologi Farmasi *Ketua:* Prof. DR. Achmad Fudholi, DEA, Apt.; *Anggota:* Prof. DR. Yudi Padmadisastra, Apt, MSc; DR. Hasan Rachmat, Apt; DR. Marline Abdassah, Apt; Dra. Esti Hendradi, Apt, PhD; Drs. Basuki Hadi, Apt, MM; Dra. Anny Sulistyowati, Apt; Dra. Rahmaniar Ulfah, Apt, MSi; Ikka Tjahyaningrum, S.Si., Apt; Nurul Hidayah., Apt., MSi.; Yudit Liske Kadang, S.Farm.,Apt; Attin Rachmawati,S.Si.; Lusitawati,S.Si.,Apt; Dra. Berlian Hatulusan Hutagalung.

4. Farmakokinetik/Biofarmasi *Ketua:* Prof. DR. Yeyet Cahyati Sumirtapura; *Anggota:* Prof. DR. Yahdiana Harahap, Apt, MS; Prof. DR. Lukman Hakim, MSc; Drs. Didik Hasmono, Apt, MS; Drs. Ketut Kartawijaya, Apt; DR. Iskandarsyah, MS, Apt; Dra. Hermini Tetrasari, Apt, MSi; Dra. Ati Setiawati, Apt, MSi; Drs. Siam Subagyo, MSi; Dra. Mirawati Siregar, Apt; Dra. Neviyenti, Apt; Dra. T. Rosalin, Apt; Dra. Rita Aritonang, Apt; Diah Lestari, S.Si.; Anggrida Saragih, S.Si., Apt; Sofiana Sari, S.Farm., Apt.

5. Kimia Analisis/Kimia Farmasi/Bahan Pembanding *Ketua:* Prof. DR. Slamet Ibrahim, DEA; *Anggota:* Prof. DR. M. Yuwono; Prof. DR. Sudibyo Martono, MS; Prof. DR. Sugeng Riyanto, Apt., MS; Drs. JA. Kawira,Apt; DR. Harmita, Apt; Drs. Syamsudin, Apt, Msi; Drs. Janahar Murad, Apt; Drs. Syahrial Tahir, Apt; Drs. Sudjaswadi Wirjowidagdo, Apt; Dra. Nani Sukasediati, Apt, MSc; Dra. Anggraini Armyn, Apt, MM; Dita Novianti, Apt, MM; Dra. Dini Prapti Karyani, Apt., MSi.; Dra. Hariati Wiratningrum, Apt., MSi; Nenden Solihatul Zannah, S.Si., Apt; Lilik Budiarti, S.Si., Apt.

II. Dewan Redaksi *Ketua:* Dra. Engko Sosialine, Apt., MBiomed; *Wakil Ketua I:* Dra. Augustine Zaini, Apt., MSi; *Wakil Ketua II:* Drs. Purwadi, Apt., MM., ME; *Sekretaris I:* Dra. R. Dettie Yuliati, Apt., MSi; *Sekretaris II:* Dra. Nadirah Rahim, Apt., MKes; *Anggota:* Drs. Richard Pandjaitan, Apt., SKM; Drs. Janahar Murad, Apt; Drs. Syahrial Tahir, Apt., MM; Dra. Nani Sukasediati, Apt., MSi; Drs. Wusmin Tambunan, MSi. Drs. Siam Subagyo, MSi; Dra. Tuning Nina Diyanti, Apt.

III. Sekretariat *Ketua:* Dra. Nadirah Rahim, Apt., MKes; *Wakil Ketua:* Dra. Muhti Okayani, Apt, MEpid; *Anggota:* Dina Sintia Pamela, Apt., MFarm; Ikka Tjahyaningrum, S.Si., Apt; Isnaeni Diniarti, S.Farm., Apt; Helfi Yanti Alit Rahayu, S.Si.,Apt; Ari Ariefah H., S.Farm., Apt; Nofiyanti; Damaris Parrangan; Ika Mahmudah, S.Si., Apt; Mutiara Djayanis Tia, S.Farm., Apt.

Farmakope Indonesia Edisi V ditetapkan sebagai standar mutu obat di Indonesia oleh Menteri Kesehatan RI melalui Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor: 108/MENKES/SK/IV/2014 tanggal 7 April 2014 tentang Pemberlakuan Farmakope Indonesia Edisi V.

Farmakope Indonesia Edisi V kemudian dilengkapi dengan terbitnya Suplemen I melalui Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor: HK.02.02/MENKES/366/2015 tanggal 15 September 2015. Disusul dengan Suplemen II dengan Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor: HK.01.07/MENKES/664/2017 tanggal 28 Desember 2017 dan Suplemen III dengan Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor: HK.01.07/MENKES/457/2018 tanggal 24 Agustus 2018.

Perkembangan jenis dan sediaan obat beredar di Indonesia serta perkembangan standar mutu agar terharmonisasi dengan standar internasional mendorong untuk disusunnya Farmakope Indonesia Edisi VI.

Untuk itu dibentuk Panitia Penyusun Farmakope Indonesia Edisi VI melalui Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor: HK.01.07/MENKES/39/2020 tanggal 10 Januari 2020.

Farmakope Indonesia Edisi VI ditetapkan sebagai standar mutu obat di Indonesia oleh Menteri Kesehatan RI melalui Keputusan Menteri Kesehatan RI ini.

DAFTAR SEDIAAN UMUM

1 Aerosol
2 Emulsi
3 Ekstrak dan Ekstrak Cair
4 Gel
5 Implan
6 Imunoserum
7 Inhalasi
8 Injeksi
9 Irigasi
10 Kapsul
11 Krim
12 Larutan
13 Pasta
14 Plester
15 Sediaan Obat Mata
16 Serbuk
17 Supositoria
18 Suspensi
19 Salep
20 Tablet
21 Vaksin

DAFTAR MONOGRAFI

1 Agar
2 Serbuk Agar
3 Air Murni
4 Air Steril untuk Injeksi
5 Air Steril untuk Irigasi
6 Air untuk Injeksi
7 Akarbosa
8 Tablet Akarbosa
9 Albendazol
10 Tablet Albendazol
11 Alendronat Natrium
12 Tablet Asam Alendronat
13 Alfa Tokoferol
14 Aloksiprin
15 Tablet Aloksiprin
16 Alopurinol
17 Tablet Alopurinol
18 Alprazolam
19 Tablet Alprazolam
20 Suspensi Oral Alumina dan Magnesia
21 Tablet Alumina dan Magnesia
22 Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Karbonat
23 Tablet Alumina dan Magnesium Karbonat
24 Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat
25 Tablet Alumina dan Magnesium Trisilikat
26 Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat
27 Tablet Kunyah Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat
28 Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon
29 Tablet Kunyah Alumina, Magnesia dan Simetikon
30 Gel Aluminium Hidroksida
31 Gel Aluminium Hidroksida Kering
32 Amfoterisin B
33 Salep Amfoterisin B
34 Amfoterisin B untuk Injeksi
35 Amikasin
36 Amikasin Sulfat
37 Injeksi Amikasin Sulfat
38 Amilorida Hidroklorida
39 Tablet Amilorida Hidroklorida
40 Aminofilin
41 Injeksi Aminofilin
42 Tablet Aminofilin
43 Tablet Lepas Tunda Aminofilin
44 Amiodaron Hidroklorida
45 Injeksi Amiodaron Hidroklorida
46 Amitriptilin Hidroklorida
47 Tablet Amitriptilin Hidroklorida
48 Amlodipin Besilat
49 Tablet Amlodipin Besilat
50 Amodiakuin Hidroklorida
51 Tablet Amodiakuin Hidroklorida
52 Amoksisilin
53 Kapsul Amoksisilin
54 Tablet Amoksisilin
55 Amoksisilin untuk Suspensi Oral
56 Amoksisilin Natrium
57 Tablet Amoksisilin dan Kalium Klavulanat
58 Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral
59 Amonia
60 Amonium Klorida

61 Ampisilin
62 Kapsul Ampisilin
63 Tablet Ampisilin
64 Ampisilin untuk Injeksi
65 Ampisilin untuk Suspensi Oral
66 Ampisilin Natrium
67 Ampisilin dan Sulbaktam untuk Injeksi
68 Anastrozol
69 Tablet Anastrozol
70 Antazolin Hidroklorida
71 Antipirin
72 Arang Jerap
73 Aripiprazol
74 Tablet Aripiprazol
75 Artemeter
76 Injeksi Artemeter
77 Tablet Artemeter dan Lumefantrin
78 Artesunat
79 Artesunat untuk Injeksi
80 Asam Alginat
81 Asam Aminokaproat
82 Tablet Asam Aminokaproat
83 Asam Aminosalisilat
84 Tablet Asam Aminosalisilat
85 Asam Asetat
86 Asam Asetat Glasial
87 Asam Asetilsalisilat
88 Tablet Asam Asetilsalisilat
89 Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar
90 Tablet Eferversen Asam Asetilsalisilat
91 Tablet Lepas Tunda Asam Asetilsalisilat
92 Asam Askorbat
93 Injeksi Asam Askorbat
94 Tablet Asam Askorbat
95 Asam Benzoat
96 Salep Asam Benzoat dan Salisilat
97 Asam Folat
98 Tablet Asam Folat
99 Asam Fosfat
100 Asam Fusidat
101 Tetes Mata Asam Fusidat
102 Asam Hidroklorida
103 Asam Mefenamat
104 Kapsul Asam Mefenamat
105 Tablet Asam Mefenamat
106 Asam Nalidiksat
107 Tablet Asam Nalidiksat
108 Asam Nitrat
109 Asam retinoat
110 Gel Asam retinoat
111 Krim Asam retinoat
112 Asam Salisilat
113 Salep Asam Salisilat
114 Asam Sitrat Anhidrat
115 Asam Sitrat Monohidrat
116 Asam Sorbat
117 Asam Sulfat
118 Asam Tartrat
119 Asam traneksamat
120 Injeksi Asam traneksamat
121 Tablet Asam traneksamat
122 Asam Undesilenat
123 Asam Ursodeoksikolat
124 Kapsul Asam Ursodeoksikolat
125 Asam Valproat
126 Kapsul Asam Valproat
127 Larutan Oral Asam Valproat
128 Asebutolol Hidroklorida
129 Kapsul Asebutolol Hidroklorida
130 Tablet Asebutolol Hidroklorida
131 Asetazolamida
132 Tablet Asetazolamida
133 Asetazolamida untuk Injeksi
134 Asetilkolin Klorida
135 Asetilsistein
136 Larutan Asetilsistein
137 Aseton
138 Asiklovir
139 Krim Asiklovir
140 Salep Asiklovir
141 Tablet Asiklovir
142 Asiklovir untuk injeksi
143 Astemizol
144 Tablet Astemizol
145 Atenolol
146 Tablet Atenolol
147 Atorvastatin Kalsium
148 Tablet Atorvastatin Kalsium
149 Atrakurium Besilat
150 Injeksi Atrakurium Besilat
151 Atropin Sulfat
152 Injeksi Atropin Sulfat
153 Tablet Atropin Sulfat
154 Tetes Mata Atropin Sulfat
155 Azatadin Maleat
156 Azatioprin
157 Tablet Azatioprin
158 Azitromisin
159 Kapsul Azitromisin
160 Tablet Azitromisin

161 Azitromisin untuk Injeksi
162 Azitromisin untuk Suspensi Oral
163 Barium Sulfat
164 Barium Sulfat untuk Suspensi
165 Basitrasin
166 Basitrasin Zink
167 Beklometason Dipropionat
168 Belerang Endap
169 Bentonit
170 Benzalkonium Klorida
171 Benzatin Benzilpenisilin
172 Suspensi untuk Injeksi Benzatin Benzilpenisilin
173 Benzetonium Klorida
174 Benzil Alkohol
175 Benzil Benzoat
176 Benzoil Peroksida Hidrat
177 Gel Benzoil Peroksida
178 Benzokain
179 Besi(II) Fumarat
180 Tablet Besi(II) Fumarat
181 Tablet Besi(II) Fumarat dan Asam Folat
182 Besi(II) Glukonat
183 Tablet Besi(II) Glukonat
184 Besi(II) Sulfat
185 Larutan oral Besi(II) Sulfat
186 Tablet Besi(II) Sulfat
187 Betahistin Hidroklorida
188 Tablet Betahistin Hidroklorida
189 Betaksolol Hidroklorida
190 Tetes Mata Betaksolol Hidroklorida
191 Betametason
192 Tablet Betametason
193 Tetes Mata Betametason
194 Betametason Dipropionat
195 Krim Betametason Dipropionat
196 Salep Betametason Dipropionat
197 Betametason Natrium Fosfat
198 Injeksi Betametason Natrium Fosfat
199 Betametason Valerat
200 Krim Betametason Valerat
201 Salep Betametason Valerat
202 Bikalutamida
203 Tablet Bikalutamida
204 Biperiden
205 Injeksi Biperiden Laktat
206 Bisakodil
207 Supositoria Bisakodil
208 Tablet Lepas Tunda Bisakodil
209 Bismut Subgalat
210 Bismut Subkarbonat
211 Bismut Subnitrat
212 Bisoprolol Fumarat
213 Tablet Bisoprolol Fumarat
214 Bleomisin Sulfat
215 Bleomisin untuk Injeksi
216 Brinzolamida
217 Suspensi Tetes Mata Brinzolamida
218 Bromfeniramin Maleat
219 Bromheksin Hidroklorida
220 Bromokriptin Mesilat
221 Tablet Bromokriptin Mesilat
222 Budesonid
223 Bupivakin Hidroklorida
224 Injeksi Bupivakin Hidroklorida
225 Bupivakin Hidroklorida dalam Injeksi Dekstrosa
226 Buprenorfin Hidroklorida
227 Buspiron Hidroklorida
228 Tablet Buspiron Hidroklorida
229 Busulfan
230 Tablet Busulfan
231 Butil Hidroksianisol
232 Butil Hidroksitoluen
233 Butilparaben
234 Daktinomisin
235 Daktinomisin untuk Injeksi
236 Dapson
237 Tablet Dapson
238 Daunorubisin Hidroklorida
239 Daunorubisin Hidroklorida untuk Injeksi
240 Deferoksamin Mesilat
241 Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi
242 Deksametason
243 Gel Deksametason
244 Injeksi Deksametason
245 Tablet Deksametason
246 Deksametason Asetat
247 Deksametason Natrium Fosfat
248 Injeksi Deksametason Natrium Fosfat
249 Deksbromfeniramin Maleat
250 Deksklorfeniramin Maleat
251 Larutan Oral Deksklorfeniramin Maleat
252 Tablet Deksklorfeniramin Maleat
253 Dekspantenol
254 Dekstran 40
255 Injeksi Dekstran 40 dalam Dekstrosa
256 Injeksi Dekstran 40 dalam Natrium Klorida
257 Dekstran 70
258 Injeksi Dekstran 70 dalam Dekstrosa

259 Injeksi Dekstran 70 dalam Natrium Klorida
260 Dekstrometorfan
261 Dekstrometorfan Hidrobromida
262 Dekstrosa
263 Injeksi Dekstrosa
264 Dekualinium Klorida
265 Demeklosiklin Hidroklorida
266 Kapsul Demeklosiklin Hidroklorida
267 Deslanosida
268 Injeksi Deslanosida
269 Desogestrel
270 Tablet Desogestrel
271 Tablet Desogestrel dan Etinil Estradiol
272 Desoksimetason
273 Gel Desoksimetason
274 Krim Desoksimetason
275 Salep Desoksimetason
276 Diazepam
277 Injeksi Diazepam
278 Tablet Diazepam
279 Dibekasin Sulfat
280 Dibukain Hidroklorida
281 Didanosin
282 Didanosin untuk Larutan Oral
283 Didrogesteron
284 Tablet Didrogesteron
285 Dietilkarbamazin Sitrat
286 Tablet Dietilkarbamazin Sitrat
287 Dietilstilbestrol
288 Difenhidramin Hidroklorida
289 Injeksi Difenhidramin Hidroklorida
290 Larutan Oral Difenhidramin Hidroklorida
291 Difenoksilat Hidroklorida
292 Tablet Digitalis
293 Digitoksin
294 Tablet Digitoksin
295 Digoksin
296 Injeksi Digoksin
297 Larutan Oral Digoksin
298 Tablet Digoksin
299 Dihidroergotamin Mesilat
300 Dihidrostreptomisin Sulfat
301 Diklofenak Kalium
302 Tablet Diklofenak Kalium
303 Diklofenak Natrium
304 Tablet Lepas Tunda Diklofenak Natrium
305 Dikloksasilin Natrium
306 Kapsul Dikloksasilin Natrium
307 Dikloksasilin Natrium untuk Suspensi Oral
308 Diltiazem Hidroklorida
309 Injeksi Diltiazem
310 Kapsul Lepas Lambat Diltiazem Hidroklorida
311 Tablet Diltiazem Hidroklorida
312 Dimenhidrinat
313 Tablet Dimenhidrinat
314 Dimerkaprol
315 Dimetikon
316 Dinatrium Edetat
317 Tetes Mata Dinatrium Edetat
318 Dipiridamol
319 Tablet Dipiridamol
320 Disiklomin Hidroklorida
321 Disopiramida
322 Disopiramida Fosfat
323 Kapsul Disopiramida Fosfat
324 Dobutamin Hidroklorida
325 Injeksi Dobutamin
326 Dobutamin untuk Injeksi
327 Doksazosin Mesilat
328 Tablet Doksazosin
329 Doksilamin Suksinat
330 Doksisiklin
331 Doksisiklin Hiklat
332 Kapsul Doksisiklin Hiklat
333 Tablet Doksisiklin Hiklat
334 Doksorubisin Hidroklorida
335 Doksorubisin Hidroklorida untuk Injeksi
336 Suspensi oral Domperidon
337 Domperidon Maleat
338 Tablet Domperidon
339 Donepezil Hidroklorida
340 Tablet Donepezil Hidroklorida
341 Dopamin Hidroklorida
342 Injeksi Dopamin Hidroklorida
343 Droperidol
344 Edrofonium Klorida
345 Efavirenz
346 Kapsul Efavirenz
347 Efedrin
348 Efedrin Hidroklorida
349 Tablet Efedrin Hidroklorida
350 Efedrin Sulfat
351 Injeksi Efedrin Sulfat
352 Ekonazol Nitrat
353 Krim Ekonazol Nitrat
354 Emetin Hidroklorida
355 Injeksi Emetin Hidroklorida
356 Enapril Maleat
357 Tablet Enapril Maleat

358 Enfluran
359 Epinefrin Bitartrat
360 Injeksi Epinefrin
361 Tetes Mata Epinefrin
362 Epirubisin Hidroklorida
363 Injeksi Epirubisin Hidroklorida
364 Epirubisin Hidroklorida untuk Injeksi
365 Ergokalsiferol
366 Ergometrin Maleat
367 Injeksi Ergometrin Maleat
368 Tablet Ergometrin Maleat
369 Ergotamin Tartrat
370 Ergotamin Tartrat Injeksi
371 Tablet Ergotamin Tartrat
372 Tablet Ergotamin Tartrat dan Kofein
373 Eritromisin
374 Salep Eritromisin
375 Tablet Eritromisin
376 Eritromisin Etilsuksinat
377 Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat
378 Tablet Eritromisin Etilsuksinat
379 Eritromisin Etilsuksinat untuk Suspensi Oral
380 Eritromisin Stearat
381 Tablet Eritromisin Stearat
382 Estradiol
383 Estradiol Benzoat
384 Estradiol Sipionat
385 Estriol
386 Estrogen Terkonjugasi
387 Tablet Estrogen Terkonyugasi
388 Etakridin Laktat
389 Etambutol Hidroklorida
390 Tablet Etambutol Hidroklorida
391 Etanol
392 Etanol Absolut
393 Etanol Encer
394 Etoksibenzamida
395 Eter
396 Etil Klorida
397 Etilmorfin Hidroklorida
398 Etilparaben
399 Etinil Estradiol
400 Tablet Etinil Estradiol
401 Etionamida
402 Tablet Etionamida
403 Etoposida
404 Injeksi Etoposida
405 Kapsul Etoposida
406 Etosuksimida
407 Famotidin
408 Tablet Famotidin
409 Feksofenadin Hidroklorida
410 Kapsul Feksofenadin Hidroklorida
411 Tablet Feksofenadin Hidroklorida
412 Felodipin
413 Fenazopiridin Hidroklorida
414 Fenilbutazon
415 Tablet Fenilbutazon
416 Fenilefrin Hidroklorida
417 Fenilmerkuri Asetat
418 Fenilmerkuri Nitrat
419 Fenilpropanolamin Hidroklorida
420 Feniramin Maleat
421 Fenitoin
422 Suspensi Oral Fenitoin
423 Tablet Kunyah Fenitoin
424 Fenitoin Natrium
425 Injeksi Fenitoin Natrium
426 Kapsul Fenitoin Natrium
427 Fenobarbital
428 Tablet Fenobarbital
429 Fenobarbital Natrium
430 Injeksi Fenobarbital Natrium
431 Fenobarbital Natrium untuk Injeksi
432 Fenofibrat
433 Kapsul Fenofibrat
434 Tablet Fenofibrat
435 Fenol
436 Fenol Cair
437 Fenolftalein
438 Fenoterol Hidrobromida
439 Fentanil Sitrat
440 Injeksi Fentanil Sitrat
441 Finasterid
442 Tablet Finasterid
443 Fitonadion
444 Injeksi Fitonadion
445 Tablet Fitonadion
446 Fludarabin Fosfat
447 Fludarabin Fosfat untuk Injeksi
448 Fludrokortison Asetat
449 Flufenazin Dekanoat
450 Flufenazin Enantat
451 Flufenazin Hidroklorida
452 Tablet Flufenazin Hidroklorida
453 Flukloksasilin Natrium
454 Flukonazol
455 Injeksi Flukonazol
456 Kapsul Flukonazol
457 Tablet Flukonazol

458 Fluokortolon Heksanoat
459 Fluokortolon Pivalat
460 Fluoksetin Hidroklorida
461 Kapsul Fluoksetin
462 Tablet Fluoksetin
463 Fluoksimesteron
464 Fluorometolon
465 Suspensi Tetes Mata Fluorometolon
466 Fluoresein Natrium
467 Fluorourasil
468 Injeksi Fluorourasil
469 Fluosinolon Asetonida
470 Krim Fluosinolon Asetonida
471 Salep Fluosinolon Asetonida
472 Flurazepam Hidroklorida
473 Flurbiprofen Natrium
474 Furosemida
475 Injeksi Furosemida
476 Tablet Furosemida
477 Gabapentin
478 Kapsul Gabapentin
479 Gansiklovir
480 Gansiklovir untuk Injeksi
481 Garam Oralit
482 Gelatin
483 Gemfibrosil
484 Kapsul Gemfibrosil
485 Tablet Gemfibrosil
486 Gemsitabin Hidroklorida
487 Gemsitabin untuk Injeksi
488 Gentamisin Sulfat
489 Injeksi Gentamisin
490 Krim Gentamisin Sulfat
491 Salep Gentamisin Sulfat
492 Salep Mata Gentamisin Sulfat
493 Tetes Mata Gentamisin Sulfat
494 Gentian Violet
495 Glibenklamida
496 Tablet Glibenklamida
497 Gliklazida
498 Tablet Gliklazida
499 Glimepirida
500 Tablet Glimepirida
501 Glipizida
502 Tablet Glipizida
503 Gliserin
504 Larutan Oral Gliserin
505 Tetes mata Gliserin
506 Glisin
507 Gom Akasia
508 Serbuk Gom Akasia
509 Gonadotropin Korionik
510 Gonadotropin Korionik untuk Injeksi
511 Griseofulvin
512 Tablet Griseofulvin
513 Guaifenesin
514 Tablet Guaifenesin
515 Haloperidol
516 Injeksi Haloperidol
517 Larutan Oral Haloperidol
518 Tablet Haloperidol
519 Halotan
520 Halsinonida
521 Heksaklorfen
522 Hidralazin Hidroklorida
523 Hidrogen Peroksida Pekat
524 Larutan Topikal Hidrogen Peroksida
525 Hidrokuinon
526 Krim Hidrokuinon
527 Hidroklorotiazida
528 Tablet Hidroklorotiazida
529 Hidrokortison
530 Injeksi Suspensi Hidrokortison
531 Salep Hidrokortison
532 Tablet Hidrokortison
533 Hidrokortison Asetat
534 Krim Hidrokortison Asetat
535 Hidrokortison Butirat
536 Hidroksiprogesteron Kaproat
537 Injeksi Hidroksiprogesteron Kaproat
538 Hidroksizin Hidroklorida
539 Hidroksokobalamin
540 Hiosiamin Sulfat
541 Hiosin Butilbromida
542 Injeksi Hiosin Butilbromida
543 Tablet Hiosin Butilbromida
544 Hiosin Hidrobromida
545 Injeksi Hiosin Hidrobromida
546 Tablet Hiosin Hidrobromida
547 Homatropin Hidrobromida
548 Tetes Mata Homatropin Hidrobromida
549 Ibuprofen
550 Suspensi Oral Ibuprofen
551 Tablet Ibuprofen
552 Idoksuridin
553 Salep Mata Idoksuridin
554 Ifosfamida
555 Ifosfamida untuk Injeksi
556 Ioheksol
557 Injeksi Ioheksol

558 Iopamidol
559 Injeksi Iopamidol
560 Iopromida
561 Injeksi Iopromida
562 Ikhtamol
563 Imipramin Hidroklorida
564 Indometasin
565 Kapsul Indometasin
566 Indometasin Natrium
567 Indometasin untuk Injeksi
568 Inositol Nikotinat
569 Iodum
570 Iodum Tingtur
571 Irbesartan
572 Tablet Irbesartan
573 Tablet Irbesartan dan Hidroklorotiazida
574 Irinotekan Hidroklorida
575 Injeksi Irinotekan Hidroklorida
576 Isoksuprin Hidroklorida
577 Injeksi Isoksuprin Hidroklorida
578 Isoniazid
579 Tablet Isoniazid
580 Isosorbid Dinitrat Encer
581 Tablet Isosorbid Dinitrat
582 Tablet Lepas Lambat Isosorbid Dinitrat
583 Tablet Sublingual Isosorbid Dinitrat
584 Isosorbid Mononitrat Encer
585 Tablet Isosorbid Mononitrat
586 Tablet Lepas Lambat Isosorbit Mononitrat
587 Kalamin
588 Kalium Iodida
589 Kalium Klorida
590 Kalium Klorida dalam Injeksi Natrium Klorida
591 Kalium Permanganat
592 Kalium Guaiakolsulfonat
593 Kalsitriol
594 Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat
595 Kalsium Glukonat
596 Injeksi Kalsium Glukonat
597 Kalsium Hidroksida
598 Larutan Topikal Kalsium Hidroksida
599 Kalsium Karbonat
600 Suspensi Oral Kalsium Karbonat
601 Tablet Kalsium Karbonat
602 Kalsium Klorida
603 Injeksi Kalsium Klorida
604 Kalsium Laktat
605 Tablet Kalsium Laktat
606 Kalsium Pantotenat
607 Kalsium Sulfat
608 Kamfer
609 Kanamisin Sulfat
610 Injeksi Kanamisin Sulfat
611 Kapsul Kanamisin Sulfat
612 Kanamisin Sulfat untuk Injeksi
613 Kandesartan Sileksetil
614 Tablet Kandesartan Sileksetil
615 Kaolin Ringan
616 Kapesitabin
617 Tablet Kapesitabin
618 Kapreomisin Sulfat
619 Kapreomisin Sulfat untuk Injeksi
620 Kaptopril
621 Tablet Kaptopril
622 Karbamazepin
623 Suspensi Oral Karbamazepin
624 Tablet Karbamazepin
625 Karbidopa
626 Karbinoksamin Maleat
627 Karboksimetilselulosa Natrium
628 Karbon Dioksida
629 Karboplatin
630 Injeksi Karboplatin
631 Karboplatin untuk Injeksi
632 Karvedilol
633 Tablet Karvedilol
634 Ketamin Hidroklorida
635 Injeksi Ketamin Hidroklorida
636 Ketokonazol
637 Krim Ketokonazol
638 Tablet Ketokonazol
639 Ketoprofen
640 Kapsul Ketoprofen
641 Ketorolak Trometamin
642 Injeksi Ketorolak Trometamin
643 Tablet Ketorolak Trometamin
644 Kimotripsin
645 Klaritromisin
646 Klaritromisin untuk Suspensi Oral
647 Tablet Klaritromisin
648 Tablet Lepas Lambat Klaritromisin
649 Klavulanat Kalium
650 Klemastin Fumarat
651 Tablet Klemastin Fumarat
652 Klidinium Bromida
653 Klindamisin Fosfat
654 Gel Klindamisin Fosfat
655 Injeksi Klindamisin
656 Larutan Topikal Klindamisin Fosfat

657 Suspensi Topikal Klindamisin Fosfat
658 Klindamisin untuk Injeksi
659 Klindamisin Hidroklorida
660 Kapsul Klindamisin Hidroklorida
661 Klindamisin Palmitat Hidroklorida
662 Klobazam
663 Tablet Klobazam
664 Klobetasol Propionat
665 Krim Klobetasol Propionat
666 Klofazimin
667 Kapsul Klofazimin
668 Kloksasilin Natrium
669 Klomifen Sitrat
670 Tablet Klomifen Sitrat
671 Klomipramin Hidroklorida
672 Kapsul Klomipramin Hidroklorida
673 Klonazepam
674 Tablet Klonazepam
675 Klonidin Hidroklorida
676 Injeksi Klonidin Hidroklorida
677 Tablet Klonidin Hidroklorida
678 Klopidogrel Bisulfat
679 Tablet Klopidogrel
680 Kloral Hidrat
681 Klorambusil
682 Tablet Klorambusil
683 Kloramfenikol
684 Kapsul Kloramfenikol
685 Krim Kloramfenikol
686 Salep Mata Kloramfenikol
687 Tetes Mata Kloramfenikol
688 Tetes Telinga Kloramfenikol
689 Kloramfenikol Natrium Suksinat
690 Kloramfenikol Natrium Suksinat untuk Injeksi
691 Kloramfenikol Palmitat
692 Suspensi Oral Kloramfenikol Palmitat
693 Klordiazepoksida
694 Tablet Klordiazepoksida
695 Klordiazepoksida Hidroklorida
696 Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida
697 Tablet Klordiazepoksida Hidroklorida
698 Kapsul Klordiazepoksid Hidroklorida dan Klidinium Bromida
699 Klorfenamin Maleat
700 Injeksi Klorfenamin Maleat
701 Tablet Klorfenamin Maleat
702 Klorheksidin Asetat
703 Larutan Klorheksidin Glukonat
704 Klorheksidin Hidroklorida
705 Klorobutanol
706 Klorobutanol Anhidrat
707 Kloroform
708 Klorokresol
709 Klorokuin
710 Klorokuin Fosfat
711 Tablet Klorokuin Fosfat
712 Injeksi Klorokuin Hidroklorida
713 Klorokuin Sulfat
714 Klorpromazin Hidroklorida
715 Injeksi Klorpromazin Hidroklorida
716 Sirup Klorpromazin Hidroklorida
717 Tablet Klorpromazin Hidroklorida
718 Klorpropamida
719 Tablet Klorpropamida
720 Klortalidon
721 Tablet Klortalidon
722 Klorzoksazon
723 Tablet Klorzoksazon
724 Klotrimazol
725 Krim Klotrimazol
726 Larutan Topikal Klotrimazol
727 Tablet Vaginal Klotrimazol
728 Klozapin
729 Tablet Klozapin
730 Kodein
731 Kodein Fosfat
732 Tablet Kodein Fosfat
733 Kodein Hidroklorida
734 Kofein
735 Injeksi Kofein Sitrat
736 Kolekalsiferol
737 Resin Kolestiramin
738 Resin Kolestiramin untuk Suspensi Oral
739 Kolistin Sulfat
740 Kolkhisin
741 Tablet Kolkhisin
742 Koloidal Atapulgit Teraktivasi
743 Injeksi Kortikotropin
744 Kortikotropin untuk Injeksi
745 Kortison Asetat
746 Suspensi Steril Kortison Asetat
747 Kuinidin Sulfat
748 Tablet Kuinidin Sulfat
749 Kuinin Etilkarbonat
750 Kuinin Hidroklorida
751 Kuinin Sulfat
752 Tablet Kuinin Sulfat
753 Laktosa Anhidrat
754 Laktosa Monohidrat

755 Laktulosa Pekat
756 Larutan Laktulosa
757 Lamivudin
758 Tablet Lamivudin
759 Tablet Lamivudin dan Zidovudin
760 Lamotrigin
761 Tablet Lamotrigin
762 Lansoprazol
763 Kapsul Lepas Tunda Lansoprazol
764 Leflunomida
765 Tablet Leflunomida
766 Lemak Bulu Domba
767 Letrozol
768 Tablet Letrozol
769 Leukovorin Kalsium
770 Injeksi Leukovorin Kalsium
771 Tablet Leukovorin Kalsium
772 Leuprorelin
773 Leuprorelin untuk Injeksi
774 Levamisol Hidroklorida
775 Tablet Levamisol Hidroklorida
776 Levetirasetam
777 Tablet Levetirasetam
778 Levodopa
779 Levofloksasin
780 Infus Levofloksasin
781 Larutan Oral Levofloksasin
782 Tablet Levofloksasin
783 Levonorgestrel
784 Tablet Levonorgestrel dan Etinil Estradiol
785 Levotiroksin Natrium
786 Tablet Levotiroksin Natrium
787 Lidokain Hidroklorida
788 Gel Lidokain Hidroklorida
789 Injeksi Lidokain Hidroklorida
790 Larutan Oral-Topikal Lidokain Hidroklorida
791 Injeksi Lidokain Hidroklorida dan Dekstrosa
792 Injeksi Lidokain Hidroklorida dan Epinefrin
793 Linestrenol
794 Linkomisin Hidroklorida
795 Injeksi Linkomisin Hidroklorida
796 Kapsul Linkomisin Hidroklorida
797 Lisin Asetat
798 Lisinopril
799 Tablet Lisinopril
800 Litium karbonat
801 Tablet Litium karbonat
802 Loperamida Hidroklorida
803 Kapsul Loperamida Hidroklorida
804 Tablet Loperamida Hidroklorida
805 Lopinavir
806 Tablet Lopinavir dan Ritonavir
807 Loratadin
808 Larutan Oral Loratadin
809 Tablet Loratadin
810 Lorazepam
811 Tablet Lorazepam
812 Losartan Kalium
813 Tablet Losartan Kalium
814 Lovastatin
815 Tablet Lovastatin
816 Lumefantrin
817 Magnesium Hidroksida
818 Magnesium Karbonat
819 Magnesium Oksida
820 Magnesium Stearat
821 Magnesium Sulfat
822 Injeksi Magnesium Sulfat
823 Magnesium Trisilikat
824 Malam Kuning
825 Malam Putih
826 Mangan Sulfat
827 Manitol
828 Injeksi Manitol
829 Maprotilin Hidroklorida
830 Tablet Maprotilin Hidroklorida
831 Mebendazol
832 Suspensi Oral Mebendazol
833 Tablet Mebendazol
834 Medroksiprogesteron Asetat
835 Injeksi Suspensi Medroksiprogesteron Asetat
836 Tablet Medroksiprogesteron Asetat
837 Meksiletin Hidroklorida
838 Melfalan
839 Tablet Melfalan
840 Meloksikam
841 Suspensi Oral Meloksikam
842 Tablet Meloksikam
843 Menadion
844 Injeksi Menadion
845 Menadion Natrium Bisulfit
846 Mentol
847 Mepiramin Maleat
848 Meprobamat
849 Merkaptopurin
850 Tablet Merkaptopurin
851 Meropenem
852 Meropenem untuk Injeksi
853 Mestranol
854 Metadon Hidroklorida

855 Larutan Oral Metadon Hidroklorida
856 Tablet Metadon Hidroklorida
857 Metamizol Natrium
858 Tablet Metamizol Natrium
859 Metaproterenol Sulfat
860 Metenamin
861 Metenamin Mandelat
862 Tablet Metenamin Mandelat
863 Metformin Hidroklorida
864 Tablet Metformin Hidroklorida
865 Metildopa
866 Tablet Metildopa
867 Metilergometrin Maleat
868 Injeksi Metilergometrin Maleat
869 Tablet Metilergometrin Maleat
870 Metilfenidat Hidroklorida
871 Tablet Lepas Lambat Metilfenidat Hidroklorida
872 Metilparaben
873 Metilprednisolon
874 Metilprednisolon Tablet
875 Metilprednisolon Asetat
876 Injeksi Suspensi Metilprednisolon Asetat
877 Metilselulosa
878 Metiltestosteron
879 Metiltionin Klorida
880 Injeksi Metiltionin Klorida
881 Metil Salisilat
882 Metionin
883 Metoklopramida Hidroklorida
884 Injeksi Metoklopramida Hidroklorida
885 Larutan Oral Metoklopramida Hidroklorida
886 Tablet Metoklopramida Hidroklorida
887 Metoksalen
888 Metoprolol Tartrat
889 Injeksi Metoprolol Tartrat
890 Tablet Metoprolol Tartrat
891 Metotreksat
892 Injeksi Metotreksat
893 Tablet Metotreksat
894 Metronidazol
895 Injeksi Metronidazol
896 Tablet Metronidazol
897 Metronidazol Benzoat
898 Suspensi Oral Metronidazol Benzoat
899 Midazolam
900 Injeksi Midazolam
901 Mikonazol Nitrat
902 Krim Mikonazol Nitrat
903 Serbuk Topikal Mikonazol Nitrat
904 Minosiklin Hidroklorida
905 Minyak Ikan
906 Minyak Jarak
907 Minyak Mineral
908 Minyak Permen
909 Minyak Zaitun
910 Mitomisin
911 Mitomisin untuk Injeksi
912 Moksifloksasin Hidroklorida
913 Tetes Mata Moksifloksasin
914 Mometason Furoat
915 Krim Mometason Furoat
916 Morfin Hidroklorida
917 Morfin Sulfat
918 Injeksi Morfin Sulfat
919 Nadolol
920 Tablet Nadolol
921 Nafazolin Hidroklorida
922 Nafazolin Nitrat
923 Nalokson Hidroklorida
924 Injeksi Nalokson Hidroklorida
925 Nandrolon Dekanoat
926 Injeksi Nandrolon Dekanoat
927 Nandrolon Fenpropionat
928 Injeksi Nandrolon Fenpropionat
929 Naproksen
930 Naproksen Natrium
931 Tablet Naproksen Natrium
932 Natamisin
933 Suspensi Tetes Mata Natamisin
934 Natrium Aminosalisilat
935 Tablet Natrium Aminosalisilat
936 Natrium Askorbat
937 Natrium Benzoat
938 Natrium Fluorida
939 Natrium Fusidat
940 Salep Natrium Fusidat
941 Natrium Hidrogen Karbonat
942 Injeksi Natrium Hidrogen Karbonat
943 Tablet Natrium Hidrogen Karbonat
944 Natrium Hidroksida
945 Natrium Klorida
946 Injeksi Natrium Klorida
947 Injeksi Ringer
948 Injeksi Ringer Laktat
949 Natrium Lauril Sulfat
950 Natrium Metabisulfit
951 Natrium Nitropusida
952 Natrium Nitropusida untuk injeksi
953 Natrium Salisilat

954 Natrium Sitrat
955 Natrium Tetraborat
956 Natrium Tiosulfat
957 Injeksi Natrium Tiosulfat
958 Neomisin Sulfat
959 Salep Mata Neomisin Sulfat dan Polimiksin B Sulfat
960 Tetes Mata Neomisin Sulfat dan Polimiksin B Sulfat
961 Salep Mata Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat dan Basitrasin Zink
962 Suspensi Tetes Mata Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat dan Deksametason
963 Tetes Telinga Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat dan Hidrokortison
964 Neomisin untuk injeksi
965 Neostigmin Bromida
966 Tablet Neostigmin Bromida
967 Neostigmin Metilsulfat
968 Injeksi Neostigmin Metilsulfat
969 Nevirapin
970 Suspensi Oral Nevirapin
971 Tablet Nevirapin
972 Nifedipin
973 Kapsul Nifedipin
974 Tablet Nifedipin
975 Tablet Lepas Lambat Nifedipin
976 Nikardipin Hidroklorida
977 Injeksi Nikardipin Hidroklorida
978 Niketamida
979 Nikotinamida
980 Tablet Nikotinamida
981 Nikotinil Alkohol Tartrat
982 Nimodipin
983 Infus Nimodipin
984 Tablet Nimodipin
985 Nistatin
986 Krim Nistatin
987 Losio Nistatin
988 Salep Nistatin
989 Suspensi Oral Nistatin
990 Tablet Nistatin
991 Tablet Vaginal Nistatin
992 Nitrazepam
993 Tablet Nitrazepam
994 Nitrofurantoin
995 Kapsul Nitrofurantoin
996 Tablet Nitrofurantoin
997 Nitrogliserin Encer
998 Injeksi Nitrogliserin
999 Tablet Sub Lingual Nitrogliserin
1000 Norepinefrin Bitartrat
1001 Injeksi Norepinefrin Bitartrat
1002 Noretisteron
1003 Tablet Noretisteron
1004 Norgestrel
1005 Nortriptilin Hidroklorida
1006 Noskapin
1007 Ofloksasin
1008 Tablet Ofloksasin
1009 Oksaliplatin
1010 Injeksi Oksaliplatin
1011 Oksaliplatin untuk Injeksi
1012 Oksigen
1013 Oksigen 93%
1014 Oksimetazolin Hidroklorida
1015 Tetes Hidung Oksimetazolin Hidroklorida
1016 Tetes Mata Oksimetazolin Hidroklorida
1017 Oksitetrasiklin
1018 Oksitetrasiklin Hidroklorida
1019 Oksitetrasiklin Hidroklorida untuk Injeksi
1020 Salep Oksitetrasiklin Hidroklorida dan Hidrokortison
1021 Salep Oksitetrasiklin Hidroklorida dan Polimiksin B Sulfat
1022 Oksitosin
1023 Injeksi Oksitosin
1024 Oksprenolol Hidroklorida
1025 Olopatadin Hidroklorida
1026 Tetes Mata Olopatadin Hidroklorida
1027 Omeprazol
1028 Kapsul Lepas Tunda Omeprazol
1029 Tablet Lepas Tunda Omeprazol
1030 Ondansetron Hidroklorida
1031 Injeksi Ondansetron
1032 Larutan Oral Ondansetron
1033 Tablet Ondansetron
1034 Orlistat
1035 Kapsul Orlistat
1036 Paklitaksel
1037 Injeksi Paklitaksel
1038 Pankreatin
1039 Pankuronium Bromida
1040 Injeksi Pankuronium Bromida
1041 Papaverin Hidroklorida
1042 Injeksi Papaverin Hidroklorida
1043 Tablet Papaverin Hidroklorida
1044 Parafin
1045 Paraformaldehida
1046 Parasetamol

1047 Injeksi Parasetamol
1048 Larutan Oral Parasetamol
1049 Suspensi Oral Parasetamol
1050 Tablet Parasetamol
1051 Tablet Parasetamol dan Kofein
1052 Paromomisin Sulfat
1053 Pati Beras
1054 Pati Gandum
1055 Pati Jagung
1056 Pati Kentang
1057 Pati Singkong
1058 Pektin
1059 Penisilin V
1060 Tablet Penisilin V
1061 Pentoksifilin
1062 Perak Nitrat
1063 Perak Sulfadiazin
1064 Krim Perak Sulfadiazin
1065 Perfenazin
1066 Tablet Perfenazin
1067 Petidin Hidroklorida
1068 Injeksi Petidin Hidroklorida
1069 Pilokarpin Hidroklorida
1070 Tetes Mata Pilokarpin Hidroklorida
1071 Pilokarpin Nitrat
1072 Tetes Mata Pilokarpin Nitrat
1073 Pindolol
1074 Pioglitazon Hidroklorida
1075 Tablet Pioglitazon
1076 Piperazin
1077 Piperazin Sitrat
1078 Larutan Oral Piperazin Sitrat
1079 Tablet Piperazin Sitrat
1080 Pirantel Pamoat
1081 Suspensi Oral Pirantel Pamoat
1082 Pirasetam
1083 Pirazinamida
1084 Tablet Pirazinamida
1085 Piridoksin Hidroklorida
1086 Injeksi Piridoksin Hidroklorida
1087 Tablet Piridoksin Hidroklorida
1088 Piridostigmin Bromida
1089 Tablet Piridostigmin Bromida
1090 Pirimetamin
1091 Piroksikam
1092 Kapsul Piroksikam
1093 Tablet Piroksikam
1094 Polietilen Glikol
1095 Polietilen Glikol 400
1096 Polimiksin B Sulfat
1097 Polimiksin B untuk Injeksi
1098 Polisorbat 20
1099 Polisorbat 60
1100 Polisorbat 80
1101 Povidon Iodum
1102 Larutan Topikal Povidon Iodum
1103 Pravastatin Natrium
1104 Tablet Pravastatin Natrium
1105 Prazikuantel
1106 Tablet Prazikuantel
1107 Prazosin Hidroklorida
1108 Tablet Prazosin Hidroklorida
1109 Prednisolon
1110 Krim Prednisolon
1111 Tablet Prednisolon
1112 Prednisolon Asetat
1113 Suspensi Tetes Mata Prednisolon Asetat
1114 Prednison
1115 Tablet Prednison
1116 Primakuin Fosfat
1117 Tablet Primakuin Fosfat
1118 Probenesid
1119 Tablet Probenesid
1120 Progesteron
1121 Prokain Hidroklorida
1122 Injeksi Prokain Hidroklorida
1123 Prokain Penisilin G
1124 Prokainamida Hidroklorida
1125 Prometazin Hidroklorida
1126 Injeksi Prometazin Hidroklorida
1127 Larutan Oral Prometazin Hidroklorida
1128 Tablet Prometazin Hidroklorida
1129 Prometazin Teoklat
1130 Propantelin Bromida
1131 Propilen Glikol
1132 Propiliodon
1133 Propilparaben
1134 Propiltiourasil
1135 Tablet Propiltiourasil
1136 Propofol
1137 Propranolol Hidroklorida
1138 Injeksi Propranolol Hidroklorida
1139 Tablet Propranolol Hidroklorida
1140 Protamin Sulfat
1141 Injeksi Protamin Sulfat
1142 Pseudoefedrin Hidroklorida
1143 Ramipril
1144 Tablet Ramipril
1145 Ranitidin Hidroklorida
1146 Injeksi Ranitidin

1147 Tablet Ranitidin Hidroklorida
1148 Repaglinida
1149 Tablet Repaglinida
1150 Reserpin
1151 Tablet Reserpin
1152 Resorsinol
1153 Ribavirin
1154 Tablet Ribavirin
1155 Riboflavin
1156 Riboflavin Natrium Fosfat
1157 Rifampisin
1158 Kapsul Rifampisin
1159 Suspensi Oral Rifampisin
1160 Tablet Rifampisin
1161 Rifampisin untuk Injeksi
1162 Kapsul Rifampisin dan Isoniazid
1163 Tablet Rifampisin, Isoniazid dan Pirazinamida
1164 Tablet Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamida dan Etambutol Hidroklorida
1165 Risedronat Natrium
1166 Tablet Risedronat Natrium
1167 Risperidon
1168 Tablet Risperidon
1169 Ritonavir
1170 Tablet Rosuvastatin
1171 Rosuvastatin Kalsium
1172 Sakarin
1173 Sakarin Natrium
1174 Sakarosa
1175 Salbutamol
1176 Salbutamol Sulfat
1177 Injeksi Salbutamol
1178 Larutan Oral Salbutamol
1179 Tablet Salbutamol
1180 Salisilamida
1181 Sefadroksil
1182 Kapsul Sefadroksil
1183 Tablet Sefadroksil
1184 Sefadroksil untuk Suspensi Oral
1185 Sefaklor
1186 Kapsul Sefaklor
1187 Sefaklor untuk Suspensi Oral
1188 Sefaleksin
1189 Sefaleksin Hidroklorida
1190 Kapsul Sefaleksin
1191 Tablet Sefaleksin
1192 Sefaleksin untuk Suspensi Oral
1193 Sefamandol Nafat
1194 Sefamandol Nafat untuk Injeksi
1195 Sefazolin
1196 Injeksi Sefazolin
1197 Sefazolin Natrium
1198 Sefazolin untuk Injeksi
1199 Sefepim Hidroklorida
1200 Sefepim untuk Injeksi
1201 Sefiksim
1202 Tablet Sefiksim
1203 Sefiksim untuk Suspensi Oral
1204 Sefoperazon Natrium
1205 Injeksi Sefoperazon
1206 Sefoperazon untuk Injeksi
1207 Sefoperazon Natrium dan Sulbaktam Natrium untuk Injeksi
1208 Sefotaksim Natrium
1209 Injeksi Sefotaksim
1210 Sefotaksim untuk Injeksi
1211 Sefotiam Hidroklorida
1212 Sefotiam untuk Injeksi
1213 Sefpodoksim Proksetil
1214 Tablet Sefpodoksim Proksetil
1215 Sefprozil
1216 Tablet Sefprozil
1217 Sefprozil untuk Suspensi Oral
1218 Sefradin
1219 Kapsul Sefradin
1220 Tablet Sefradin
1221 Sefradin untuk Injeksi
1222 Sefradin untuk Suspensi Oral
1223 Seftazidim
1224 Injeksi Seftazidim
1225 Seftazidim untuk Injeksi
1226 Seftizoksim Natrium
1227 Injeksi Seftizoksim
1228 Seftizoksim untuk Injeksi
1229 Seftriakson Natrium
1230 Injeksi Seftriakson
1231 Seftriakson untuk Injeksi
1232 Sefuroksim Aksetil
1233 Tablet Sefuroksim Aksetil
1234 Sefuroksim Natrium
1235 Sefuroksim untuk Injeksi
1236 Selenium Sulfida
1237 Sertralin Hidroklorida
1238 Tablet Sertralin Hidroklorida
1239 Setil Alkohol
1240 Setilpiridinium Klorida
1241 Setirizin Hidroklorida
1242 Larutan Oral Setirizin Hidroklorida
1243 Tablet Setirizin Hidroklorida

1244 Setrimida
1245 Sianokobalamin
1246 Injeksi Sianokobalamin
1247 Tablet Sianokobalamin
1248 Siklofosfamida
1249 Tablet Siklofosfamida
1250 Siklofosfamida untuk Injeksi
1251 Sikloserin
1252 Kapsul Sikloserin
1253 Siklosporin
1254 Injeksi Siklosporin
1255 Kapsul Siklosporin
1256 Larutan Oral Siklosporin
1257 Silostazol
1258 Tablet Silostazol
1259 Simetidin
1260 Tablet Simetidin
1261 Simetikon
1262 Simvastatin
1263 Tablet Simvastatin
1264 Siprofloksasin Hidroklorida
1265 Siprofloksasin Injeksi
1266 Siprofloksasin Tablet
1267 Siprofloksasin Tetes Mata
1268 Siproheptadin Hidroklorida
1269 Tablet Siproheptadin Hidroklorida
1270 Sisplatin
1271 Sisplatin untuk Injeksi
1272 Sistein Hidroklorida
1273 Sitarabin
1274 Injeksi Sitarabin
1275 Sitarabin untuk Injeksi
1276 Sorbitol
1277 Spiramisin
1278 Spironolakton
1279 Tablet Spironolakton
1280 Spon Gelatin
1281 Stanozolol
1282 Stavudin
1283 Kapsul Stavudin
1284 Stavudin untuk Larutan Oral
1285 Streptomisin sulfat
1286 Injeksi Streptomisin sulfat
1287 Streptomisin untuk Injeksi
1288 Sufentanil Sitrat
1289 Injeksi Sufentanil Sitrat
1290 Sukralfat
1291 Tablet Sukralfat
1292 Sulbaktam Natrium
1293 Sulfadiazin
1294 Tablet Sulfadiazin
1295 Sulfadimidin
1296 Sulfadoksin
1297 Tablet Sulfadoksin dan Pirimetamin
1298 Sulfamerazin
1299 Sulfametizol
1300 Sulfametoksazol
1301 Injeksi Sulfametoksazol dan Trimetoprim
1302 Suspensi Oral Sulfametoksazol dan Trimetoprim
1303 Tablet Sulfametoksazol dan Trimetoprim
1304 Sulfasalazin
1305 Tablet Lepas Tunda Sulfasalazin
1306 Sulfasetamida
1307 Sulfasetamida Natrium
1308 Salep Mata Sulfasetamida Natrium
1309 Tetes Mata Sulfasetamida Natrium
1310 Sumatriptan
1311 Sumatriptan Suksinat
1312 Talk
1313 Tamoksifen Sitrat
1314 Tablet Tamoksifen Sitrat
1315 Telmisartan
1316 Tablet Telmisartan
1317 Tenoksikam
1318 Teofilin
1319 Tablet Teofilin
1320 Terazosin Hidroklorida
1321 Tablet Terazosin
1322 Terbinafin Hidroklorida
1323 Tablet Terbinafin
1324 Terbutalin Sulfat
1325 Injeksi Terbutalin Sulfat
1326 Tablet Terbutalin Sulfat
1327 Testosteron Enantat
1328 Injeksi Testosteron Enantat
1329 Testosteron Propionat
1330 Injeksi Testosteron Propionat
1331 Tetrahidrozolin Hidroklorida
1332 Tetrakain
1333 Tetrakain Hidroklorida
1334 Tetes Mata Tetrakain Hidroklorida
1335 Tetrasiklin
1336 Tetrasiklin Hidroklorida
1337 Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida
1338 Salep Mata Tetrasiklin Hidroklorida
1339 Tiamfenikol
1340 Tiamin Hidroklorida
1341 Injeksi Tiamin Hidroklorida
1342 Tablet Tiamin Hidroklorida

1343 Tiamin Mononitrat
1344 Timerosal
1345 Timolol Maleat
1346 Tetes Mata Timolol Maleat
1347 Tiokonazol
1348 Tiopental Natrium
1349 Tiopental Natrium untuk Injeksi
1350 Tobramisin
1351 Injeksi Tobramisin
1352 Salep Mata Tobramisin
1353 Tetes Mata Tobramisin
1354 Tobramisin untuk Injeksi
1355 Tolbutamida
1356 Tablet Tolbutamida
1357 Topiramat
1358 Tablet Topiramat
1359 Tragakan
1360 Tramadol Hidroklorida
1361 Injeksi Tramadol Hidroklorida
1362 Tablet Tramadol Hidroklorida
1363 Travoprost
1364 Tetes Mata Travoprost
1365 Triamsinolon
1366 Tablet Triamsinolon
1367 Triamsinolon Asetonida
1368 Injeksi Suspensi Triamsinolon Asetonida
1369 Trifluoperazin Hidroklorida
1370 Tablet Trifluoperazin Hidroklorida
1371 Triheksifenidil Hidroklorida
1372 Tablet Triheksifenidil Hidroklorida
1373 Trimetoprim
1374 Tablet Trimetoprim
1375 Tripelenamin Hidroklorida
1376 Triprolidin Hidroklorida
1377 Tropikamida
1378 Tetes Mata Tropikamida
1379 Tubokurarin Klorida
1380 Urea
1381 Krim Urea
1382 Valgansiklovir Hidroklorida
1383 Tablet Valgansiklovir
1384 Valsartan
1385 Tablet Valsartan
1386 Vanilin
1387 Vankomisin Hidroklorida
1388 Vaselin Kuning
1389 Vaselin Putih
1390 Vekuronium Bromida
1391 Verapamil Hidroklorida
1392 Injeksi Verapamil Hidroklorida
1393 Tablet Verapamil Hidroklorida
1394 Vinblastin Sulfat
1395 Vinblastin Sulfat untuk Injeksi
1396 Vinkristin Sulfat
1397 Injeksi Vinkristin Sulfat
1398 Vinkristin Sulfat untuk Injeksi
1399 Vinorelbin Tartrat
1400 Injeksi Vinorelbin
1401 Vitamin A
1402 Kapsul Vitamin A
1403 Warfarin Kalium
1404 Warfarin Natrium
1405 Tablet Warfarin Natrium
1406 Xilometazolin Hidroklorida
1407 Tetes Hidung Xilometazolin Hidroklorida
1408 Zidovudin
1409 Injeksi Zidovudin
1410 Kapsul Zidovudin
1411 Larutan Oral Zidovudin
1412 Tablet Zidovudin
1413 Zink Asetat
1414 Larutan Oral Zink Asetat
1415 Zink Klorida
1416 Zink Oksida
1417 Zink Sulfat
1418 Larutan Oral Zink Sulfat
1419 Tablet Zink Sulfat
1420 Zink Undesilenat

DAFTAR LAMPIRAN

<11> Baku Pembanding Farmakope Indonesia
<21> Peralatan Volumetrik
<31> Termometer
<41> Timbangan & Anak Timbangan
<51> Uji Batas Mikroba
<61> Uji Efektivitas Pengawet Antimikroba
<65> Uji Kinerja Resistensi Indikator Biologi
<71> Uji Sterilitas
<81> Desain dan Analisa Penetapan Hayati
<91> Penetapan Aktivitas Vitamin B12
<101> Penetapan Golongan Darah ABO Donor
<111> Penetapan Golongan Darah Rh Donor
<121> Penetapan Kadar Kalsium Pentotenat

<131> Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi
<141> Penetapan Potensi Fraksi Faktor VIII
<151> Penetapan Potensi Fraksi Faktor IX
<161> Penetapan Potensi Insulin
<171> Penetapan Potensi Streptokinase
<181> Perangkat Infus dan Transfusi
<191> Uji Daya Hipotensif
<201> Uji Endotoksin Bakteri
<211> Uji Hemolisin
<221> Uji Histamin
<231> Uji Pirogen
<241> Uji Reaktivitas Biologi secara in-vitro
<251> Uji Reaktivitas Biologi secara in-vivo
<261> Identifikasi Basa Nitrogen Organik
<271> Identifikasi Tetrasiklin
<281> Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis
<291> Uji Identifikasi Umum
<301> Penetapan Sisa Pemijaran
<310> Uji batas 4-Aminofenol dalam Sediaan Mengandung Parasetamol
<311> Uji Batas 4-epianhidrotetrasiklin
<315> Uji Batas Aluminium
<321> Uji Batas Arsen
<331> Uji Batas Besi
<342> Uji Batas Etilendioksida dan Dioksan
<351> Uji Batas Kalsium, Kalium dan Natrium
<361> Uji Batas Klorida dan Sulfat
<362> Uji Batas Dimetilanilin
<371> Uji Batas Logam Berat
<381> Uji Batas Raksa
<391> Uji Batas Selenium
<401> Uji Batas Timbal
<411> Uji Zat Mudah Terarangkan
<421> Kadar Zink Oksida dalam Massa Perekat
<431> Kandungan Antiseptik dalam Pembalut
<441> Kandungan Zat Antimikroba
<451> Kapasitas Penetralan asam
<461> Kelarutan dalam Etanol
<471> Cemaran Senyawa Organik Mudah Menguap
<481> Cemaran Umum
<491> Lemak dan Minyak Lemak
<501> Pembakaran dengan Labu Oksigen
<511> Penetapan Kadar Vitamin A
<521> Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri
<531> Penetapan Kadar Barbiturat
<541> Penetapan Kadar Garam Basa Nitrogen Organik
<551> Penetapan Kadar Gula darah
<561> Penetapan Kadar Kalsiferol
<571> Penetapan Kadar Kobalamin secara Perunut Radioaktif
<581> Penetapan Kadar Nitrogen
<591> Penetapan Kadar Nitrogen dalam Produk Darah
<601> Penetapan Kadar Riboflavin
<611> Penetapan Kadar Zink
<621> Penetapan Kadar Sineol
<631> Penetapan Kadar Steroid
<641> Penetapan Kadar Steroid Tunggal
<651> Penetapan Kadar Tiamin
<661> Penetapan Penisilin G
<671> Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia
<711> Titrimetri
<721> Tutup Elastomerik untuk Injeksi
<731> Uji Bahan Tambahan dalam Vaksin dan Imunoserum
<741> Analisis Termal
<751> Bahan Partikulat dalam Injeksi
<761> Beban Renggang Minimum
<771> Bobot per Satuan Luas
<780> Daya Kait jarum Benang Bedah
<781> Daya Renggang Benang Bedah
<791> Daya Rekat
<801> Diameter Benang Bedah
<811> Difraksi Sinar-X
<821> Elastisitas
<831> Elektroforesis
<835> Estimasi Distribusi Ukuran Partikel dengan Pengayak Analitik
<841> Identifikasi Serat
<851> Indeks Pengembangan
<861> Isi Minimum
<871> Jumlah Benang Per Satuan Panjang
<875> Karbon Organik Total
<881> Kejernihan Larutan
<891> Kerapatan Serbuk Ruahan dan Serbuk Mampat
<901> Kesempurnaan Melarut
<911> Keseragaman Sediaan
<921> Ketahanan terhadap Air
<925> Konduktivitas Air
<931> Kromatografi
<941> Osmolalitas dan Osmolaritas
<951> Panjang Serat
<961> Pelepasan Obat
<971> Penetapan Batas Flokulasi Vaksin dan Toksin Difteri

<981> Penetapan Bobot Jenis
<991> Penetapan Bobot per mililiter
<1001> Penetapan Indeks Bias
<1011> Penetapan Jarak Destilasi
<1021> Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur
<1031> Penetapan Kadar Air
<1041> Penetapan Kadar Etanol
<1051> Penetapan Kekentalan
<1061> Penetapan Partikel Logam dalam Salep Mata
<1071> Penetapan pH
<1076> Mikroskopik Optik
<1081> Penetapan Rotasi Optik
<1091> Penetapan Sifat Hablur
<1101> Penetapan Suhu Beku
<1111> Penetapan Susut Pemijaran
<1121> Penetapan Susut Pengeringan
<1131> Penetapan Volume Injeksi dalam Wadah
<1141> Pengayak dan Derajat Halus Serbuk
<1151> Permiabilitas Uap Air
<1161> Polarografi
<1171> Radioaktivitas
<1191> Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya
<1201> Spektrofotometri Massa
<1211> Uji Aerosol
<1221> Uji Daya Serap
<1231> Uji Disolusi
<1241> Uji Salep Mata
<1251> Uji Waktu Hancur
<1261> Volume Terpindahkan
<1271> Wadah
<1281> Uji Kinerja Wadah
<1291> Warna dan Akromisitas
<1301> Zat Larut dalam Air
<1311> Zat Larut dalam Eter
<1321> Indikator Biologik untuk Sterilsasi
<1331> Pencucian Peralatan Kaca
<1341> Pengukuran Warna dengan Instrumen
<1342> Penimbangan pada Timbangan Analitik
<1351> Pertimbangan tentang Stabilitas dalam Pemberian Obat
<1352> Praktek Laboratorium Mikrobiologi yang baik
<1353> Prosedur Disolusi: Pengembangan dan validasi
<1371> Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas Bahan Kompendia
<1381> Validasi Prosedur dalam Farmakope
<1382> Verifikasi Prosedur dalam Farmakope

MONOGRAFI BARU

1 Air Steril untuk Irigasi
2 Akarbosa
3 Tablet Akarbosa
4 Amiodaron Hidroklorida
5 Injeksi Amiodaron Hidroklorida
6 Anastrozol
7 Tablet Anastrozol
8 Aripiprazol
9 Tablet Aripiprazol
10 Tetes Mata Asam Fusidat
11 Asam traneksamat
12 Injeksi Asam traneksamat
13 Tablet Asam traneksamat
14 Asam Ursodeoksikolat
15 Kapsul Asam Ursodeoksikolat
16 Asiklovir untuk injeksi
17 Atorvastatin Kalsium
18 Tablet Atorvastatin Kalsium
19 Tablet Betahistin Hidroklorida
20 Betaksolol Hidroklorida
21 Tetes Mata Betaksolol Hidroklorida
22 Tetes Mata Betametason
23 Bikalutamida
24 Tablet Bikalutamida
25 Brinzolamida
26 Suspensi Tetes Mata Brinzolamida
27 Desogestrel
28 Tablet Desogestrel
29 Injeksi Diltiazem
30 Kapsul Lepas Lambat Diltiazem Hidroklorida
31 Doksazosin Mesilat
32 Tablet Doksazosin
33 Suspensi Oral Domperidon
34 Donepezil Hidroklorida
35 Tablet Donepezil Hidroklorida
36 Epirubisin Hidroklorida
37 Injeksi Epirubisin Hidroklorida
38 Epirubisin Hidroklorida untuk Injeksi
39 Tablet Etinil Estradiol
40 Fludarabin Fosfat
41 Fludarabin Fosfat untuk Injeksi
42 Kapsul Flukonazol
43 Fluorometolon
44 Suspensi Tetes Mata Fluorometolon

45 Gansiklovir
46 Gansiklovir untuk Injeksi
47 Larutan Oral Haloperidol
48 Injeksi Hiosin Butilbromida
49 Tablet Hiosin Butilbromida
50 Ifosfamida
51 Ifosfamida untuk Injeksi
52 Ioheksol
53 Injeksi Ioheksol
54 Iopamidol
55 Injeksi Iopamidol
56 Iopromida
57 Injeksi Iopromida
58 Irinotekan Hidroklorida
59 Injeksi Irinotekan Hidroklorida
60 Kanamisin Sulfat untuk Injeksi
61 Kandesartan Sileksetil
62 Tablet Kandesartan Sileksetil
63 Kapesitabin
64 Tablet Kapesitabin
65 Injeksi Karboplatin
66 Krim Ketokonazol
67 Klobazam
68 Tablet Klobazam
69 Laktulosa Pekat
70 Larutan Laktulosa
71 Lamotrigin
72 Tablet Lamotrigin
73 Leflunomida
74 Tablet Leflunomida
75 Letrozol
76 Tablet Letrozol
77 Leuprorelin
78 Leuprorelin untuk Injeksi
79 Levetirasetam
80 Tablet Levetirasetam
81 Infus Levofloksasin
82 Litium karbonat
83 Tablet Litium karbonat
84 Tablet Maprotilin Hidroklorida
85 Metilfenidat Hidroklorida
86 Tablet Lepas Lambat Metilfenidat Hidroklorida
87 Injeksi Metoprolol Tartrat
88 Metronidazol Benzoat
89 Suspensi Oral Metronidazol Benzoat
90 Midazolam
91 Injeksi Midazolam
92 Serbuk Topikal Mikonazol Nitrat
93 Natamisin
94 Suspensi Tetes Mata Natamisin
95 Natrium Fusidat
96 Salep Natrium Fusidat
97 Tablet Nifedipin
98 Nikardipin Hidroklorida
99 Injeksi Nikardipin Hidroklorida
100 Infus Nimodipin
101 Tablet Nimodipin
102 Norepinefrin Bitartrat
103 Injeksi Norepinefrin Bitartrat
104 Oksaliplatin
105 Injeksi Oksaliplatin
106 Oksaliplatin untuk Injeksi
107 Olopatadin Hidroklorida
108 Tetes Mata Olopatadin Hidroklorida
109 Paklitaksel
110 Injeksi Paklitaksel
111 Infus Parasetamol
112 Perak Sulfadiazin
113 Krim Perak Sulfadiazin
114 Pioglitazon Hidroklorida
115 Tablet Pioglitazon
116 Injeksi Piridoksin Hidroklorida
117 Tablet Piridostigmin Bromida
118 Tablet Ramipril
119 Tablet Ribavirin
120 Tablet Rifampisin
121 Tablet Rosuvastatin
122 Rosuvastatin Kalsium
123 Injeksi Salbutamol
124 Larutan Oral Salbutamol
125 Sefoperazon Natrium dan Sulbaktam Natrium untuk Injeksi
126 Sefpodoksim Proksetil
127 Tablet Sefpodoksim Proksetil
128 Sertralin Hidroklorida
129 Tablet Sertralin Hidroklorida
130 Tablet Sianokobalamin
131 Tetes Mata Siprofloksasin
132 Injeksi Sitarabin
133 Sukralfat
134 Tablet Sukralfat
135 Sulfasalazin
136 Tablet Lepas Tunda Sulfasalazin
137 Tablet Teofilin
138 Terazosin Hidroklorida
139 Tablet Terazosin
140 Terbinafin Hidroklorida
141 Tablet Terbinafin
142 Tetes Mata Tetrakain Hidroklorida
143 Topiramat

144 Tablet Topiramat
145 Injeksi Tramadol Hidroklorida
146 Travoprost
147 Tetes Mata Travoprost
148 Tablet Trifluoperazin Hidroklorida
149 Urea
150 Krim Urea
151 Valgansiklovir Hidroklorida
152 Tablet Valgansiklovir
153 Vinblastin Sulfat untuk Injeksi
154 Vinorelbin Tartrat
155 Injeksi Vinorelbin
156 Kapsul Vitamin A
157 Zink Asetat
158 Larutan Oral Zink Asetat
159 Larutan Oral Zink Sulfat
160 Tablet Zink Sulfat

LAMPIRAN BARU

1 Uji batas 4-Aminofenol dalam Sediaan Mengandung Parasetamol <310>

DAFTAR MONOGRAFI FI V YANG DIHAPUS

1 Akar Ipeka
2 Akar Pule Pandak
3 Akar Manis
4 Ekstrak Akar Manis
5 Larutan Albumin
6 Injeksi Albumin Teriodinasi 125I
7 Injeksi Albumin Teriodinasi 131I
8 Injeksi Albumin Teriodinasi 131I Teragregasi
9 Alfa Tokoferol Asetat
10 Aloe
11 Alprenolol Hidroklorida
12 Tablet Alprenolol Hidroklorida
13 Aluminium Kalium Sulfat
14 Amantadin Hidroklorida
15 Amfetamin Sulfat
16 Injeksi Amfetamin Sulfat
17 Tablet Amfetamin Sulfat
18 Amobarbital
19 Amobarbital Natrium untuk Injeksi
20 Apomorfin Hidroklorida
21 Asetofenazin Maleat
22 Daun Beladona
23 Ekstrak Beladona
24 Tablet Ekstrak Beladona
25 Benang Bedah Terabsorpsikan
26 Benang Bedah Tidak Terabsorbsi
27 Injeksi Besi(II) ^{59} Sitrat
28 Buah Adas Manis
29 Darah
30 Darah Sedikit Plasma
31 Daun Digitalis
32 Serbuk Daun Digitalis
33 Eliksir Deksametason
34 Larutan oral Dekstrometorfan Hidrobromida
35 Dikloksasilin Natrium Steril
36 Dikumarol
37 Etilestrenol
38 Etisteron
39 Eugenol
40 Fenfluramin Hidroklorida
41 Tablet Fenfluramin Hidroklorida
42 Fluklortolon Asetonida
43 Fraksi Faktor VIII Kering
44 Fraksi Faktor IX Kering
45 Fraksi Protein Plasma
46 Injeksi Galium ^{67}Ga Sitrat
47 Gips Pembalut
48 Glutetimida
49 Heparin Natrium
50 Injeksi Heparin Natrium
51 Daun Hiosiamus
52 Ekstrak kering Hiosiamus
53 Imunoglobulin Campak
54 Imunoglobulin Hepatitis B
55 Imunoglobulin Normal
56 Imunoglobulin Rabies
57 Imunoglobulin Tetanus
58 Imunoserum Botulinum
59 Imunoserum Difteri
60 Imunoserum Tetanus
61 Larutan Indium ^{111}In Oksikuinolon
62 Injeksi Indium ^{111}In Pentetat
63 Insulin

64 Injeksi Insulin Netral
65 Kapas Murni
66 Karisoprodol
67 Tablet Karisoprodol
68 Kasa Pembalut
69 Kasa Pembalut Framisetin
70 Kasa Pembalut Klorheksidin
71 Kliokuinol
72 Larutan Oral Kloramfenikol
73 Kokain Hidroklorida
74 Kreolin
75 Kresol
76 Kulit Kina
77 Lanatosida C
78 Magnesium Karbonat Berat
79 Medazepam
80 Daun Menta
81 Minyak Anis
82 Minyak Eukalipti
83 Injeksi Natrium Fosfat ^{32}P
84 Kapsul Natrium Iodida ^{123}I
85 Larutan Natrium Iodida ^{123}I
86 Kapsul Natrium Iodida ^{131}I
87 Larutan Natrium Iodida ^{131}I
88 Injeksi Natrium Iodohipurat ^{123}I
89 Injeksi Natrium Iodohipurat ^{131}I
90 Injeksi Natrium Kromat ^{51}Cr
91 Injeksi Natrium Perteknetat ^{99m}Tc
92 Oksifenbutazon
93 Opium Mentah
94 Opium Serbuk
95 Pembalut Krep Katun
96 Pembalut Perekat Elastis
97 Piperazin Adipat
98 Piperazin Fosfat
99 Tablet Piperazin Fosfat
100 Plasma Segar Beku
101 Plester Bedah Zink Oksida
102 Plester Sintetik Permeabel Tidak Ditenun
103 Larutan protein plasma
104 Rimpang Podofili
105 Injeksi Ros Bengal Natrium ^{131}I
106 Sel Darah Merah Pekat
107 Kapsul Sianokobalamin ^{57}Co
108 Larutan Oral Sianokobalamin ^{57}Co
109 Streptokinase
110 Strihnin Nitrat
111 Injeksi Talium ^{201}Tl Klorida
112 Temulawak
113 Tetrasiklin Fosfat Kompleks
114 Kapsul Tetrasiklin Fosfat Kompleks
115 Tuberkulin PPD
116 Vaksin Basil Calmette-Guerin Beku Kering
117 Vaksin Campak, Hidup
118 Vaksin Demam Kuning, Hidup
119 Vaksin Difteri dan Tetanus Jerap
120 Vaksin Difteri, Tetanus dan Pertusis Jerap
121 Vaksin Hepatitis B Asal Plasma Manusia
122 Vaksin Kolera
123 Vaksin Polio Oral, Hidup
124 Vaksin Polisakarida Meningokokus
125 Vaksin Rabies
126 Vaksin Tetanus Jerap
127 Vaksin Tifus

KETENTUAN UMUM

KETENTUAN DAN PERSYARATAN UMUM

Ketentuan Umum dan Persyaratan Umum, untuk selanjutnya disebut "Ketentuan Umum" menetapkan pedoman dasar, definisi dan kondisi umum untuk penafsiran dan penerapan Farmakope Indonesia.

Persyaratan Umum yang dinyatakan dalam ketentuan umum diterapkan untuk semua monografi Farmakope Indonesia dan untuk semua lampiran kecuali secara khusus ditekankan dengan pernyataan "kecuali dinyatakan lain". Jika terdapat pengecualian pada monografi terhadap persyaratan umum atau lampiran, maka persyaratan dalam monografi digunakan sebagai pengganti persyaratan pada ketentuan umum atau lampiran.

1. JUDUL

Judul lengkap buku ini termasuk suplemennya, adalah Farmakope Indonesia edisi Enam. Judul tersebut dapat disingkat menjadi Farmakope Indonesia edisi VI atau FI VI. Farmakope Indonesia edisi VI menggantikan edisi sebelumnya. Jika digunakan istilah FI tanpa keterangan lain, selama periode berlakunya Farmakope Indonesia ini, maka yang dimaksudkan adalah FI VI dan semua suplemennya. Selanjutnya jika disebut Farmakope dalam dokumen ini, yang dimaksud adalah Farmakope Indonesia edisi VI. Secara berkala FI VI menerbitkan Suplemen.

2. STATUS "RESMI" DAN PENGAKUAN HUKUM

Kata "resmi" yang digunakan dalam Farmakope Indonesia ini atau yang merujuk kepadanya, adalah sinonim dengan "Farmakope Indonesia", atau dengan "FI". Pencantuman FI di belakang judul resmi dari suatu artikel pada etiket adalah suatu tand bahwa artikel tersebut diakui memenuhi standar FI.

2.1 Teks resmi Farmakope terdiri dari monografi, lampiran dan ketentuan umum.

2.2 Monografi resmi adalah monografi yang tercantum sebagai monografi dalam Farmakope.

Judul yang tercantum dalam monografi dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris adalah nama resmi dari monografi tersebut. Nama-nama yang dianggap sinonim dengan judul resmi tidak dapat digunakan sebagai pengganti judul resmi.

Monografi resmi meliputi bahan resmi dan sediaan resmi.

Bahan resmi adalah bahan aktif obat, bahan tambahan farmasi, komponen lain, atau komponen produk jadi yang judul monografinya tidak mencakup indikasi sifat-sifat bentuk produk jadi tersebut.

Sediaan resmi adalah produk jadi, produk setengah jadi (misalnya suatu padatan steril yang harus dibuat menjadi larutan jika hendak digunakan) atau produk dari satu atau lebih bahan resmi atau produk yang diformulasikan untuk digunakan pasien

2.3 Pengakuan hukum Farmakope Indonesia diakui secara hukum di Indonesia. Peraturan perundang-undangan mendukung penerapan Farmakope Indonesia sebagai standar mutu sesuai dengan Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan Pasal 105 ayat (1) bahwa sediaan farmasi yang berupa obat dan bahan baku obat harus memenuhi syarat Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya.

3. KESESUAIAN DENGAN STANDAR

3.1 Penggunaan standar Standar untuk suatu monografi Farmakope Indonesia dinyatakan dalam ketentuan umum, monografi, dan lampiran. Identitas, kekuatan, kualitas dan kemurnian bahan ditetapkan sesuai jenis pengujian, prosedur pengujian, dan kriteria keberterimaan yang dinyatakan baik dalam monografinya, dalam ketentuan umum ataupun dalam lampiran, kecuali secara khusus dinyatakan lain.

Standar ketentuan umum, monografi, dan lampiran diberlakukan terhadap bahan tersebut mulai dari proses produksi hingga kedaluwarsa. Spesifikasi produk dan Cara Pembuatan Obat yang Baik, dikembangkan dan diterapkan untuk menjamin kesesuaian bahan dengan Farmakope hingga batas waktu kedaluwarsanya dalam kondisi penyimpanan yang sesuai, sehingga setiap bahan resmi yang diuji akan memenuhi kesesuaian dengan Farmakope.

Beberapa pengujian, seperti Disolusi dan Keseragaman Sediaan, memerlukan banyak satuan uji sehubungan dengan skema pengambilan keputusan. Pengujian ini, walaupun menggunakan banyak satuan uji, sebenarnya merupakan satu penetapan, jangan rancu dengan rencana statistik pengambilan contoh. Pendekatan prosedur statistik dimaksudkan untuk membuat kesimpulan terhadap jumlah kelompok satuan yang lebih besar, tetapi dalam semua kasus, pernyataan memenuhi kesesuaian dengan Farmakope ditetapkan hanya pada unit yang diuji. Pengulangan, replikasi, pengabaian hasil pencilan data secara statistik ataupun ekstrapolasi hasil terhadap kelompok uji yang lebih luas, seperti halnya frekuensi yang sesuai untuk pengujian bets tidak dinyatakan secara spesifik dalam Farmakope, melainkan diputuskan

berdasarkan tujuan pengujian. Frekuensi pengujian dan sampling ditetapkan sesuai pilihan atau tujuan pengujian kesesuaian dan kegunaan lain oleh pengguna Farmakope.

Pembuatan obat dilakukan sesuai dengan prinsip dasar Cara Pembuatan Obat yang Baik dengan menggunakan komponen yang sesuai dengan rancangan spesifikasi untuk menjamin sediaan akhir memenuhi persyaratan monografi.

4. MONOGRAFI DAN LAMPIRAN

4.1 Monografi Mencantumkan nama bahan, definisi, spesifikasi, dan persyaratan lain yang berkaitan dengan kemasan, penyimpanan dan penandaan. Spesifikasi dalam monografi meliputi jenis pengujian, prosedur pengujian, dan kriteria penerimaan untuk memastikan identitas, kekuatan, kualitas, dan kemurnian bahan. Untuk ketentuan umum yang spesifik berkaitan dengan bagian monografi, lihat *Komponen monografi*.

4.1.1 Penggunaan prosedur uji Tiap monografi dapat mencantumkan beberapa parameter pengujian, prosedur dan atau kriteria keberterimaan, yang mencerminkan variasi bahan dari tiap industri. Misalnya tersedia beberapa alternatif untuk bentuk polimorf yang berbeda, cemaran, bentuk hidrat dan disolusi. Monografi menyatakan pengujian, prosedur dan atau kriteria keberterimaan yang digunakan, dan penandaan yang dipersyaratkan.

4.1.2 Kriteria keberterimaan Meliputi kesalahan analisis dari variasi yang tidak bisa dihindari pada saat produksi dan formulasi, dan kesalahan yang masih dapat diterima pada kondisi teknis. Nilai kriteria keberterimaan Farmakope bukan merupakan dasar pengakuan bahwa bahan resmi dengan kemurnian melebihi 100% adalah melebihi kualitas Farmakope. Sama halnya, ketika bahan disiapkan dengan persyaratan kondisi yang lebih ketat dari spesifikasi monografi tidak menjadi dasar pengakuan bahwa bahan tersebut melebihi persyaratan Farmakope.

4.2 Lampiran Masing-masing lampiran menetapkan penomoran yang dicantumkan dalam tanda kurung setelah judul lampiran (contoh *Kromatografi* <931>). Lampiran terdiri dari :

- Uraian tentang jenis pengujian dan prosedur penetapannya pada masing-masing monografi.
- Informasi umum untuk interpretasi persyaratan Farmakope.
- Uraian umum tentang jenis wadah dan penyimpanan.

Jika monografi merujuk pada lampiran, kriteria penerimaan dicantumkan setelah judul lampiran.

Beberapa lampiran menyajikan penjelasan suatu jenis uji atau teknik analisis. Lampiran ini dapat menjadi rujukan lampiran pengujian lain yang mencantumkan teknik terkait, prosedur rinci, urutan dan kriteria keberterimaan.

5. KOMPONEN MONOGRAFI

5.1 Rumus molekul Pencantuman rumus molekul untuk bahan aktif, pada suatu monografi, dimaksudkan untuk memperlihatkan kadar secara kimia, seperti disebutkan dalam nama kimia yang lengkap dan mempunyai kemurnian mutlak (100%).

5.2 Bahan tambahan Bahan tambahan yang dianggap tidak sesuai untuk sediaan resmi, tidak boleh digunakan jika: 1) melebihi jumlah minimum yang dibutuhkan untuk menyebabkan efek yang diharapkan; 2) keberadaannya mengganggu ketersediaan hayati, efek terapi atau keamanan dari yang disebutkan dalam sediaan resmi; 3) mengganggu penetapan kadar dan uji-uji lain yang dimaksudkan untuk penentuan kesesuaian dengan Farmakope.

Udara dalam wadah sediaan resmi, bila perlu, dihilangkan dengan karbondioksida, helium, argon, atau nitrogen, atau campuran gas-gas tersebut. Fungsi gas tersebut tidak perlu dicantumkan dalam etiket.

5.2.1 Bahan tambahan dan eksipien dalam bahan resmi Bahan resmi hanya boleh mengandung bahan-bahan tambahan tertentu yang diperbolehkan seperti tertera pada masing-masing monografi. Nama dan jumlah bahan tambahan tersebut harus dicantumkan dalam etiket.

5.2.2. Bahan tambahan dan eksipien dalam sediaan resmi Bahan tambahan dan eksipien yang sesuai seperti bahan antimikroba, bahan dasar farmasetik, penyalut, perisa, pengawet, penstabil dan pembawa dapat ditambahkan ke dalam sediaan resmi untuk meningkatkan stabilitas, manfaat atau penampilan maupun untuk memudahkan pembuatan, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Bahan pewarna dapat ditambahkan dalam sediaan resmi kecuali sediaan parenteral dan sediaan untuk mata. Bahan tambahan atau eksipien lain yang sesuai untuk sediaan parenteral, seperti tertera pada *Bahan Tambahan* dalam *Injeksi*.

Komposisi bahan dasar dan penyiapan sediaan salep dan supositoria dapat bervariasi untuk mempertahankan konsistensi dalam kondisi iklim yang berbeda, mempertahankan kadar bahan aktif, dan agar ketersediaan hayati, efek terapi dan keamanan sediaan terjamin.

Produk setengah jadi yang menyebutkan komposisi secara lengkap, hanya mengandung bahan yang disebutkan dalam formula, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi. Penyimpangan dalam proses atau metode pencampuran yang telah ditetapkan, jika bukan jumlah atau komposisi bahan tambahan, dapat dilakukan, asalkan menghasilkan sediaan akhir yang memenuhi standar dan mengikuti proses yang telah ditetapkan.

Jika monografi untuk produk setengah jadi menyatakan bahwa digunakan sejumlah tertentu bahan dalam bentuk kering, bahan tersebut tidak perlu dikeringkan sebelum digunakan apabila dalam proses penyiapan sediaan digunakan air atau bahan yang mudah menguap.

5.3 Pemerian dan kelarutan Monografi dapat mencantumkan informasi pemerian suatu bahan. Informasi ini secara tidak langsung dapat membantu evaluasi pendahuluan suatu bahan, tetapi tidak dimaksudkan sebagai standar atau uji kemurnian.
Kelarutan suatu zat dapat dinyatakan sebagai berikut:

Istilah kelarutan	Jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10.000
Praktis tidak larut	lebih dari 10.000

5.4 Identifikasi Uji di bawah judul Identifikasi pada monografi dimaksudkan sebagai suatu cara untuk membuktikan bahwa zat mempunyai identitas yang sesuai dengan yang tertera pada etiket.
Uji identifikasi dalam suatu monografi dapat terdiri dari satu atau lebih prosedur. Ketika uji identifikasi dilakukan, semua persyaratan dari prosedur spesifik harus terpenuhi. Kegagalan suatu bahan untuk memenuhi persyaratan uji *Identifikasi* (misalnya tidak sesuai dengan semua persyaratan prosedur spesifik yang merupakan bagian dari uji) menunjukkan adanya ketidaksesuaian dengan etiket dan/atau palsu.

5.5 Penetapan kadar Penetapan kadar untuk produk setengah jadi tidak dimaksudkan untuk mengevaluasi produk setengah jadi sebelum diserahkan, tetapi berfungsi sebagai uji resmi jika ada pertanyaan atau perdebatan mengenai pemenuhan persyaratan terhadap standar resmi.
Penetapan kadar bahan dan sediaan resmi dicantumkan dalam masing-masing monografi.

Unit potensi biologi Bahan yang tidak sepenuhnya dapat dikarakterisasi secara kimia atau fisika, perlu menunjukkan aktivitas biologi dalam unit potensi, yang mengacu pada baku pembanding yang telah ditetapkan secara resmi.

Unit potensi biologis didefinisikan oleh *World Health Organization* (WHO) untuk *International Biological Standards and International Biological Reference Preparations* dinyatakan sebagai Unit Internasional (UI). Monografi mengacu pada satuan yang dinyatakan dengan Baku Pembanding Farmakope Indonesia sebagai "Unit FI". Untuk produk biologi, unit potensi mengacu pada Unit Internasional.

5.6 Senyawa asing dan cemaran Pengujian terhadap adanya senyawa asing dan cemaran dimaksudkan untuk membatasi senyawa tersebut sampai pada jumlah yang tidak mempengaruhi bahan pada kondisi penggunaan biasa. Pengujian yang tidak tertera pada monografi dan kriteria keberterimaan yang sesuai untuk mendeteksi dan mengendalikan cemaran yang merupakan hasil perubahan dari metode pembuatan atau berasal dari sumber eksternal harus dilaksanakan sebagai uji tambahan dari yang dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Cemaran organik Jika monografi memuat penetapan kadar atau uji cemaran organik berdasarkan kromatografi selain uji sisa pelarut, dan prosedur monografi tidak dapat mendeteksi identitas dan jumlah cemaran dalam bahan yang diketahui, maka harus dinyatakan sebagai cemaran organik.

Cemaran organik yang tidak tercantum pada etiket bahan resmi adalah varian standar jika jumlahnya 0,1% atau lebih besar. Total cemaran organik ditambah cemaran yang dapat diidentifikasi dengan metode pada monografi tidak lebih dari 2,0% (seperti yang tertera pada *Cemaran Umum* <481>), kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

Beberapa kategori bahan aktif berikut ini tidak perlu memenuhi uji persyaratan cemaran organik:
- Produk fermentasi dan turunan semi-sintesisnya
- Radiofarmaka
- Produk biologi
- Produk turunan-bioteknologi
- Peptida
- Produk herbal
- Bahan mentah yang berasal dari tanaman atau hewan

Bahan yang diketahui bersifat toksik tidak boleh dinyatakan sebagai cemaran organik.

5.7 Uji kinerja Jika uji keseragaman kandungan dilakukan menggunakan metode analisis yang sama dengan *Penetapan kadar*, dengan memperhatikan perbedaan yang dapat diterima pada prosedur penyiapan contoh, rata-rata dari semua hasil uji

keseragaman kandungan dapat dinyatakan sebagai kadar dari sediaan.

5.8 Baku Pembanding FI Baku Pembanding FI adalah senyawa yang telah disetujui keabsahan penggunaannya sebagai pembanding dalam pengujian dan penetapan kadar berdasarkan FI (seperti tertera pada *Baku Pembanding Farmakope Indonesia* <11>). Jika suatu pengujian atau penetapan kadar monografi perlu menggunakan baku pembanding dan bukan Baku Pembanding FI, maka dapat digunakan baku pembanding lain yang memenuhi semua persyaratan dalam monografi.
Penggunaan baku pembanding mengacu pada petunjuk yang tertera pada sertifikat analisis.

6. PENGUJIAN DAN PROSEDUR

6.1 Cara berlaboratorium yang baik Dalam melaksanakan pengujian, keamanan cara berlaboratorium yang baik harus dipatuhi, termasuk langkah pencegahan, perlengkapan pelindung dan konsistensi tahapan pengujian bahan kimia dan prosedur yang digunakan. Sebelum memulai pengujian, penguji harus memahami risiko terkait bahan kimia, serta teknik dan cara melindunginya. Farmakope ini tidak dimaksudkan untuk menjelaskan risiko atau tahapan perlindungan.

6.2 Prosedur otomatis Baik prosedur otomatis dan manual yang mempunyai prinsip dasar kimia yang sama dinyatakan setara.

6.3 Metode dan prosedur lain Metode dan/atau prosedur lain dapat digunakan jika lebih unggul dalam ketepatan, kepekaan, presisi, selektifitas, atau dapat disesuaikan terhadap otomatisasi atau penyederhanaan data menggunakan komputer, atau dalam keadaan khusus. Prosedur dan metode lain harus divalidasi sesuai *Validasi Prosedur dalam Farmakope* <1381> dan harus dapat dibuktikan memberikan validitas yang setara atau lebih baik. Apabila prosedur lain, atau metode alternatif memberikan hasil yang berbeda dengan metode Farmakope, maka yang dianggap benar adalah hasil yang menggunakan prosedur Farmakope.

6.4 Bahan yang dikeringkan, dipijarkan, anhidrat, atau bebas pelarut Kecuali dinyatakan lain, semua perhitungan dalam Farmakope dilakukan sebagaimana adanya.

Prosedur pengujian dapat menggunakan bahan yang belum dikeringkan atau dipijarkan dan hasilnya diperhitungkan terhadap bahan yang dikeringkan, dipijarkan atau anhidrat, menggunakan faktor yang diperoleh dari hasil *Penetapan Susut Pengeringan*, *Sisa Pemijaran* atau *Kadar Air* seperti tertera pada masing-masing monografi. Jika kandungan air atau senyawa mudah menguap mempengaruhi prosedur, maka lakukan pengeringan bahan sebelum penetapan seperti tertera pada masing-masing monografi.
Istilah "menggunakan zat yang telah dikeringkan" dan tidak ada penjelasan cara pengeringannya, maka digunakan cara seperti tertera pada *Penetapan Susut Pengeringan* <731> atau metode Gravimetri dalam *Penetapan Kadar Air* <1031>.
Apabila dinyatakan "keringkan dalam hampa udara (pengurangan tekanan) di atas pengering", maka dapat digunakan desikator hampa, piston pengering hampa atau pengering hampa lain yang sesuai.

Pemijaran sampai bobot tetap Kecuali dinyatakan lain "Pemijaran sampai bobot tetap" pemijaran harus dilanjutkan pada suhu 800±25° hingga hasil dua penimbangan berturut-turut berbeda tidak lebih dari 0,50 mg tiap g zat yang digunakan; penimbangan kedua dilakukan setelah pemijaran kembali pada waktu yang sesuai.

Pengeringan sampai bobot tetap "Keringkan sampai bobot tetap" berarti pengeringan harus dilanjutkan hingga pada perbedaan dua kali penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 0,50 mg tiap g zat yang digunakan; penimbangan kedua dilakukan setelah pengeringan kembali selama waktu yang sesuai.

6.5 Penyiapan larutan
6.5.1 Penyaringan Jika dalam prosedur dikatakan "saring" tanpa penjelasan lebih lanjut, cairan disaring menggunakan kertas saring yang sesuai hingga diperoleh filtrat yang jernih. Karena adanya kemungkinan efek dari kertas saring, sejumlah volume filtrat awal sebaiknya dibuang.

6.5.2 Larutan Kecuali dinyatakan lain, semua larutan dibuat dengan air sebagai pelarut. Larutan untuk pengukuran kuantitatif harus dibuat menggunakan zat yang ditimbang atau diukur saksama (lihat bagian *Lebih kurang*).
Pernyataan "(1 dalam 10)" mempunyai arti 1 bagian volume cairan atau 1 bagian bobot zat padat yang harus diencerkan atau dilarutkan dalam sejumlah pengencer atau pelarut yang sesuai untuk membuat bagian atau volume akhir 10.
Kecuali dinyatakan lain pernyataan (20:5:2) berarti campuran beberapa cairan dengan perbandingan volume seperti yang disebutkan.

6.5.3 Larutan pereaksi Penjelasan mengenai larutan pereaksi dapat dilihat pada *Larutan pereaksi* dalam *Pereaksi, Indikator dan Larutan*. Penggunaan larutan pereaksi lain atau perubahan larutan pereaksi perlu divalidasi.

6.5.4 Larutan indikator Kecuali dinyatakan lain, penggunaan larutan indikator dalam suatu prosedur lebih kurang 0,2 mL atau 3 tetes larutan.

6.6 Jumlah sediaan yang dibutuhkan untuk pengujian Kecuali dinyatakan lain, sejumlah sediaan yang digunakan harus cukup untuk menjamin kesesuaian hasil pengujian.

Tablet Jika dalam penetapan kadar tablet disebutkan "timbang dan serbukkan tidak kurang dari" sejumlah tablet, berarti tablet yang telah dihitung ditimbang terlebih dahulu kemudian diserbukkan. Sejumlah serbuk yang digunakan harus ditimbang saksama karena mewakili seluruh tablet.

Kapsul Jika dalam penetapan kadar kapsul disebutkan "Timbang saksama tidak kurang dari sejumlah kapsul. Keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi tiap kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk kapsul" berarti sejumlah kapsul ditimbang saksama, kemudian dibuka secara hati-hati dan isinya dikeluarkan, cangkang kapsul dibersihkan, digabung, dan ditimbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Sejumlah isi kapsul yang digunakan harus ditimbang saksama karena mewakili seluruh isi kapsul.

6.7 Pereaksi Prosedur Farmakope yang valid tergantung antara lain dari kualitas pereaksi yang digunakan. Spesifikasi pereaksi tertera pada *Pereaksi, Indikator dan Larutan*. Jika spesifikasi pereaksi tidak tercantum, pereaksi yang digunakan harus mempunyai mutu yang sesuai untuk tujuan pengujian. Bahan-bahan yang ada dalam *Pereaksi, Indikator dan Larutan*, termasuk indikator dan larutan pereaksi, tidak boleh digunakan untuk tujuan terapi, sehingga dalam etiketnya harus tercantum istilah "pereaksi" atau "kelas pereaksi".

6.8 Peralatan Kecuali dinyatakan lain, spesifikasi ukuran atau tipe wadah atau perangkat tertentu dalam prosedur hanya digunakan sebagai rekomendasi. Ukuran atau tipe lain dapat digunakan jika sesuai dengan penggunaannya.

6.8.1 Alat ukur Apabila dinyatakan penggunaan labu tentukur atau alat timbang atau alat ukur jenis lain, maka dapat digunakan alat ini atau alat ukur lain dengan ketelitian yang setara.

Pipet Apabila dinyatakan penggunaan pipet, dapat digantikan dengan buret yang sesuai. Jika disebutkan pipet, dapat digunakan labu tentukur yang sesuai.

6.8.2 Pelindung cahaya Apabila dinyatakan wadah aktinik-rendah atau tidak tembus cahaya, dapat digunakan wadah khusus yang dapat melindungi zat dari cahaya atau wadah bening yang dilapisi atau dibungkus agar tidak tembus cahaya.

6.8.3 Instrumen Penggunaan instrumen tertentu dalam monografi dapat digantikan instrumen lain dengan prinsip dasar pengoperasian yang sama dan mempunyai sensitivitas dan ketelitian yang setara atau lebih. Karakteristik ini harus disesuaikan.

Tabung dan kolom kromatografi Yang dimaksud "diameter" adalah diameter dalam.

Pipa Yang dimaksud "diameter" adalah diameter luar.

Tangas Uap Apabila dinyatakan penggunaan tangas uap, yang dimaksud adalah tangas dengan uap panas mengalir. Dapat juga digunakan pemanas lain yang disertai pengatur suhu, hingga suhu setara dengan uap panas mengalir.

Tangas Air Kecuali dinyatakan lain, tangas air adalah tangas air yang mendidih secara stabil.

7. HASIL UJI

7.1 Interpretasi persyaratan Hasil analisis yang diamati di laboratorium (atau dihitung dari pengukuran pengujian) dibandingkan dengan kriteria keberterimaan untuk menentukan kesesuaian bahan tersebut dengan persyaratan Farmakope.

Nilai yang dilaporkan, umumnya adalah nilai rata-rata untuk beberapa penetapan secara individual, dibandingkan dengan kriteria keberterimaan. Nilai yang dilaporkan adalah hasil akhir dari prosedur pengukuran yang lengkap, seperti yang telah ditetapkan.

Jika kriteria keberterimaan dinyatakan secara numerik melalui spesifikasi batas atas atau batas bawah, nilai yang diterima termasuk nilai batas yang telah ditetapkan, tetapi bukan nilai diluar batas. Kriteria penerimaan dianggap bermakna sampai angka terakhir yang ditampilkan.

Kadar nominal dalam rumus Jika "kadar nominal" telah ditentukan, kadar dihitung berdasarkan yang tertera pada etiket. Pada prosedur penetapan kadar, koreksi air biasanya dinyatakan dalam definisi dan pada etiket di Baku Pembanding Farmakope Indonesia (BPFI). Untuk prosedur lainnya, koreksi untuk pengujian kandungan, potensi, atau keduanya dibuat terutama untuk penggunaan kadar pada persamaan yang tertera dalam monografi.

Kesetaraan dalam prosedur titrimetri Petunjuk untuk prosedur titrimetri disimpulkan dengan pernyataan bobot zat yang setara dengan tiap mL titran yang telah dibakukan. Dalam pernyataan kesetaraan tersebut,

diartikan bahwa jumlah *angka bermakna* dalam kadar titran sesuai dengan jumlah *angka bermakna* pada bobot zat yang ditetapkan. Jika diperlukan, koreksi terhadap perhitungan yang didasarkan pada penetapan blangko dibuat untuk semua penetapan kadar titrimetri.

7.2 Aturan pembulatan Nilai yang diamati atau yang dihitung harus dibulatkan ke angka desimal yang telah disepakati batasnya. Angka-angka tersebut tidak boleh dibulatkan sampai perhitungan akhir untuk nilai yang dilaporkan. Perhitungan antara (misalnya kemiringan untuk linieritas) dapat dibulatkan untuk tujuan pelaporan, tapi nilai asli (yang tidak dibulatkan) harus digunakan untuk perhitungan tambahan lainnya. Kriteria penerimaan adalah nilai yang sudah ditetapkan dan tidak dibulatkan.

Jika diperlukan pembulatan, pastikan hanya satu angka pada desimal terakhir. Jika angka lebih kecil dari lima, maka dihilangkan dan angka sebelumnya tidak dihilangkan. Jika angka sama atau lebih besar dari lima, maka dihilangkan dan angka sebelumnya bertambah sebesar satu.

Ilustrasi Nilai Pembulatan Numerik sebagai Perbandingan dengan Persyaratan

Persyaratan Farmakope	Nilai yang belum dibulatkan	Hasil pembulatan	Kesesuaian
Batas penetapan kadar ≥ 98,0%	97,96% 97,92% 97,95%	98,0% 97,9% 98,0%	Ya Tidak Ya
Batas penetapan kadar ≤ 101,5%	101,55% 101,46% 101,45%	101,6 % 101,5 % 101,5 %	Tidak Ya Ya
Uji batas ≤ 0,02%	0,025% 0,015% 0,027%	0,03% 0,02% 0,03%	Tidak Ya Tidak
Uji batas ≤ 3 bpj	3,5 bpj 3,4 bpj 2,5 bpj	4 bpj 3 bpj 3 bpj	Tidak Ya Ya

8. ISTILAH DAN DEFINISI

8.1 Singkatan
BPFI : Baku Pembanding Farmakope Indonesia
LK : Larutan Kolorimetri
LP : Larutan Pereaksi
LV : Larutan Volumetrik yang telah dibakukan sesuai dengan petunjuk yang tertera dalam monografi atau *Pereaksi, Indikator, dan Larutan*.
P : Pereaksi

8.2 Lebih kurang Pernyataan *"*Lebih kurang*"* menunjukkan kuantitas dalam rentang 10%. Jika pengukuran dinyatakan dengan "diukur saksama" atau "ditimbang saksama" ikuti pernyataan dalam *Peralatan Volumetri* <21> dan *Timbangan dan Anak Timbangan* <41>.

8.3 Kadar alkohol Persentase etanol, seperti pada judul *Kadar Alkohol* mengacu pada persentase volume C_2H_5OH pada suhu 15,56º. Jika suatu formula, pengujian, atau penetapan untuk alkohol, etil alkohol, atau etanol, maka digunakan monografi "Etanol". Jika pembanding menyebutkan "C_2H_5OH", maka yang dimaksud adalah etanol mutlak (100%). Jika prosedur menyebutkan etanol dehidrat, etanol mutlak, atau etanol anhidrat, maka yang harus digunakan adalah monografi "Etanol Mutlak".

8.4 Bobot atom Bobot atom yang digunakan sebagai dasar perhitungan bobot molekul dan faktor pada penetapan kadar atau pada bagian lain Farmakope adalah sesuai dengan yang ditetapkan oleh *IUPAC Commision on Atomic Weights and Isotopic Abundances*.

8.5 Penetapan blangko Jika diperlukan koreksi terhadap suatu penetapan dengan cara penetapan blangko, penetapan dilakukan menggunakan pereaksi yang sama, cara yang sama seperti pada larutan atau campuran yang mengandung zat yang ditetapkan, tetapi tanpa zat yang ditetapkan.

8.6 Desikator Jika dinyatakan "dalam desikator" menunjukkan penggunaan wadah tertutup rapat dengan ukuran yang sesuai dan desain yang dapat mempertahankan kelembaban rendah dengan menggunakan pengering yang sesuai seperti kalsium klorida anhidrat, magnesium perklorat, fosfor pentoksida, atau silika gel (seperti tertera pada *Desikator Hampa*).

8.8 Logaritma Yang dimaksud adalah bilangan dasar 10.

8.9 Galur mikroba Harus mengacu dan disebutkan dengan nomor katalognya, misal: ATCC dan harus digunakan secara langsung atau jika disubkultur harus digunakan tidak lebih dari lima pasase dari galur asli.

8.10 Bobot yang dapat diabaikan Dimaksudkan bobot yang tidak melebihi 0,50 mg.

8.11 Bau Pernyataan "tidak berbau", "praktis tidak berbau", "berbau khas lemah" atau lainnya, ditetapkan dengan pengamatan setelah bahan terkena udara selama 15 menit. Bau yang disebutkan hanya bersifat deskriptif dari bahan yang bersangkutan.

8.12 Persen Digunakan tanpa kualifikasi berarti:
- Untuk campuran padat dan semi padat, persen b/b
- Untuk larutan atau suspensi padatan dalam cairan, persen b/v
- Untuk larutan cairan dalam cairan, persen v/v
- Untuk larutan gas dalam cairan, persen b/v

Sebagai contoh, 1 persen larutan dibuat dengan melarutkan 1 g zat padat atau semi padat, atau 1 mL cairan, dalam pelarut sampai volume 100 mL larutan.

8.13 Persentase kadar Persentase kadar dinyatakan sebagai berikut:
- Persen bobot dalam bobot (b/b) adalah jumlah g zat terlarut dalam 100 g larutan
- Persen bobot dalam volume (b/v) adalah jumlah g zat terlarut dalam 100 mL larutan
- Persen volume dalam volume (v/v) adalah jumlah ml zat terlarut dalam 100 mL larutan.

8.14 Tekanan Ditentukan menggunakan manometer atau barometer terkalibrasi sesuai dengan tekanan yang diberikan oleh kolom air raksa dari ketinggian yang ditetapkan.

8.15 Waktu reaksi Kecuali dinyatakan lain, waktu reaksi adalah 5 menit.

8.16 Bobot jenis Adalah bobot suatu zat di udara pada suhu 25º dibagi dengan bobot volume air yang setara pada suhu sama.

8.17 Suhu Kecuali dinyatakan lain, semua suhu di dalam Farmakope dinyatakan dalam derajat Celsius dan semua pengukuran dilakukan pada suhu 25°. Jika dinyatakan "suhu ruang terkendali" yang dimaksud adalah suhu antara 15° dan 30°. Jika digunakan "panas sedang" menunjukkan suhu tidak lebih dari 45º.

8.18 Hampa udara Kecuali dinyatakan lain istilah "dalam hampa udara" dimaksudkan kondisi dengan tekanan udara kurang dari 20 mmHg.

8.19 Desikator hampa udara Adalah desikator yang dapat mempertahankan kelembaban rendah pada tekanan tidak lebih dari 20 mmHg atau pada tekanan lain yang ditetapkan dalam monografi.

8.20 Air
Air sebagai bahan dalam produk resmi Sebagai bahan dalam produk resmi, harus memenuhi persyaratan air yang sesuai dengan monografi.
Air dalam prosedur Farmakope Kecuali dinyatakan lain, harus digunakan "Air Murni". Definisi untuk air yang lainnya tercantum dalam *Pereaksi*.

8.30 Bobot dan ukuran Bobot dan ukuran yang digunakan di dalam Farmakope adalah sistem metrik.

Molalitas diberi simbol m, adalah jumlah gram molekul zat yang dilarutkan dalam 1 kg pelarut.

Molaritas diberi simbol M, adalah jumlah gram molekul zat yang dilarutkan dalam pelarut hingga volume 1 L.

Normalitas diberi simbol N, adalah jumlah gram ekuivalen zat yang dilarutkan dalam pelarut hingga volume 1 L.

Satuan bobot dan ukuran serta singkatannya yang sering digunakan dalam Farmakope adalah sebagai berikut:

Unit	Simbol	Keterangan
Panjang		
meter	m	
sentimeter	cm	
millimeter	mm	
mikrometer	µm	Sebelumnya mengacu sebagai mikron
nanometer	nm	Sebelumnya digunakan symbol mµ (milimikron)
Ångström	Å	Setara 0,1 nm
Bobot		
kilogram	kg	
gram	g	
milligram	mg	
mikrogram	µg	mikrogram juga menggunakan penandaan "mcg" pada pembuatan resep. sedangkan "gamma" atau "γ", sering dipakai sebagai penandaan mikrogram dalam pustaka biokimia.
nanogram	ng	
pikogram	pg	
dalton	Da	Juga mengacu pada unit massa atom yang setara dengan 1/12 kali massa atom karbon 12 bebas
kilodalton	kDa	
Volume		
liter	L	1 L setara dengan 1000cm^3 (sentimeter kubik)
desiliter	dL	
milliliter	mL	1 mL setara dengan 1 cm^3, kadang ditulis sebagai cc
mikroliter	µL	

Unit	Simbol	Keterangan
Suhu		
Celsius	°C	
Jumlah bahan		
mol	mol	Secara historis disebut sebagai bobot molekul atau bobot atom gram-
millimol	mmol	
mikromol	µmol	
femtomol	fmol	
ekuivalen	Eq	Juga mengacu sebagai bobot gram ekuivalen. Digunakan pada perhitungan kadar dalam unit normalitas.
milli ekuivalen	mEq	
osmol	Osmol	Tekanan osmotik dari larutan yang ekuivalen dengan konsentrasi zat
milliosmol	mOsmol	
Tekanan		
paskal	Pa	
kilopaskal	kPa	
pounds per square inch	psi	
millimeter raksa	mmHg	setara 133,322 Pa
Unit listrik		
ampere	A	
volt	V	
millivolt	mV	
hertz	Hz	Unit frekuensi
kilohertz	kHz	
megahertz	MHz	
elektron volt	eV	
kilo-elektron volt	keV	
mega-elektron volt	MeV	
Radiasi		
becquerel	Bq	Unit Standar Internasional untuk aktivitas radionuklida
kilobecquerel	kBq	
megabecquerel	MBq	
gigabecquerel	GBq	
curie	Ci	Non Unit Standar Internasional untuk aktivitas radionuklida
millicurie	mCi	
microcurie	µCi	
nanocurie	nCi	
Lainnya		
acceleration due to gravity	g	untuk menyatakan kecepatan sentrifuga
revolusi per menit	rpm	untuk menyatakan kecepatan sentrifuga

9. WADAH DAN PENYIMPANAN

9.1 Penyimpanan pada kondisi yang tidak ditentukan Jika tidak ada petunjuk dan pembatasan yang khusus pada *Wadah dan penyimpanan* monografi atau pada etiketnya, kondisi penyimpanan harus pada ruang dengan suhu terkendali, terlindung dari lembab, dan jika perlu terlindung dari cahaya. Tanpa memperhatikan jumlah, zat tersebut harus terlindung dari lembab, pembekuan, dan suhu berlebih, dan jika perlu terlindung dari cahaya selama pengangkutan atau distribusi.

9.2 Wadah Suatu tempat penyimpanan bahan yang berhubungan langsung atau tidak langsung dengan bahan. Wadah langsung adalah wadah yang langsung berhubungan dengan bahan sepanjang waktu. Tutup adalah bagian dari wadah.

Sebelum diisi wadah harus bersih. Prosedur pencegahan khusus dan pembersihan diperlukan untuk menjamin agar tiap wadah bersih dan benda asing tidak masuk ke dalamnya atau mencemari bahan.

Wadah dan tutup tidak boleh mempengaruhi bahan yang disimpan di dalamnya baik secara kimia maupun secara fisika, yang dapat mengakibatkan perubahan kekuatan, mutu atau kemurniannya hingga tidak memenuhi persyaratan resmi.

Kecuali dinyatakan lain, persyaratan wadah yang tertera di Farmakope juga berlaku untuk wadah yang digunakan dalam penyerahan obat oleh Apoteker.

9.2.1 Kemasan tahan dirusak Wadah suatu bahan steril yang dimaksudkan untuk pengobatan mata atau telinga, kecuali yang disiapkan segera sebelum diserahkan atas dasar resep, harus disegel sedemikian rupa hingga isinya tidak dapat digunakan tanpa merusak segel.

Bahan yang dijual tanpa resep juga harus memenuhi persyaratan *Kemasan tersegel* dan penandaan sesuai dengan Peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Wadah tidak tembus cahaya Harus dapat melindungi isi dari pengaruh cahaya, dibuat dari bahan khusus yang mempunyai sifat menahan cahaya atau dengan melapisi wadah tersebut. Wadah yang bening dan tidak berwarna atau wadah yang tembus cahaya dapat dibuat tidak tembus cahaya dengan cara memberi pembungkus yang buram. Dalam hal ini pada etiket

harus disebutkan bahwa pembungkus buram diperlukan sampai isi dari wadah habis diminum atau digunakan untuk keperluan lain.

Jika dalam monografi dinyatakan *"terlindung cahaya*", dimaksudkan agar penyimpanan dilakukan dalam wadah tidak tembus cahaya.

9.2.2 Wadah tidak tembus cahaya Harus dapat melindungi isi dari pengaruh cahaya, dibuat dari bahan khusus yang mempunyai sifat menahan cahaya atau dengan melapisi wadah tersebut. Wadah yang bening dan tidak berwarna atau wadah yang tembus cahaya dapat dibuat tidak tembus cahaya dengan cara memberi pembungkus yang buram. Dalam hal ini pada etiket harus disebutkan bahwa pembungkus buram diperlukan sampai isi dari wadah habis diminum atau digunakan untuk keperluan lain.
Jika dalam monografi dinyatakan *"terlindung cahaya*", dimaksudkan agar penyimpanan dilakukan dalam wadah tidak tembus cahaya.

9.2.3 Wadah tertutup baik Harus melindungi isi terhadap masuknya bahan padat dan mencegah kehilangan bahan selama penanganan, pengangkutan, penyimpanan dan distribusi.

9.2.4 Wadah tertutup rapat Harus melindungi isi terhadap masuknya bahan cair, bahan padat atau uap dan mencegah kehilangan, merekat, mencair atau menguapnya bahan selama penanganan, pengangkutan, penyimpanan dan distribusi, harus dapat ditutup rapat kembali. Wadah tertutup rapat dapat diganti dengan wadah tertutup kedap untuk bahan dosis tunggal.

9.2.5 Wadah tertutup kedap Harus dapat mencegah menembusnya udara atau gas lain selama penanganan, pengangkutan, penyimpanan dan distribusi.

9.2.6 Wadah satuan tunggal Digunakan untuk produk obat yang dimaksudkan untuk digunakan sebagai dosis tunggal yang harus digunakan segera setelah dibuka. Wadah atau pembungkusnya sebaiknya dirancang sedemikian rupa hingga dapat diketahui apabila wadah tersebut pernah dibuka. Tiap wadah satuan tunggal harus diberi etiket yang menyebutkan identitas, kadar atau kekuatan, nama produsen, nomor bets dan tanggal kedaluwarsa.

9.2.7 Wadah dosis tunggal Adalah wadah satuan tunggal untuk bahan yang hanya digunakan secara parenteral. Tiap wadah dosis tunggal harus diberi etiket seperti pada *Wadah satuan tunggal*.

9.2.8 Wadah dosis satuan Adalah wadah satuan tunggal untuk bahan yang digunakan bukan secara parenteral dalam dosis tunggal, langsung dari wadah.

9.2.9 Wadah satuan ganda Adalah wadah yang memungkinkan dapat diambil isinya beberapa kali tanpa mengakibatkan perubahan kekuatan, mutu atau kemurnian sisa zat dalam wadah tersebut.

9.2.10 Wadah dosis ganda Adalah *Wadah satuan ganda* untuk bahan yang digunakan hanya secara parenteral.

9.3 Suhu dan Kelembaban Penyimpanan Beberapa monografi mencantumkan ketentuan khusus mengenai suhu dan kelembaban serta distribusi bahan termasuk pengangkutan bahan kepada konsumen (jika data stabilitas bahan menunjukkan penyimpanan dan distribusi pada suhu yang lebih rendah atau lebih tinggi dan kelembaban yang lebih tinggi menyebabkan hasil yang tidak diinginkan). Ketentuan tersebut digunakan kecuali jika etiket zat menyatakan suhu penyimpanan yang berbeda berdasarkan data stabilitas pada formula tersebut. Jika tidak ada petunjuk penyimpanan khusus atau pembatasan pada monografi, tetapi etiket zat menyatakan suhu penyimpanan berdasarkan data stabilitas formula tersebut, maka petunjuk penyimpanan pada etiket tersebut yang berlaku. Kondisi tersebut dijelaskan pada istilah-istilah berikut, walaupun untuk penandaan pada etiket direkomendasikan untuk mencantumkan suhu dimaksud.

9.3.1 Lemari pembeku Menunjukkan ruangan dengan suhu dipertahankan secara termostatik antara -25º dan -10º.

9.3.2 Dingin Adalah kondisi suhu tidak lebih dari 8°, lemari pendingin mempunyai suhu antara 2°dan 8°.

9.3.3 Sejuk Adalah kondisi suhu antara 8° dan 15°. Kecuali dinyatakan lain, bahan yang harus disimpan pada suhu sejuk dapat disimpan di dalam lemari pendingin.

9.3.4 Suhu ruang dingin terkendali Adalah suhu yang dipertahankan secara termostatik antara 2º dan 8º berdasarkan pengalaman penyimpangan antara 0º dan 15º selama penyimpanan, pengangkutan dan distribusi hingga rata-rata suhu kinetik tidak lebih dari 8º. Lonjakan suhu hingga 25º diperbolehkan jika produsen memberikan keterangan demikian dan lonjakan suhu tersebut tidak lebih dari 24 jam kecuali didukung oleh data stabilitas atau produsen menyarankan demikian.

9.3.5 Suhu Ruang Adalah suhu pada ruang kerja tidak lebih dari 30º.
9.3.6 Suhu Ruang Terkendali Adalah suhu yang dipertahankan secara termostatik antara 20º dan 25º, dengan toleransi penyimpangan antara 15º dan 30º hingga rata-rata suhu kinetik tidak lebih dari 25º, berdasarkan pengalaman di apotek, rumah sakit, dan

gudang. Jika suhu kinetik rata-rata tetap pada rentang yang diperbolehkan, lonjakan suhu hingga 40º diperbolehkan selama tidak lebih dari 24 jam dengan didukung data stabilitas.

Suhu kinetik rata-rata adalah nilai yang digunakan sebagai suhu penyimpanan isotermal yang mensimulasikan pengaruh non-isotermal dari perubahan suhu penyimpanan.

Pada etiket bahan yang harus disimpan di ruang terkendali dapat dicantumkan "disimpan pada suhu ruang terkendali" atau "disimpan pada suhu hingga 25º".

Bahan yang disimpan pada suhu ruang terkendali dapat juga disimpan dan didistribusikan pada tempat dengan suhu antara 8º dan 15º, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi atau pada etiket.

9.3.7 Hangat Adalah kondisi suhu antara 30º dan 40º.

9.3.8 Panas Berlebih Adalah kondisi suhu di atas 40°.

9.3.9 Perlindungan dari pembekuan Disamping risiko kerusakan isi, pembekuan zat dapat menghilangkan kekuatan atau potensi, atau merusak karakteristik zat, maka pada etiket harus dinyatakan bahwa zat harus terhindar dari pembekuan.

9.3.10 Tempat Kering Merupakan tempat dengan kelembaban relatif rata-rata tidak lebih dari 40% pada suhu ruang terkendali atau sebanding dengan tekanan penguapan air pada suhu lain. Penentuan dapat dilakukan dengan pengukuran langsung pada ruangan berdasarkan tidak kurang dari 12 pengukuran yang mencakup satu musim, satu tahun, atau sesuai data periode penyimpanan bahan. Kelembaban relatif dapat mencapai 45% dengan kelembaban relatif rata-rata 40%.

Penyimpanan dalam wadah yang diinginkan untuk melindungi zat dari uap lembab, termasuk penyimpanan dalam bentuk ruahan, dianjurkan untuk disimpan di tempat kering.

9.4 Penandaan Ditujukan kepada seluruh etiket dan tulisan, cetakan, atau grafik yang terdapat pada wadah langsung bahan atau pada kemasan atau bungkus lainnya kecuali wadah pemindahan lainnya. Etiket diartikan sebagai bagian dari penandaan pada wadah langsung.
Wadah pengangkutan yang mengandung zat tunggal, kecuali wadah tersebut juga merupakan wadah langsung atau bagian luar dari kemasan diberi etiket dengan identitas minimum dari produk (kecuali untuk bahan yang dikendalikan) terdiri dari: nomor lot, waktu kedaluwarsa, kondisi penyimpanan dan distribusi.

Bahan pada Farmakope ini harus memenuhi persyaratan penandaan sesuai dengan peraturan perundang-undangan sebagai persyaratan tambahan.

Jumlah Zat Aktif Per Satuan Dosis Kekuatan obat dicantumkan pada etiket wadah dalam mikrogram, miligram, gram atau persen senyawa atau bentuk aktif, kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Nama senyawa atau bentuk aktifnya dan jumlah ekuivalensinya dinyatakan pada etiket.

Bahan resmi pada kapsul, tablet, atau bentuk sediaan lainnya harus diberi etiket untuk menyatakan jumlah masing-masing zat aktif kecuali satuan dosis larutan oral atau suspensi yang disiapkan dalam bentuk cairan atau perlu direkonstitusi terlebih dahulu dengan sejumlah pelarut. Etiket harus menyatakan jumlah zat aktif yang ditentukan pada *Volume terpindahkan* <1261>. Sediaan resmi yang tidak dalam bentuk satuan dosis harus diberi etiket yang menyatakan jumlah masing-masing zat aktif dalam tiap mililiter, tiap gram atau dalam persen masing-masing zat aktif (seperti tertera pada *Kadar dalam Persen*), kecuali cairan oral atau padatan untuk rekonstitusi, dapat diberi etiket tiap 5 mililiter cairan rekonstitusi. Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, kekuatan atau jumlah zat aktif harus dinyatakan dalam satuan metrik (seperti tertera pada *Unit potensi biologi*).

9.4.1 Penggunaan desimal nol pada penandaan Untuk meminimalkan kesalahan dalam peracikan dan penggunaan obat, jumlah zat aktif dinyatakan dalam angka tanpa nilai desimal yang diikuti dengan angka nol [contoh: 4 mg (bukan 4,0 mg)].

9.4.2 Penandaan obat dalam bentuk garamnya Pada prinsipnya semua bahan resmi hanya memiliki satu nama resmi. Untuk menyingkat penulisan dalam etiket, dan karena kebanyakan simbol kimia garam-garam organik obat sudah diketahui sebagai sinonim dengan bentuk tulisan, penulisan berikut diperbolehkan dalam penandaan bahan resmi, yaitu: HCl untuk hidroklorida, HBr untuk hidrobromida, Na untuk Natrium, dan K untuk kalium. Simbol Na dan K ditujukan untuk menyingkat nama garam asam organik, ditulis pada bagian belakang nama zat (contoh: Fenobarbital Na)

9.4.3 Penandaan obat yang mengandung vitamin Kandungan vitamin pada sediaan resmi harus dinyatakan pada etiket dalam satuan metrik per satuan dosis. Jumlah vitamin A, D, dan E dapat dinyatakan juga dalam unit FI. Jumlah vitamin A dinyatakan dalam satuan metrik ekuivalen terhadap jumlah retinol (vitamin A dalam bentuk alkoholnya).

9.4.4 Penandaan sediaan parenteral dan topikal Harus menyatakan semua nama zat yang ditambahkan

(Zat aktif, zat tambahan, eksipien) seperti tertera pada *Bahan tambahan* juga harus dicantumkan jumlah atau perbandingan, kecuali untuk zat yang ditambahkan untuk mengatur pH atau isotonis. Pada etiket hanya disebutkan nama dan tujuan penambahan zat tersebut. *Penandaan Sediaan Elektrolit* Kadar dan dosis elektrolit untuk terapi pengganti (contohnya Natrium Klorida atau Kalium Klorida) harus dinyatakan pada etiket dalam miliekuivalen (mEq). Etiket juga harus menyatakan kadar dalam bobot atau persen.

9.4.5 Penandaan etanol Kandungan etanol dalam cairan harus dinyatakan pada etiket dalam persen (v/v) C_2H_5OH.

9.4.6 Tablet dan kapsul khusus Etiket sediaan kapsul atau tablet tidak ditujukan untuk ditelan utuh harus menyatakan cara penggunaan secara jelas.

9.4.7 Waktu Kedaluwarsa Etiket sediaan resmi harus mencantumkan waktu kedaluwarsa. Waktu kedaluwarsa harus dapat dibaca oleh setiap orang pada kondisi pemakaian biasa. Waktu kedaluwarsa harus mudah dimengerti dan ditunjukkan secara jelas dengan latar belakang yang kontras atau dicetak timbul (contoh: "EXP 6/08", "Exp.Juni 08", atau Expires 6/08").

Monografi beberapa sediaan menyatakan waktu kedaluwarsa harus dicantumkan pada etiket. Jika tidak ada persyaratan khusus pada masing-masing monografi sediaan, etiket harus menunjukkan waktu kedaluwarsa pada sediaan dan kemasan tersebut.

Waktu kedaluwarsa menunjukkan jangka waktu bahan tersebut diharapkan memenuhi persyaratan monografi pada kondisi penyimpanan yang ditetapkan. Waktu kedaluwarsa membatasi waktu zat dapat diracik atau digunakan. Jika waktu kedaluwarsa hanya dinyatakan dalam bulan dan tahun, maka waktu kedaluwarsa adalah hari terakhir bulan yang dinyatakan.

Jika pada bahan resmi dipersyaratkan waktu kedaluwarsa, bahan tersebut harus diracik sebelum waktu kedaluwarsa yang tertera pada etiket tersebut. Waktu boleh digunakan adalah batas waktu setelah tanggal tersebut sediaan tidak boleh digunakan lagi. Untuk bahan yang harus dikonstitusi terlebih dahulu, waktu kedaluwarsa untuk sediaan yang telah dikonstitusi harus dinyatakan pada etiket.

Untuk semua bentuk sediaan, dalam menentukan masa simpan yang sesuai oleh pasien, setelah penyerahan oleh penyedia obat harus diperhitungkan faktor-faktor tambahan seperti sifat bahan, wadah dari pabrik dan waktu kedaluwarsa, karakeristik kemasan, jangka waktu terapi dan kondisi penyimpanan oleh pasien yang sangat mungkin tidak memenuhi syarat. Penyedia obat harus mencantumkan "waktu boleh digunakan" dalam etiket wadah dosis ganda, untuk membatasi penggunaan oleh pasien.

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi atau tidak adanya data stabilitas, waktu boleh digunakan harus tidak melewati waktu kedaluwarsa.

Untuk sediaan padat dan cair non-steril yang dikemas dalam wadah satuan tunggal atau satuan dosis, "waktu boleh digunakan" 1 tahun setelah sediaan ini dikemas dalam satuan tunggal atau waktu kedaluwarsa pada kemasan produsen, gunakan mana yang lebih singkat, kecuali data stabilitas atau penandaan produsen menyatakan lain.

Penyedia obat harus memelihara fasilitas tempat sediaan dikemas dan disimpan, pada suhu kinetik rata-rata tidak lebih dari 25°. Kemasan plastik yang digunakan untuk sediaan harus memberikan perlindungan lebih baik dibanding polivinil klorida yang tidak memberikan perlindungan cukup terhadap permeasi lembab. Suhu ruang tempat penyimpanan sediaan dan kemasan plastik yang digunakan harus selalu dicatat.

9.4.8 Sediaan racikan Etiket wadah atau kemasan sediaan racikan resmi harus menyatakan "waktu boleh digunakan". Waktu boleh digunakan adalah batas waktu dimana setelah tanggal tersebut sediaan racikan tidak boleh digunakan lagi. Karena sediaan racikan ditujukan untuk penyimpanan jangka pendek, waktu boleh digunakan dapat ditetapkan berdasarkan kriteria yang berbeda dengan yang digunakan pada penentuan waktu kedaluwarsa produk jadi oleh produsen.

Monografi sediaan resmi mencantumkan persyaratan "waktu boleh digunakan" yang menyatakan rentang waktu setelah disiapkan, disimpan dan dapat digunakan.

Jika tidak ada data stabilitas yang dapat digunakan, kecuali dinyatakan lain, gunakan rekomendasi "waktu boleh digunakan" maksimum untuk sediaan-non-steril yang dikemas pada wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan disimpan pada suhu ruang terkendali.

SEDIAAN UMUM

AEROSOL
Aerosols

Aerosol farmasetik adalah sediaan yang dikemas di bawah tekanan, mengandung zat aktif terapetik yang dilepas pada saat sistem katup yang sesuai ditekan. Sediaan ini digunakan untuk pemakaian topikal pada kulit dan juga pemakaian lokal pada hidung (aerosol nasal), mulut (aerosol lingual) atau paru-paru (aerosol inhalasi).

Istilah "aerosol" digunakan untuk sediaan semprotan kabut tipis dari suatu sistem bertekanan tinggi. Tetapi istilah aerosol telah disalah-artikan pada semua jenis sediaan bertekanan, sebagian diantaranya melepaskan busa atau cairan setengah padat. Dalam hal *Aerosol inhalasi*, ukuran partikel obat harus dikontrol dan ukuran rata-rata partikel harus lebih kecil dari 5 μm. Sediaan ini juga dikenal sebagai inhaler dosis terukur (lihat *Inhalasi*). Jenis aerosol lain dapat mengandung partikel-partikel berdiameter beberapa ratus mikrometer.

Komponen-komponen dasar sistem aerosol adalah wadah, propelan, konsentrat mengandung zat aktif, katup dan penyemprot. Sifat komponen-komponen ini menentukan karakteristik distribusi ukuran partikel, keseragaman pelepasan dari katup untuk katup terukur, kecepatan pelepasan, kebasahan dan suhu semprotan, bobot jenis busa atau kekentalan cairan.

Jenis aerosol Aerosol terdiri dari sistem dua fase (gas dan cair) atau sistem tiga fase (gas, cair dan padat atau cair). Sistem dua fase terdiri dari larutan zat aktif dalam propelan cair dan propelan bentuk uap. Pelarut yang digunakan terdiri dari propelan atau campuran propelan dan kosolven seperti etanol, propilenglikol dan polietilen glikol yang sering digunakan untuk menambah kelarutan zat aktif.

Sistem tiga fase terdiri terdiri dari suspensi atau emulsi zat aktif dan propelan bentuk uap. Suspensi terdiri dari zat aktif yang dapat didispersikan dalam sistem propelan dengan zat tambahan yang sesuai seperti zat pembasah dan atau bahan pembawa padat seperti talk dan silika koloidal.

Aerosol busa adalah emulsi yang mengandung satu atau lebih zat aktif, surfaktan, cairan mengandung air atau tidak mengandung air dan propelan. Jika propelan berada dalam fase internal (misalnya tipe minyak dalam air), akan menghasilkan busa stabil, dan jika propelan berada dalam fase eksternal (misalnya air dalam minyak), akan menghasilkan semprotan atau busa yang kurang stabil.

Propelan Dalam sistem aerosol propelan memberi tekanan yang dibutuhkan untuk mengeluarkan bahan dari wadah, dan dalam kombinasi dengan komponen lain, mengubah bahan ke bentuk fisik yang diinginkan. Secara umum propelan diklasifikasikan sebagai gas yang dicairkan atau gas dimampatkan; umumnya mempunyai tekanan atau gas dimampatkan; umumnya mempunyai tekanan uap lebih besar dari tekanan atmosfer. Menurut definisi ini propelan meliputi berbagai hidrokarbon, khususnya turunan fluoroklorometan dan etan, hidrokarbon dengan bobot molekut rendah seperti butan dan pentan dan gas mampat seperti karbon dioksida, nitrogen dan nitrosa. Campuran propelan sering digunakan untuk memperoleh karakteristik tekanan, pelepasan dan semprotan yang diinginkan. Sistem propelan yang baik harus mempunyai tekanan uap yang tepat sesuai dengan komponen aerosol lainnya.

Katup Fungsi utama katup adalah mengatur aliran zat terapetik dan propelan dari wadah. Karakteristik semprotan aerosol dipengaruhi oleh ukuran, jumlah dan lokasi lubang. Sebagian besar katup aerosol dirancang untuk penyemprotan yang terus menerus dan digunakan pada sediaan topikal. Namun, sediaan farmasi untuk inhalasi oral atau inhalasi nasal kering menggunakan katup dosis terukur yang harus memberikan jumlah semprotan seragam jika katup ditekan. Ketepatan dan keterulangan dosis yang dilepaskan dari katup terukur umumnya baik, sebanding dengan keseragaman bentuk sediaan padat seperti tablet dan kapsul. Tetapi jika kemasan aerosol tidak disimpan secara baik, atau bila sediaan sudah lama tidak digunakan, fungsi katup harus dipastikan sebelum digunakan. Bahan-bahan yang digunakan untuk pembuatan katup harus inert terhadap formula yang digunakan. Komponen katup umumnya plastik, karet, aluminium dan baja tahan karat. Katup dosis terukur harus melepaskan dosis yang tepat dalam batas tertentu.

Penyemprot Penyemprot adalah alat yang dilekatkan pada batang katup aerosol yang jika ditekan atau digerakkan, membuka katup dan mengatur semprotan yang mengandung obat ke daerah yang diinginkan. Penyemprot umumnya menunjukkan arah penyemprotan dan melindungi tangan atau jari dari efek beku propelan. Penyemprot menyatu dengan lubang penyemprotan yang ukuran dan bentuknya dapat sangat beragam. Ukuran lubang penyemprotan, desain wadah, sifat propelan dan formulasi mempengaruhi karakteristik fisik semprotan, busa atau aliran partikel padat yang dikeluarkan. Untuk aerosol inhalasi atau aerosol oral, digunakan penyemprotan yang mampu mengeluarkan obat dalam rentang ukuran partikel yang tepat.

Wadah Wadah aerosol biasanya dibuat dari kaca, plastik atau logam, atau kombinasi bahan-bahan ini. Wadah kaca harus dirancang teliti untuk memberikan

keamanan tekanan maksimum dan tahan tekanan. Plastik dapat digunakan untuk melapisi wadah kaca guna meningkatkan karakteristik keamanan atau untuk melapisi wadah logam guna memperbaiki daya tahan terhadap korosi dan memperbesar stabilitas formula. Logam yang sesuai meliputi baja tahan karat, aluminium dan baja yang dilapis timah**.**

Pembuatan Aerosol biasanya dibuat dengan salah satu dari dua proses berikut ini.

Pada proses *pengisian dengan pendinginan*, konsentrat (umumnya didinginkan sampai suhu dibawah 0°) dan propelan dingin diukur dengan wadah terbuka (biasanya didinginkan). Katup penyemprot kemudian dipasang pada wadah hingga membentuk tutup kedap tekanan. Selama interval antara penambahan propelan dan pemasangan katup terjadi penguapan propelan yang cukup untuk mengeluarkan udara dari wadah.

Pada metode *pengisian dengan tekanan*, konsentrat ditempatkan dalam wadah, dan propelan ditekan melalui lubang katup sesudah katup ditutup; atau propelan dibiarkan mengalir di bawah tutup katup, kemudian katup ditutup (pengisian di bawah tutup), Pada kedua metode *pengisian dengan tekanan*, harus diusahakan agar terjadi pengosongan udara dengan alat hampa udara atau dengan pemindahan menggunakan sejumlah kecil propelan.

Pengendalian proses pembuatan biasanya meliputi pemantauan formulasi yang sesuai dan bobot pengisian propelan serta uji tekanan dan uji kebocoran pada produk akhir aerosol.

Penandaan Pada penandaan sediaan aerosol obat dicantumkan sekurang-kurangnya peringatan-peringatan berikut sesuai peraturan yang berlaku.

Peringatan Hindari penghirupan. Jauhkan dari mata atau selaput lendir lain.

Pernyataan ”Hindari penghirupan” tidak diperlukan pada sediaan yang digunakan untuk inhalasi.

Pernyataan “atau selaput lendir lain” tidak diperlukan untuk sediaan yang digunakan untuk selaput lendir.

Peringatan Isi bertekanan. Wadah jangan ditusuk atau dibakar. Hindari dari panas atau simpan pada suhu di bawah 49°. Jauhkan dari jangkauan anak-anak.

Selain peringatan tersebut di atas, penandaan obat yang dikemas dalam wadah aerosol yang mengandung propelan, yang seluruhnya atau sebagian terdiri dari halokarbon atau hidrokarbon, dicantumkan peringatan berikut sesuai peraturan yang berlaku.

Peringatan Tidak boleh langsung dihirup, penghirupan secara sengaja dapat menyebabkan kematian.

Peringatan Gunakan hanya sesuai petunjuk; penggunaan salah dengan sengaja menghirup isi dapat berbahaya atau berakibat fatal.

EMULSI
Emulsions

Emulsi adalah sistem dua fase, yang salah satu cairannya terdispersi dalam cairan yang lain, dalam bentuk tetesan kecil. Jika minyak yang merupakan fase terdispersi dan larutan air merupakan fase pembawa, sistem ini disebut emulsi minyak dalam air. Sebaliknya, jika air atau larutan air yang merupakan fase terdispersi dan minyak atau bahan seperti minyak merupakan fase pembawa, sistem ini disebut emulsi air dalam minyak. Emulsi memiliki fase terdispersi biasanya dalam ukuran antara 0,1 dan 100 µm. Mikroemulsi mempunyai fase terdispersi berukuran kurang dari 0,1 µm. Emulsi dapat distabilkan dengan penambahan bahan pengemulsi yang mencegah koalesensi, yaitu penyatuan tetes kecil menjadi tetesan besar dan akhirnya menjadi satu fase tunggal yang memisah. Bahan pengemulsi (surfaktan) menstabilkan dengan cara menempati antar permukaan antara tetesan dan fase eksternal, dan dengan membuat batas fisik di sekeliling partikel yang akan berkoalesensi. Surfaktan juga mengurangi tegangan antar permukaan antara fase, sehingga meningkatkan proses emulsifikasi selama pencampuran.

Polimer hidrofilik alam, semisintetik dan sintetik dapat digunakan bersama surfaktan pada emulsi minyak dalam air karena akan terakumulasi pada antar permukaan dan juga meningkatkan kekentalan fase air, sehingga mengurangi kecepatan pembentukan agregat tetesan. Agregasi biasanya diikuti dengan pemisahan emulsi yang relatif cepat menjadi fase yang banyak butiran dan sedikit tetesan. Secara normal kerapatan minyak lebih rendah dari kerapatan air, sehingga jika tetesan minyak dan agregat tetesan meningkat, terbentuk krim. Makin besar kecepatan agregasi, makin besar ukuran tetesan dan makin besar pula kecepatan pembentukan krim. Tetesan air dalam emulsi air dalam minyak biasanya membentuk sedimen disebabkan oleh kerapatan yang lebih besar.

Konsistensi emulsi sangat beragam, mulai dari cairan yang mudah dituang hingga krim setengah padat. Umumnya krim minyak dalam air dibuat pada suhu tinggi, berbentuk cair pada suhu ini, kemudian didinginkan pada suhu kamar, dan menjadi padat akibat terjadinya solidifikasi fase internal. Dalam hal ini, tidak diperlukan perbandingan volume fase internal terhadap volume fase eksternal yang tinggi untuk menghasilkan sifat setengah padat, misalnya krim asam stearat atau krim pembersih adalah

setengah padat dengan fase internal hanya 15%. Sifat setengah padat emulsi air dalam minyak, biasanya diakibatkan oleh fase eksternal setengah padat.

Semua emulsi memerlukan bahan antimikroba karena fase air mempermudah pertumbuhan mikroorganisme. Adanya pengawet sangat penting dalam emulsi minyak dalam air karena kontaminasi fase eksternal mudah terjadi. Karena jamur dan ragi lebih sering ditemukan daripada bakteri, lebih diperlukan yang bersifat fungistatik dan bakteriostatik. Bakteri ternyata dapat menguraikan bahan pengemulsi nonionik dan anionik, gliserin, dan sejumlah bahan penstabil alam seperti tragakan dan gom guar.

Kesulitan muncul pada pengawetan sistem emulsi, sebagai akibat memisahnya bahan antimikroba dari fase air yang sangat memerlukannya, atau terjadinya kompleksasi dengan bahan pengemulsi yang akan mengurangi efektivitas. Karena itu, efektivitas sistem pengawetan harus selalu diuji pada sediaan akhir. Pengawet yang biasa digunakan dalam emulsi adalah metil-, etil-, propil-, dan butil-paraben, asam benzoat, dan senyawa amonium kuaterner.

EKSTRAK DAN EKSTRAK CAIR
Extracts and Fluidextracts

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan.

Sebagian besar ekstrak dibuat dengan mengekstraksi bahan baku obat secara perkolasi. Seluruh perkolat biasanya dipekatkan dengan cara destilasi dengan pengurangan tekanan, agar bahan utama obat sesedikit mungkin terkena panas.

Ekstrak cair adalah sediaan cair simplisia, yang mengandung etanol sebagai pelarut atau sebagai pengawet atau sebagai pelarut dan pengawet. Jika tidak dinyatakan lain pada masing-masing monografi, tiap ml ekstrak mengandung bahan aktif dari 1 g simplisia yang memenuhi syarat.

Ekstrak cair yang cenderung membentuk endapan dapat didiamkan dan disaring atau bagian yang bening dienaptuangkan. Beningan yang diperoleh memenuhi persyaratan Farmakope.

GEL
Gels

Gel, kadang-kadang disebut Jeli, merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan. Jika massa gel terdiri dari jaringan partikel kecil yang terpisah, gel digolongkan sebagai sistem dua fase (misalnya *Gel Aluminium Hidroksida*). Dalam sistem dua fase, jika ukuran partikel dari fase terdispersi relatif besar, massa gel kadang-kadang dinyatakan sebagai magma (misalnya *Magma Bentonit*). Baik gel maupun magma dapat berupa tiksotropik, membentuk semipadat jika dibiarkan dan menjadi cair pada pengocokan. Sediaan harus dikocok dahulu sebelum digunakan untuk menjamin homogenitas dan hal ini tertera pada etiket (lihat *Suspensi*).

Gel fase tunggal terdiri dari makromolekul organik yang tersebar merata dalam suatu cairan sedemikian hingga tidak terlihat adanya ikatan antara molekul makro yang terdispersi dan cairan. Gel fase tunggal dapat dibuat dari makromolekul sintetik (misalnya *Karbomer*) atau dari gom alam (misalnya *Tragakan*). Sediaan tragakan disebut juga musilago. Walaupun gel-gel ini umumnya mengandung air, etanol dan minyak dapat digunakan sebagai fase pembawa. Sebagai contoh, minyak mineral dapat dikombinasi dengan resin polietilena untuk membentuk dasar salep berminyak.

Gel dapat digunakan untuk obat yang pemberiannya secara topikal atau dimasukkan ke dalam lubang tubuh.

IMUNOSERUM
Immunosera

Imunoserum adalah sediaan mengandung imunoglobulin khas yang diperoleh dari serum hewan dengan pemurnian. Imunoserum mempunyai kekuatan khas mengikat venin atau toksin yang dibentuk oleh bakteri, atau mengikat antigen bakteri, antigen virus atau antigen lain yang digunakan untuk pembuatan sediaan.

Imunoserum diperoleh dari hewan sehat yang diimunisasi dengan penyuntikan toksin atau toksoid, venin, suspensi mikroorganisme atau antigen lain yang sesuai. Selama imunisasi hewan tidak boleh diberi penisilin. Imunoglobulin khas diperoleh dari serum yang mengandung kekebalan dengan pengendapan fraksi dan perlakuan dengan enzim atau dengan cara kimia atau fisika lain.

Dapat ditambahkan pengawet antimikroba yang sesuai dan ditambahkan serba sama bila sediaan dikemas dalam dosis ganda. Sediaan akhir steril dibagi secara aseptik dalam wadah steril dan ditutup kedap untuk menghindari kontaminasi. Alternatif lain, setelah sediaan dibagikan dalam wadah steril dapat dibekukeringkan untuk mengurangi kadar air hingga tidak lebih dari 1,0% b/b. Kemudian wadah ditutup kedap dalam hampa udara atau diisi gas

nitrogen bebas oksigen atau gas inert lain yang sesuai sebelum ditutup kedap; pada setiap kasus wadah ditutup kedap sedemikian rupa untuk meniadakan kontaminasi. Imunoserum direkonstitusi segera sebelum digunakan.

Imunoserum yang diperoleh dengan perlakuan enzim dan pengendapan fraksi paling stabil pada pH 6. Metode pembuatan imunoserum sedemikian rupa sehingga kehilangan aktivitas tidak lebih dari 5% per tahun bila disimpan pada pH 6 pada suhu 20° dan tidak lebih dari 20% per tahun bila disimpan pada suhu 37°.

Imunoserum berupa cairan hampir tidak berwarna atau berwarna kuning pucat, tidak keruh, dan hampir tidak berbau kecuali bau pengawet antimikroba yang ditambahkan. Sediaan kering berupa padatan atau serbuk warna putih atau kuning pucat, mudah larut dalam air membentuk larutan tidak berwarna atau warna kuning pucat, dan mempunyai sifat sesuai dengan sediaan cair.

Imunoserum, bila perlu direkonstitusi seperti tertera pada label harus memenuhi persyaratan sebagai berikut:

pH <1071> Antara 6,0 sampai 7,0.

Protein total Tidak lebih dari 17%; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar Nitrogen dalam Produk Darah* <591> *Metode I*. Hasil yang diperoleh kalikan 6,25.

Albumin Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, jika ditetapkan secara elektroforesis, imunoserum menunjukkan tidak lebih dari sesepora protein yang mempunyai mobilitas albumin.

Protein asing Jika ditetapkan dengan uji pengendapan menggunakan imunoserum khas, hanya mengandung protein galur hewan yang digunakan.

Fenol imunoserum yang mengandung fenol sebagai pengawet tidak lebih dari 0,25%, lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Uji Bahan Tambahan dalam Vaksin dan Imunoserum* <731>.

Toksisitas abnormal Memenuhi syarat. Lakukan uji seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi invivo* <251>.

Sterilitas Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas* <71>.

Potensi Lakukan penetapan potensi dengan membandingkan terhadap baku menggunakan metode seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Hasil dinyatakan dalam unit per ml.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya. Kecuali dinyatakan lain, sediaan cair harus disimpan pada suhu 2° sampai 8°, hindari pembekuan.

Penandaan Pada penandaan tertera: 1) Jumlah minimum unit per ml. 2) Dosis. 3) Tanggal kedaluwarsa. 4) Kondisi penyimpanan. 5) Volume rekonstitusi untuk serbuk kering. 6) Bahan tambahan. 7) Nama spesies sumber imunoserum.

IMPLAN
Implants

Implan atau pelet adalah sediaan dengan massa padat steril berukuran kecil, berisi obat dengan kemurnian tinggi (dengan atau tanpa eksipien), dibuat dengan cara pengempaan atau pencetakan. Implan atau pelet dimaksudkan untuk ditanam di dalam tubuh (biasanya secara subkutan) dengan tujuan untuk memperoleh pelepasan obat secara berkesinambungan dalam jangka waktu lama. Implan ditambahkan dengan bantuan injektor khusus yang sesuai atau dengan sayatan bedah. Bentuk sediaan ini digunakan untuk pemberian hormon seperti testosteron atau estradiol. Sediaan ini dikemas masing-masing dalam vial atau lembaran kertas timah steril.

INHALASI
Inhalations

Inhalasi adalah sediaan obat atau larutan atau suspensi terdiri atas satu atau lebih bahan obat yang diberikan melalui saluran napas hidung atau mulut untuk memperoleh efek lokal atau sistemik.

Larutan bahan obat dalam air steril atau dalam larutan natrium klorida untuk inhalasi dapat disemprotkan menggunakan gas inert. Penyemprot hanya sesuai untuk pemberian larutan inhalasi jika memberikan tetesan dengan ukuran cukup halus dan seragam sehingga kabut dapat mencapai bronkioli. Semprotan larutan dapat diisap langsung dari alat penyemprot dapat disambungkan pada masker plastik, selubung atau alat pernapasan dengan tekanan positif yang terputus-putus.

Kelompok sediaan lain yang dikenal sebagai inhaler dosis terukur adalah suspensi atau larutan obat dalam gas propelan cair dengan atau tanpa kosolven dan dimaksudkan untuk memberikan dosis obat terukur ke dalam saluran pernapasan. Inhaler dosis terukur mengandung dosis ganda, biasanya lebih dari beberapa ratus. Volume dosis tunggal yang umum diberikan mengandung 25 µl hingga 100 µl (dapat juga dinyatakan dalam mg) tiap kali semprot.

Serbuk dapat juga diberikan secara inhalasi, menggunakan alat mekanik secara manual untuk menghasilkan tekanan atau inhalasi yang dalam bagi penderita yang bersangkutan.

Jenis inhalasi khusus yang disebut inhalan terdiri dari satu atau kombinasi beberapa obat, yang karena bertekanan uap tinggi, dapat terbawa oleh aliran udara ke dalam saluran hidung dan memberikan efek. Wadah obat yang diberikan secara inhalasi disebut inhaler.

INJEKSI
Injections

Sediaan parenteral adalah sediaan yang ditujukan untuk penyuntikan melewati kulit atau batas jaringan eksternal lain, dimana zat aktif yang diberikan dengan adanya gravitasi atau kekuatan, mengalir langsung ke pembuluh darah, organ, atau jaringan. Sediaan parenteral dibuat dengan teliti mengunakan metode yang dirancang untuk menjamin bahwa sediaan memenuhi persyaratan Farmakope untuk sterilitas, pirogen, bahan partikulat, dan kontaminan lain dan bila perlu mengandung bahan penghambat pertumbuhan mikroba. Injeksi adalah sediaan yang ditujukan untuk pemberian parenteral, dapat dikonstitusi atau diencerkan dahulu menjadi sediaan sebelum digunakan.

Istilah dan Definisi Istilah berikut menggolongkan 5 jenis tipe sediaan parenteral yang umum. Sediaan dapat mengandung dapar, pengawet atau bahan tambahan lain.

1. Injeksi [nama zat aktif]: sediaan cair yang berupa bahan obat atau larutannya;
2. [Nama zat aktif] untuk Injeksi : sediaan padat kering atau cairan pekat dengan atau tanpa penambahan bahan pembawa yang sesuai, menghasilkan larutan yang memenuhi persyaratan untuk injeksi;
3. Injeksi Emulsi [nama zat aktif] : sediaan cair zat aktif terlarut atau terdispersi pada media emulsi yang sesuai;
4. Injeksi Suspensi [nama zat aktif] : sediaan cair dari padatan tersuspensi pada media cair yang sesuai;
5. [Nama zat aktif] untuk Suspensi Injeksi: sediaan padat kering yang dengan penambahan pembawa yang sesuai menghasilkan larutan yang memenuhi persyaratan untuk suspensi injeksi.

Injeksi Volume Besar dan Injeksi Volume Kecil Dalam Farmakope, yang dimaksud dengan *Larutan Intravena volume besar* adalah injeksi volume besar dosis tunggal untuk intravena yang dikemas dalam wadah bertanda volume lebih dari 100 ml. *Injeksi volume kecil* adalah injeksi yang dikemas dalam wadah bertanda volume 100 ml atau kurang.

Definisi sediaan steril untuk penggunaan parenteral pada umumnya tidak berlaku untuk sediaan biologik karena sifat khusus dan persyaratan perizinan.

Zat Pembawa Air Air sebagai zat pembawa injeksi memenuhi syarat *Uji Pirogen* <231>; atau *Uji Endotoksin Bakteri* <201> seperti yang tertera dalam monografi. Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, pada umumnya digunakan *Air untuk Injeksi* sebagai zat pembawa. *Natrium klorida* dapat ditambahkan dalam jumlah sesuai untuk memperoleh larutan isotonik. *Injeksi Natrium Klorida* atau *Injeksi Ringer* dapat digunakan sebagian atau keseluruhan pengganti *Air untuk Injeksi* kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Penggunaan bahan tambahan lain, seperti yang tertera pada *Bahan Tambahan* pada bab ini.

Zat pembawa lain Minyak tertentu dapat digunakan sebagai zat pembawa injeksi bukan air adalah berasal dari tanaman; tidak berbau atau hampir tidak berbau, dan tidak memiliki bau atau rasa tengik. Memenuhi persyaratan uji *Parafin Padat* seperti tertera pada *Minyak Mineral***,** pada tangas pendingin yang dipertahankan pada suhu 10º, mempunyai *Bilangan Penyabunan* antara 185 dan 200, *Bilangan Iodum* antara 79 dan 128 seperti yang tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>, dan memenuhi syarat uji sebagai berikut:

Bahan Tak Tersabunkan Lakukan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>; tidak lebih dari 1,5%.

Asam Lemak Bebas Lakukan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>; tidak lebih dari 1,2.

Bilangan Peroksida Lakukan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>; tidak lebih dari 5,0.

Kadar Air <1031> *Metode Ic* Tidak lebih dari 0,1%

Tembaga, besi, timbal dan nikel [Catatan Uji untuk nikel tidak diperlukan jika minyak tidak melalui proses hidrogenasi, atau tidak digunakan katalis tembaga pada saat pengolahan] Lakukan seperti tertera pada *Logam renik* dalam *Lemak dan Minyak Lemak* <491> Masing-masing untuk tembaga, besi, timbal dan nikel tidak lebih dari 1 bpj.

Monogliserida dan digliserida sintetik dari asam lemak dapat digunakan sebagai zat pembawa apabila berupa cairan dan tetap jernih bila didinginkan pada suhu 10º dan mempunyai *Bilangan Iodida* tidak lebih dari 140 (lihat *Lemak dan Minyak Lemak* <491>).

Bahan pembawa bukan air lain dapat digunakan apabila aman pemakaiannya dalam volume injeksi yang digunakan. Juga apabila tidak mempengaruhi

efek terapetik sediaan atau mempengaruhi respons pada uji dan penetapan kadar.

Bahan tambahan Bahan tambahan yang sesuai dapat ditambahkan ke dalam sediaan untuk injeksi untuk meningkatkan stabilitas atau efektivitas, kecuali dinyatakan pada masing-masing monografi, dan bila bahan tambahan tidak berbahaya dalam jumlah yang digunakan dan tidak mengganggu efek terapetik atau respons pada uji dan penetapan kadar. Tidak boleh ditambahkan bahan pewarna, kecuali hanya untuk mewarnai sediaan akhir seperti yang tertera pada *Bahan Tambahan* dalam *Ketentuan Umum* dan *Uji Efektivitas Pengawet Antimikroba* <61>.

Bahan atau campuran bahan yang sesuai untuk mencegah pertumbuhan mikroba harus ditambahkan dalam injeksi yang dikemas dalam wadah dosis ganda tanpa memperhatikan metode sterilisasi yang digunakan, kecuali salah satu dari kondisi berikut : (1) dinyatakan berbeda dalam masing-masing monografi; (2) bahan mengandung radionuklida dengan waktu paruh fisika kurang dari 24 jam; dan (3) zat aktif sudah merupakan antimikroba. Beberapa bahan digunakan dalam kadar untuk mencegah pertumbuhan atau membunuh mikroba dalam sediaan injeksi. Bahan tersebut harus memenuhi syarat seperti tertera pada *Uji Efektivitas Pengawet Antimikroba* <61>. dan *Kandungan Zat Antimikroba* <441>. Proses sterilisasi tetap dilakukan meskipun mengandung bahan tambahan tersebut (lihat *Bahan Tambahan* dalam *Ketentuan Umum* dan *Sterilisasi Jaminan Sterilitas Bahan Kompendial* <1371>). Udara dalam wadah dapat dihilangkan atau diganti dengan gas inert. Bila injeksi sensitif terhadap oksigen, informasi tersebut harus tertera dalam penandaan.

Penandaan Pada etiket minimal tertera nama sediaan; pada sediaan cair tertera kandungan obat atau jumlah obat pada volume tertentu, untuk sediaan kering tertera jumlah zat aktif; cara penggunaan; kondisi penyimpanan, dan tanggal kedaluwarsa; nama dan alamat pabrik pembuat; pengemas atau distributor; identifikasi nomor bets/lot dan nomor izin edar. Nomor bets/lot harus dapat memberikan informasi tentang riwayat pengemasan spesifik termasuk proses produksi, pengisian, sterilisasi, dan penandaan.

Bila dalam monografi tertera berbagai kadar zat aktif dalam sediaan parenteral maka kadar masing-masing komponen disebut dengan nama umum misalnya Injeksi Dekstrosa 5 % atau Injeksi Dekstrosa (5%) dan injeksi Natrium Klorida (0,2%).

Penandaan mencakup informasi berikut kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi : (1) untuk sediaan cair, persentase isi atau jumlah setiap komponen dalam volume tertentu, kecuali bahan yang ditambahkan untuk penyesuaian pH atau untuk membuat larutan isotonik, dapat dinyatakan dengan nama dan pernyataan fungsi bahan tersebut, (2) untuk sediaan kering atau sediaan yang memerlukan pengenceran sebelum digunakan: jumlah tiap komponen, komposisi pengencer yang dianjurkan (nama, bila formula disebutkan dalam masing-masing monografi); jumlah cairan pengencer yang ditambahkan untuk mendapatkan kadar tertentu dari bahan aktif atau volume akhir dari larutan yang diperoleh; cara penyimpanan larutan terkonstitusi; tanggal kedaluwarsa yaitu batas waktu larutan terkonstitusi masih memenuhi syarat potensi seperti tertera pada etiket bila disimpan seperti yang dianjurkan.

Wadah untuk injeksi yang akan digunakan untuk dialisis, hemofiltrasi atau cairan irigasi dan volume lebih dari 1 liter, diberi penandaan bahwa sediaan tidak digunakan untuk infus intravena.

Pemberian etiket pada wadah sedemikian rupa sehingga sebagian wadah tidak tertutup oleh etiket, untuk mempermudah pemeriksaan isi secara visual.

Wadah Untuk Injeksi Wadah untuk sediaan injeksi termasuk penutup tidak boleh berinteraksi secara fisika maupun kimia dalam bentuk apapun dengan sediaan, yang dapat mengubah kekuatan, kualitas atau kemurnian di luar persyaratan resmi dalam kondisi penanganan, pengangkutan, penyimpanan, penjualan dan penggunaannya. Wadah terbuat dari bahan yang dapat mempermudah pengamatan terhadap isi. Tipe kaca untuk tiap sediaan parenteral umumnya dinyatakan dalam masing-masing monografi. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, wadah plastik dapat digunakan untuk pengemasan injeksi seperti yang tertera pada *Wadah* <1271>.

Definisi wadah dosis tunggal dan dosis ganda, tertera pada *Wadah* dalam *Ketentuan Umum.* Wadah untuk injeksi memenuhi persyaratan seperti yang tertera pada *Wadah* <1271>.

Wadah ditutup dan disegel dengan berbagai cara untuk mencegah kontaminasi atau kehilangan isi. Validasi integritas wadah harus menunjukkan tidak ada penetrasi kontaminasi mikroba atau cemaran kimia atau fisika. Sebagai tambahan, wadah harus dapat mempertahankan jumlah total dan jumlah relatif atau kadar dari zat terlarut dan pembawa bila terpapar kondisi ekstrem pada proses produksi, penyimpanan, pengangkutan, dan distribusi. Penutup wadah dosis ganda harus memungkinkan pengambilan isi tanpa membuka atau merusak penutup. Penutup harus memungkinkan penetrasi oleh jarum suntik dan pada waktu jarum suntik dicabut, segera menutup untuk melindungi wadah dari kontaminasi. Validasi integritas wadah dosis

ganda harus termasuk verifikasi seperti pencegah kontaminasi mikroba atau hilangnya isi produk untuk mengantisipasi penusukan berulang pada penggunaan.

Wadah untuk sediaan padat steril Wadah termasuk penutup untuk sediaan padat kering yang ditujukan untuk penggunaan parenteral harus tidak berinteraksi secara fisika maupun kimia dengan sediaan, yang dapat mengubah kekuatan, mutu atau kemurnian di luar persyaratan resmi dalam kondisi penanganan, pengangkutan, penyimpanan, penjualan dan penggunaannya.

Wadah untuk sediaan padat steril memungkinkan penambahan pelarut yang sesuai dan pengambilan sejumlah volume tertentu larutan atau suspensi yang dihasilkan sedemikian rupa sehingga sterilitas produk dapat dipertahankan.

Bila *Penetapan kadar* dalam monografi memberikan suatu prosedur untuk penyiapan *Larutan uji*, pada pengambilan isi keseluruhan dari satu wadah dosis tunggal menggunakan alat suntik dan jarum suntik hipodermik, isi harus diambil sesempurna mungkin dengan alat suntik hipodermik kering dengan kapasitas tidak lebih dari tiga kali volume yang akan diambil dan dilengkapi dengan jarum suntik nomor 21, panjang tidak kurang dari 2,5 cm. Dengan hati-hati keluarkan gelembung udara, dan masukkan ke dalam wadah untuk pengenceran dan penetapan kadar.

Isi Wadah Setiap wadah injeksi diisi sedikit berlebih dari jumlah yang tertera pada etiket atau volume yang akan diambil. Kelebihan volume yang dianjurkan dalam tabel yang tertera pada *Penetapan Volume Injeksi dalam wadah* <1131>, umumnya cukup untuk memenuhi volume pengambilan dan pemakaian seperti yang tertera pada etiket.

Penetapan Volume Injeksi Dalam Wadah Suspensi dan emulsi harus dikocok sebelum pengambilan isi dan sebelum penetapan bobot jenis. Sediaan berminyak dan kental dapat dihangatkan jika perlu, dan kocok kuat, segera keluarkan isinya. Isi kemudian didinginkan pada 20º sampai 25º sebelum pengukuran volume. Sediaan padat steril harus direkonstitusi sesuai dengan yang tertera pada etiket sebelum mengeluarkan isinya. Kemudian ukur isi sesuai prosedur untuk suspensi, emulsi atau larutan.

Wadah dosis tunggal Memenuhi syarat *Penetapan Volume Injeksi dalam Wadah* <1131>.

Wadah dosis ganda Untuk wadah injeksi dosis ganda dengan etiket menyebutkan jumlah dosis dalam volume tertentu, pilih satu wadah, lakukan seperti pada *Wadah dosis tunggal*, menggunakan sejumlah siring terpisah berukuran sama dengan ukuran disesuaikan volume yang ditetapkan. Volume yang dipindahkan dari tiap siring tidak kurang dari volume dosis yang ditetapkan.

Larutan intravena volume besar Untuk larutan intravena, pilih 1 wadah. Pindahkan isi ke dalam gelas ukur kering dengan kapasitas volume yang akan diukur tidak kurang dari 40% volume nominal gelas ukur. Ukur volume yang dipindahkan. Volume tidak kurang dari volume nominal.

Pengemasan dan Penyimpanan Volume Injeksi wadah dosis tunggal dapat memberikan jumlah tertentu untuk pemakaian parenteral sekali pakai dan tidak ada yang memungkinkan pengambilan isi dan pemberian sebesar 1 liter.

Sediaan untuk pemberian intraspinal, intrasisternal atau pemakaian peridural dikemas hanya dalam wadah dosis tunggal.

Bila tidak dinyatakan lain dalam monografi, tidak ada wadah dosis ganda yang berisi sejumlah volume Injeksi yang memungkinkan pengambilan sebesar 30 ml.

Injeksi yang dikemas untuk digunakan sebagai larutan irigasi, hemofiltrasi, dialisis atau untuk nutrisi secara parenteral dibebaskan dari pembatasan pengemasan di atas. Wadah untuk injeksi yang dikemas untuk larutan hemofiltrasi atau larutan irigasi dapat dirancang agar kosong dengan cepat dan boleh berisi lebih dari 1 liter.

Bahan Asing dan Bahan Partikulat Seluruh sediaan yang ditujukan untuk penggunaan parenteral harus dibuat sedemikian rupa untuk mendeteksi bahan partikulat seperti yang didefinisikan dalam *Bahan Partikulat Dalam Injeksi* <751>. Setiap wadah sediaan parenteral harus diperiksa terhadap kemungkinan adanya bahan asing dan bahan partikulat (selanjutnya disebut sebagai “partikulat visibel”) di dalam isi. Proses pemeriksaan harus dirancang dan dikualifikasi untuk menjamin bahwa setiap lot dari seluruh sediaan parenteral bebas dari partikulat visibel. Setiap wadah yang isinya menunjukkan adanya partikulat visibel harus ditolak. Pemeriksaan partikulat visibel dapat dilakukan dengan pemeriksaan efek kritikal lainnya seperti retak atau pecahnya wadah atau segel atau pada saat karakterisasi penampilan fisik sediaan terliofilisasi.

Bila sifat isi atau sistem penutup wadah memungkinkan hanya pengawasan terbatas dari isi keseluruhan, pengawasan 100% terhadap lot harus dilengkapi dengan pemeriksaan terhadap isi (contoh pengeringan) atau mengeluarkan isi dari wadah (contoh wadah berwarna coklat gelap) dari sebuah lot.

Semua injeksi volume besar untuk infus dosis tunggal dan injeksi volume kecil harus melalui uji pengaburan cahaya dan prosedur mikroskopik untuk bahan partikulat subvisibel seperti tertera pada *Bahan*

Partikulat dalam Injeksi <751> kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Larutan untuk injeksi dengan pemberian secara intramuskular atau subkutan harus memenuhi persyaratan seperti yang tertera pada *Bahan Partikulat dalam Injeksi* <751>.

Kemasan parenteral dengan penandaan khusus untuk penggunaan sebagai larutan irigasi dan sediaan radiofarmaka, dikecualikan dari persyaratan seperti yang tertera pada *Bahan Partikulat dalam Injeksi* <751>. Sediaan parenteral yang pada etiket dinyatakan untuk penggunaan disaring terlebih dahulu pada tahap akhir sebelum digunakan, dikecualikan dari persyaratan yang tertera pada *Bahan Partikulat dalam Injeksi* <751>, dengan menyediakan data ilmiah untuk mendukung pengecualian ini.

Sterilitas Sediaan untuk injeksi memenuhi persyaratan pada *Uji Sterilitas* <71>.

Larutan Terkonstitusi Pada sediaan padat kering yang akan dibuat menjadi larutan terkonstitusi untuk injeksi diberi nama sesuai bentuknya *[Nama zat aktif] untuk Injeksi*. Untuk menjamin mutu sediaan injeksi sebagaimana diberikan, uji yang tidak merusak sediaan injeksi seperti berikut ini dilakukan untuk memperlihatkan kesesuaian larutan terkonstitusi pada saat sebelum digunakan.

Kesempurnaan melarut dan kejernihan larutan Konstitusi larutan seperti yang tertera pada etiket untuk sediaan kering steril.

A. Sediaan padat larut sempurna, tidak terdapat residu yang tampak sebagai bahan tak terlarut.

B. Kejernihan larutan terkonstitusi harus sama secara signifikan dari volume yang sama dengan pengencer atau *Air Murni* dalam wadah serupa dan diperiksa dengan cara yang sama.

Bahan partikulat Konstitusi larutan seperti yang tertera pada etiket untuk sediaan kering steril: larutan bebas dari partikel bahan asing yang dapat diamati secara visual.

IRIGASI
Irrigations

Irigasi adalah larutan steril yang digunakan untuk mencuci atau membersihkan luka terbuka atau rongga-rongga tubuh. Pemakaiannya secara topikal, tidak boleh digunakan secara parenteral. Pada etiket diberi tanda bahwa sediaan ini tidak dapat digunakan untuk injeksi.

KAPSUL
Capsules

Kapsul adalah sediaan padat yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau lunak yang dapat larut. Cangkang umumnya terbuat dari gelatin; tetapi dapat juga terbuat dari pati atau bahan lain yang sesuai. Ukuran cangkang kapsul keras bervariasi dari nomor paling kecil (5) sampai nomor paling besar (000). Umumnya ukuran nomor 00 adalah ukuran terbesar yang dapat diberikan kepada pasien. Ada juga kapsul gelatin keras ukuran 0 dengan bentuk memanjang (dikenal sebagai ukuran OE), yang memberikan kapasitas isi lebih besar tanpa peningkatan diameter. Kapsul gelatin keras terdiri atas dua bagian, bagian tutup dan induk. Umumnya, ada lekuk khas pada bagian tutup dan induk, untuk memberikan penutupan yang baik bila bagian induk dan tutup cangkangnya diletakkan sepenuhnya, yang mencegah terbukanya cangkang kapsul yang telah diisi, selama transportasi dan penanganan. Penutupan sempurna juga dapat dicapai dengan penggabungan bagian tutup dan induk dengan cara pemanasan langsung atau penggunaan energi ultrasonik. Kapsul gelatin keras yang diisi dipabrik dapat ditutup secara sempurna dengan cara dilekatkan, suatu proses dimana lapisan gelatin dioleskan satu kali atau lebih di seluruh bagian pelekatan bagian tutup dan induk; atau dengan proses pelekatan menggunakan cairan, yaitu kapsul yang telah diisi dibasahi dengan air-alkohol yang akan merembes ke dalam rongga bagian kapsul tutup dan induk yang saling tumpang tindih, kemudian dikeringkan. Kapsul cangkang keras terbuat dari pati terdiri atas bagian tutup dan induk. Karena kedua bagian tersebut tidak melekat dengan dengan baik, maka bagian-bagian tersebut dilekatkan menjadi satu pada saat pengisian, untuk menghindari pemisahan. Kapsul pati dilekatkan dengan mengoleskan campuran air-alkohol pada rongga cangkang tutup, segera sebelum dilekatkan ke cangkang induk.

Pelekatan kapsul gelatin cangkang keras atau pelekatan dengan cairan pada kapsul pati cangkang keras meningkatkan keamanan karena kapsul sukar dibuka tanpa kerusakan nyata dan meningkatkan stabilitas isi kapsul dengan membatasi masuknya oksigen. Kapsul bercangkang keras yang diisi di pabrik sering mempunyai warna dan bentuk berbeda atau diberi tanda untuk mengetahui identitas pabrik. Pada kapsul seperti ini dapat dicantumkan jumlah zat aktif, kode produk dan lain-lain yang dicetak secara aksial atau radial. Tinta cetak kualitas farmasi memenuhi ketentuan yang berlaku mengenai pigmen dan zat warna yang diizinkan.

Dalam praktek pelayanan resep di apotek, kapsul cangkang keras dapat diisi dengan tangan. Fleksibilitas ini merupakan kelebihan kapsul

cangkang keras dibandingkan bentuk sediaan tablet dan kapsul cangkang lunak. Kapsul cangkang keras biasanya terbuat dari gelatin berkekuatan gel relatif tinggi. Berbagai jenis gelatin dapat digunakan, tetapi gelatin dari campuran kulit atau tulang sering digunakan untuk mengoptimalkan kejernihan dan kekerasan cangkang. Kapsul cangkang keras dapat juga dibuat dari pati atau bahan lain yang sesuai. Kapsul cangkang keras dapat juga mengandung zat warna yang diizinkan atau zat warna dari berbagai oksida besi, bahan opak seperti titanium dioksida, bahan pendispersi, bahan pengeras seperti sukrosa dan pengawet. Biasanya bahan-bahan ini mengandung air antara 10% dan 15%.

Kapsul gelatin keras dibuat melalui suatu proses dengan cara mencelup pin ke dalam larutan gelatin, kemudian lapisan gelatin dikeringkan, dirapikan dan dilepaskan dari pin tersebut, kemudian bagian induk dan tutup dilekatkan. Kapsul pati dibuat dengan mencetak campuran pati dan air, kemudian kapsul dikeringkan. Gunakan cetakan terpisah untuk bagian tutup dan induk kapsul dan kedua bagian ini dibuat secara terpisah. Kapsul kosong disimpan dalam wadah tertutup rapat sampai kapsul diisi. Karena gelatin berasal dari hewan dan pati berasal dari tanaman, maka kapsul ini sebaiknya terlindung dari sumber pencemaran yang potensial atau kontaminasi mikroba.

Kapsul cangkang keras biasanya diisi dengan serbuk, butiran atau granul. Butiran gula inert dapat dilapisi dengan komposisi bahan aktif dan penyalut yang memberikan profil lepas lambat atau bersifat enterik. Sebagai alternatif, bahan aktif bentuk pelet dan kemudian disalut. Bahan semipadat atau cairan dapat juga cairan dimasukkan dalam kapsul, salah satu teknik penutupan harus digunakan untuk mencegah terjadinya kebocoran.

Dalam pengisian kapsul gelatin keras, bagian tutup dan induk cangkang dipisahkan dahulu sebelum diisi. Dalam pengisian kapsul pati cangkang keras, bagian tutup dan induk cangkang ditempatkan secara terpisah dan dipasang pada tempat yang berbeda dari suatu mesin pengisi. Mesin yang menggunakan berbagai prinsip dosis dapat digunakan untuk mengisikan serbuk ke dalam kapsul cangkang keras, tetapi kebanyakan mesin otomatis, membentuk sumbat serbuk dengan cara pengempaan yang kemudian dilepaskan ke dalam bagian induk kapsul kosong. Umumnya bagian pelengkap mesin ini tersedia untuk berbagai jenis pengisian lain. Formulasi serbuk sering membutuhkan penambahan zat pengisi, lubrikan dan glidan pada bahan aktif untuk mempermudah proses pengisian kapsul. Formulasi dan metode pengisian, terutama derajat kepadatan, dapat mempengaruhi laju pelepasan obat. Penambahan bahan pembasah pada massa serbuk, biasa dilakukan jika bahan aktif bersifat hidrofobik. Disintegran dapat ditambahkan ke dalam formulasi serbuk untuk memudahkan deagregasi dan dispersi gumpalan kapsul dalam saluran cerna. Formulasi serbuk sering dapat dibuat melalui pencampuran kering, sedangkan formulasi ruah membutuhkan densifikasi dengan teknik rol atau teknik granulasi lain yang sesuai.

Campuran serbuk yang cenderung meleleh dapat dimasukkan ke dalam kapsul cangkang keras, jika digunakan absorben, seperti magnesium karbonat, silikon dioksida koloidal, atau zat lain yang sesuai. Obat-obat yang berkhasiat keras sering dicampur dengan zat pengencer inert sebelum diisikan ke dalam kapsul. Jika dua macam obat yang tak tercampurkan diresepkan bersama, kadang-kadang dimungkinkan untuk menempatkan salah satunya di dalam kapsul kecil dan menggabungnya dengan kapsul lebih besar yang berisi obat kedua. Obat-obat yang tak tercampurkan dapat juga dipisahkan dengan menempatkan pelet atau tablet bersalut, atau kapsul cangkang lunak yang berisi obat pertama ke dalam cangkang kapsul sebelum penambahan obat kedua.

Bahan semipadat tiksotropik dapat dibentuk dengan cara mengubah obat cair atau zat pembawa menjadi bentuk gel dengan menggunakan silika koloidal atau serbuk polietilen glikol berbobot molekul tinggi. Berbagai senyawa malam atau lemak dapat digunakan untuk menyiapkan matriks semipadat dengan peleburan.

Kapsul cangkung lunak yang dibuat dari gelatin (kadang-kadang disebut gel lunak) atau bahan lain yang sesuai membutuhkan metode produksi skala besar. Cangkang gelatin lunak sedikit lebih tebal dibanding kapsul cangkang keras dan dapat diplastisasi dengan penambahan senyawa poliol, seperti sorbitol atau gliserin. Perbandingan bahan plastisasi kering terhadap gelatin kering menentukan kekerasan cangkang dan dapat diubah untuk penyesuaian dengan kondisi lingkungan dan juga sifat isi kapsul. Seperti cangkang keras, komposisi cangkang dapat mengandung pigmen atau pewarna yang diizinkan, bahan opak seperti titanium dioksida, dan pengawet. Bahan pengharum dapat ditambahkan, selain itu sukrosa hingga 5% dapat dimasukkan sebagai pemanis dan untuk menghasilkan cangkang yang dapat dikunyah. Cangkang gelatin lunak umumnya mengandung 6% hingga 13% air. Kapsul cangkang lunak juga dapat diberi kode produk, jumlah zat aktif dan lain-lain dengan cara dicetak. Umumnya kapsul cangkang lunak diisi dengan cairan. Khususnya bahan aktif dilarutkan atau disuspensikan dalam bahan pembawa cair. Dahulu digunakan bahan pembawa minyak seperti minyak nabati; sekarang ini lebih umum digunakan bahan pembawa cair bukan air yang dapat bercampur dengan air, seperti polietilen glikol berbobot molekul

lebih rendah, karena mempunyai lebih sedikit masalah ketersediaan hayati.

Kapsul cangkang lunak tersedia dalam berbagai bentuk dan ukuran, dan dibentuk, diisi serta dilekatkan dengan menggunakan mesin yang sama; khususnya dengan proses berputar, mekipun dapat juga digunakan suatu proses lempeng atau proses turun naik. Kapsul cangkang lunak dapat juga diproduksi melalui proses gelembung yang membentuk kapsul sferik tanpa lekukan. Dengan peralatan yang sesuai, serbuk dan zat padat kering lain dapat diisikan ke dalam kapsul cangkang lunak.

Kapsul berisi cairan dari setiap jenis kapsul, melibatkan teknologi formulasi yang sama dan memberikan keuntungan serta keterbatasan yang sama. Sebagai contoh, kedua jenis kapsul dapat memberikan keuntungan dibandingkan kapsul berisi zat kering dan tablet dalam hal keseragaman kandungan dan disolusi obat. Homogenitas yang lebih besar mungkin terjadi dalam sistem cair, dan cairan dapat diukur lebih tepat. Disolusi obat mungkin lebih baik karena obat sudah dalam larutan atau paling tidak tersuspensi dalam bahan pembawa hidrofilik. Namun, kontak antara cangkang lunak atau keras dengan isi zat cair lebih besar dibandingkan dengan kapsul berisi serbuk kering, dan dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya interaksi yang tidak diinginkan. Sifat cairan isi kapsul menyebabkan masalah teknologi yang berbeda dibandingkan kapsul isi zat kering dalam hal uji waktu hancur dan disolusi. Ditinjau dari segi formulasi, teknologi dan biofarmasi, kapsul berisi cairan dari jenis kapsul apa saja lebih seragam dibanding kapsul berisi serbuk kering dari jenis cangkang yang sama. Oleh karena itu untuk penetapan standar resmi dan metode lebih didasarkan pada pertimbangan sifat isi kapsul dibanding jenis cangkangnya.

Kapsul lepas tunda

Kapsul dapat disalut atau pada umumnya enkapsulasi granul disalut untuk menghambat pelepasan obat dalam cairan lambung dimana penundaan menjadi penting untuk mengurangi masalah yang potensial yang menyebabkan obat diinaktivasi atau iritasi mukosa lambung. Istilah ”lepas tunda” digunakan pada masing-masing monografi kapsul salut enterik yang ditujukan untuk menunda pelepasan obat, temasuk uji dan spesifikasi untuk *Pelepasan Obat* <961> seperti yang tertera pada masing-masing monografi.

Kapsul lepas lambat

Kapsul lepas lambat diformulasi dengan cara tersebut untuk membuat obat tersedia selama periode waktu perpanjangan setelah dikonsumsi. Istilah seperti ”*prolonged-action*,” ”*repeat-action*,” dan ”*sustained-release*” juga digunakan untuk menggambarkan sediaan tersebut. Namun, istilah ”lepas tunda” digunakan dalam persyaratan Farmakope untuk *Pelepasan Obat* <961> seperti yang tertera pada masing-masing monografi.

KRIM
Creams

Krim adalah bentuk sediaan setengah padat mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai. Istilah ini secara tradisional telah digunakan untuk sediaan setengah padat yang mempunyai konsistensi relatif cair diformulasi sebagai emulsi air dalam minyak atau minyak dalam air. Sekarang ini batas tersebut lebih diarahkan untuk produk yang terdiri dari emulsi minyak dalam air atau dispersi mikrokristal asam-asam lemak atau alkohol berantai panjang dalam air, yang dapat dicuci dengan air dan lebih ditujukan untuk penggunaan kosmetika dan estetika. Krim dapat digunakan untuk pemberian obat melalui vaginal.

LARUTAN
Solutions

Larutan adalah sediaan cair yang mengandung satu atau lebih zat kimia yang terlarut, misal: terdispersi secara molekuler dalam pelarut yang sesuai atau campuran pelarut yang saling bercampur. Karena molekul-molekul dalam larutan terdispersi secara merata, maka penggunaan larutan sebagai bentuk sediaan, umumnya memberikan jaminan keseragaman dosis dan memiliki ketelitian yang baik jika larutan diencerkan atau dicampur.

Sediaan padat secara kimia umumnya lebih stabil dibanding senyawa dalam larutan, dan dapat dikemas lebih ringkas dan ringan. Untuk semua larutan, terutama yang mengandung pelarut mudah menguap, harus digunakan wadah tertutup rapat dan terhindar dari panas berlebih. Jika senyawa tidak stabil dan mudah mengalami degradasi secara fotokimia, penggunaan wadah tahan cahaya perlu dipertimbangkan. Bentuk sediaan larutan digolongkan menurut cara pemberiannya, misalnya *Larutan oral*, *Larutan topikal*, atau penggolongan didasarkan pada sistem pelarut dan zat terlarut seperti *Spirit*, *Tingtur* dan *Larutan air*. Larutan yang diberikan secara parenteral disebut *Injeksi.*

Larutan oral larutan oral adalah sediaan cair yang dibuat untuk pemberian oral, mengandung satu atau lebih zat dengan atau tanpa bahan pengaroma, pemanis atau pewarna yang larut dalam air atau

campuran kosolven-air. Larutan oral dapat diformulasikan untuk diberikan langsung secara oral kepada pasien atau dalam bentuk lebih pekat yang harus diencerkan lebih dulu sebelum diberikan. Penting untuk diketahui bahwa pengenceran larutan oral dengan air yang mengandung kosolven seperti etanol, dapat menyebabkan pengendapan bahan terlarut. Jika terdapat kosolven, pengenceran larutan pekat perlu berhati-hati. Sediaan zat padat atau campuran zat padat yang harus dilarutkan dalam pelarut sebelum diberikan secara oral disebut "... *untuk Larutan Oral*", misalnya : *Kalium Klorida untuk Larutan Oral*.

Larutan oral yang mengandung sukrosa atau gula lain kadar tinggi, dinyatakan sebagai *Sirup*. Larutan sukrosa hampir jenuh dalam air dikenal sebagai *Sirup* atau *Sirup Simpleks*. Penggunaan istilah sirup juga digunakan untuk bentuk sediaan cair lain yang dibuat dengan pengental dan pemanis, termasuk suspensi oral.

Disamping sukrosa dan gula lain, senyawa poliol tertentu seperti sorbitol atau gliserin dapat digunakan dalam *Larutan oral* untuk menghambat penghabluran dan untuk mengubah kelarutan, rasa, dan sifat lain zat pembawa. Umumnya juga ditambahkan antimikroba untuk mencegah pertumbuhan bakteri, jamur dan ragi. Beberapa *Larutan oral* tidak mengandung gula, melainkan bahan pemanis buatan, seperti sorbitol atau aspartam, dan bahan pengental seperti gom selulosa. Larutan kental dengan pemanis buatan seperti ini, tidak mengandung gula; dibuat sebagai zat pembawa untuk pemberian obat kepada pasien diabetes.

Banyak larutan oral yang mengandung etanol sebagai kosolven dinyatakan sebagai *Eliksir*. Banyak lainnya dinyatakan sebagai larutan oral, juga mengandung etanol dalam jumlah yang berarti. Karena kadar etanol tinggi dapat menimbulkan efek farmakologi jika diberikan secara oral, dapat digunakan kosolven lain seperti gliserin dan propilen glikol, untuk mengurangi jumlah etanol yang diperlukan. Untuk dapat menyatakan sebagai *Eliksir*, larutan harus mengandung etanol.

Larutan Topikal Larutan Topikal adalah larutan yang biasanya mengandung air tetapi seringkali mengandung pelarut lain, seperti etanol dan poliol, untuk penggunaan topikal pada kulit, atau dalam hal Larutan Lidokain Oral Topikal, untuk penggunaan pada permukaan mukosa mulut. Istilah Lotio digunakan untuk larutan atau suspensi yang digunakan secara topikal.

Larutan Otik Larutan Otik adalah larutan yang mengandung air atau gliserin atau pelarut lain dan bahan pendispersi, untuk penggunaan dalam telinga luar misalnya Larutan Otik Benzokain dan Antipirin, Larutan Otik Neomisin dan Polimiksin B Sulfat dan Larutan Otik Hidrokortison.

Larutan Optalmik Seperti tertera pada *Sediaan Obat Mata*.

Spirit Spirit adalah larutan mengandung etanol atau hidroalkohol dari zat mudah menguap, umumnya merupakan larutan tunggal atau campuran bahan. Beberapa spirit digunakan sebagai bahan pengaroma, yang lain memiliki makna pengobatan. Penurunan kadar etanol dalam spirit dengan mencampurkan sediaan yang mengandung air sering menyebabkan kekeruhan.

Spirit harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya untuk mencegah penguapan dan memperkecil perubahan akibat oksidasi.

Tingtur Tingtur adalah larutan mengandung etanol atau hidroalkohol dibuat dari bahan tumbuhan atau senyawa kimia.

Jumlah obat dalam tingtur yang berbeda tidak selalu seragam tetapi bervariasi, sesuai dengan masing-masing standar yang telah ditetapkan. Secara tradisional tingtur tumbuhan berkhasiat obat menunjukkan aktivitas dari 10 g obat dalam tiap 100 ml tingtur, potensi ditetapkan setelah dilakukan penetapam kadar. Sebagian besar tingtur tumbuhan lain mengandung 20 g bahan tumbuhan dalam 100 ml tingtur.

Cara perkolasi Campur dengan hati-hati serbuk bahan obat atau campuran bahan obat dengan pelarut atau campuan pelarut tertentu secukupnya, hingga rata dan cukup basah, biarkan selama 15 menit, pindahkan ke dalam perkolator yang sesuai, dan mampatkan. Tuangkan secukupnya pelarut atau campuran pelarut tertentu sampai terendam seluruhnya, tutup bagian atas perkolator dan jika cairan sudah hampir menetes dari perkolator, tutup lubang bawah. Perkolasi selama 24 jam atau sesuai dengan waktu yang tertera pada monografi. Jika penetapan kadar tidak dinyatakan lain, lakukan perkolasi secara perlahan, atau pada kecepatan yang telah ditentukan dan secara bertahap tambahkan pelarut atau campurkan pelarut secukupnya hingga diperoleh 1000 ml tingtur, (untuk menetapkan kecepatan aliran, lakukan seperti yang tertera pada *Ekstrak* dan *Ekstrak cair*). Jika penetapan kadarnya dinyatakan, kumpulkan 950 ml perkolat, dan campur, tetapkan kadar terhadap sebagian perkolat seperti yang dinyatakan. Untuk memperoleh tingtur yang memenuhi syarat baku, perlu pengenceran sisa tingtur dengan sejumlah pelarut atau campuran pelarut tertentu yang telah dihitung dari penetapan kadar.

Cara maserasi Maserasi bahan obat dengan 750 ml pelarut atau campuran pelarut tertentu dalam wadah yang dapat ditutup, dan letakkan ditempat hangat.

Diamkan selama 3 hari, sambil sering dikocok atau hingga terlarut. Pindahkan campuran ke dalam penyaring, dan jika sebagian besar dari cairan telah mengalir keluar, cuci residu pada penyaringan dengan sejumlah pelarut atau campuran pelarut tertentu secukupnya, kumpulkan filtrat, hingga diperoleh 1000 ml tingtur.

Tingtur harus disimpan dalam wadah tertututp rapat, tidak tembus cahaya, jauhkan dari cahaya matahari langsung dan panas yang berlebihan.

Air aromatik Kecuali dinyatakan lain *Air aromatik* adalah larutan jernih dan jenuh dalam air, dari minyak mudah menguap atau senyawa aromatik atau bahan mudah menguap lain. Bau dan rasanya mirip dengan obat atau senyawa mudah menguap yang ditambahkan, dan bebas dari bau empirematik dan bau asing lain. Air aromatik dapat dibuat secara destilasi atau dari larutan senyawa aromatik, dengan atau tanpa menggunakan bahan pendispersi.

Air aromatik perlu disimpan terlindung cahaya dan panas berlebih.

PASTA
Pastes

Pasta adalah sediaan semipadat yang mengandung satu atau lebih bahan obat yang ditujukan untuk pemakaian topikal. Kelompok pertama dibuat dari gel fase tunggal mengandung air, misalnya Pasta Natrium Karboksimetilselulose, kelompok lain adalah pasta berlemak misalnya Pasta Zink Oksida, merupakan salep yang padat, kaku, yang tidak meleleh pada suhu tubuh dan berfungsi sebagai lapisan pelindung pada bagian yang diolesi.

Pasta berlemak ternyata kurang berminyak dan lebih menyerap dibandingkan dengan salep karena tingginya kadar obat yang mempunyai afinitas terhadap air. Pasta ini cenderung untuk menyerap sekresi seperti serum; dan mempunyai daya penetrasi dan daya maserasi lebih rendah dari salep. Oleh karena itu pasta digunakan untuk lesi akut yang cenderung membentuk kerak, menggelembung atau mengeluarkan cairan.

Pasta gigi digunakan untuk pelekatan pada selaput lendir untuk memperoleh efek lokal (misal pasta gigi Triamsinolon Asetonida).

PLESTER
Plester

Plester adalah bahan yang digunakan untuk pemakaian luar terbuat dari bahan yang dapat melekat pada kulit dan menempel pada pembalut. Plester dimaksudkan untuk melindungi dan menyangga, dan atau untuk memberikan daya perekat dan daya maserasi, dan memberikan pengobatan jika melekat pada kulit. Plester yang mengandung obat, telah lama digunakan untuk pemberian obat secara lokal atau regional sebagai bentuk dasar pemberian obat transdermal.

Plester biasanya menempel pada kulit dengan bantuan bahan perekat. Massa perekat harus melekat pada bahan plastik penyangga dan pada kulit (atau pembalut) dengan keseimbangan daya lekat yang tepat. Keseimbangan daya lekat seperti ini dimaksudkan untuk melepaskan kembali plester, sehingga bila plester diangkat, permukaan kulit tempat plester menempel tetap bersih.

SEDIAAN OBAT MATA
Ophthalmic Preparations

Obat mata tersedia dalam berbagai bentuk sediaan, beberapa diantaranya memerlukan perhatian khusus.

Salep Salep mata adalah salep yang digunakan pada mata. Pada pembuatan salep mata harus diberikan perhatian khusus. Sediaan dibuat dari bahan yang sudah disterilkan dengan perlakuan aseptik yang ketat serta memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>. Bila bahan tertentu yang digunakan dalam formulasi tidak dapat disterilkan dengan cara biasa, maka dapat digunakan bahan yang memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71> dengan pembuatan secara aseptik. Salep mata harus mengandung bahan atau campuran bahan yang sesuai untuk mencegah pertumbuhan atau memusnahkan mikroba yang mungkin masuk secara tidak sengaja bila wadah dibuka pada waktu penggunaan; kecuali dinyatakan lain dalam monografi atau formulanya sendiri sudah bersifat bakteriostatik (lihat *Bahan Tambahan* seperti yang tertera pada *Uji Salep Mata* <1241>). Bahan obat yang ditambahkan ke dalam dasar salep berbentuk larutan atau serbuk halus. Salep mata harus bebas dari partikel kasar dan harus memenuhi syarat kebocoran dan partikel logam pada *Uji Salep Mata* <1241>. Wadah untuk salep mata harus dalam keadaan steril pada waktu pengisian dan penutupan. Wadah salep mata harus tertutup rapat dan disegel untuk menjamin sterilitas pada pemakaian pertama.

Dasar salep yang dipilih tidak boleh mengiritasi mata, memungkinkan difusi obat dalam cairan mata dan tetap mempertahankan aktivitas obat dalam jangka waktu tertentu pada kondisi penyimpanan yang tepat.

Vaselin merupakan dasar salep mata yang banyak digunakan. Beberapa bahan dasar salep yang dapat menyerap, bahan dasar yang mudah dicuci dengan air dan bahan dasar larut dalam air dapat digunakan

untuk obat yang larut dalam air. Bahan dasar salep seperti ini memungkinkan dispersi obat larut air yang lebih baik, tetapi tidak boleh menyebabkan iritasi pada mata.

Larutan Larutan obat mata adalah larutan steril, bebas partikel asing, merupakan sediaan yang dibuat dan dikemas sedemikian rupa hingga sesuai digunakan pada mata. Pembuatan larutan obat mata membutuhkan perhatian khusus dalam hal toksisitas bahan obat, nilai isotonisitas, kebutuhan pengawet (dan jika perlu pemilihan pengawet) sterilisasi dan kemasan yang tepat. Perhatian yang sama juga dilakukan untuk sediaan hidung dan telinga.

Nilai isotonisitas Cairan mata isotonik dengan darah dan mempunyai nilai isotonisitas sesuai dengan larutan *natrium klorida P* 0,9%. Secara ideal larutan obat mata harus mempunyai nilai isotonis tersebut, tetapi mata tahan terhadap nilai isotonis rendah yang setara dengan larutan *natrium klorida P* 0,6% dan tertinggi setara dengan larutan *natrium klorida P* 2,0% tanpa gangguan nyata.

Beberapa larutan obat mata perlu hipertonik untuk meningkatkan daya serap dan menyediakan kadar bahan aktif yang cukup tinggi untuk menghasilan efek obat yang cepat dan efektif. Apabila larutan obat seperti ini digunakan dalam jumlah kecil, pengenceran dengan air mata cepat terjadi sehingga rasa perih akibat hipertonisitas hanya sementara. Tetapi penyesuaian isotonisitas oleh pengenceran dengan air mata tidak berarti, jika digunakan larutan hipertonik dalam jumlah besar sebagai koliria untuk membasahi mata. Jadi yang penting adalah larutan obat mata untuk keperluan ini harus mendekati isotonik.

Pendaparan Banyak Obat, khususnya garam alkaloid, paling efektif pada pH optimal bagi pembentukan basa bebas tidak terdisosiasi. Tetapi pada pH ini obat mungkin menjadi tidak stabil, sehingga pH harus diatur dan dipertahankan dengan penambahan dapar. Salah satu maksud pendaparan larutan obat mata adalah untuk mencegah kenaikan pH yang disebabkan pelepasan lambat ion hidroksil dari wadah kaca. Kenaikan pH dapat mengganggu kelarutan dan stabilitas obat. Penambahan dapar dalam pembuatan obat mata harus didasarkan pada beberapa pertimbangan tertentu. Air mata normal memiliki pH lebih kurang 7,4 dan mempunyai kapasitas dapar tertentu. Penggunaan obat mata merangsang pengeluaran air mata dan penetralan cepat setiap kelebihan ion hidrogen atau ion hidroksil dalam kapasitas pendaparan air mata. Berbagai obat mata seperti garam alkaloid bersifat asam lemah dan hanya mempunyai kapasitas dapar yang lemah. Jika hanya satu atau dua tetes larutan yang mengandung obat tersebut diteteskan pada mata, pendaparan oleh air mata biasanya cukup untuk menaikan pH sehingga tidak terlalu merangsang mata. Dalam beberapa hal, pH dapat berkisar antara 3,5 dan 8,5. Beberapa obat, seperti pilokarpin hidroklorida dan epinefrin bitartrat, lebih asam sehingga melebihi kapasitas dapar air mata. Secara ideal larutan obat mata mempunyai pH dan isotonisitas yang sama dengan air mata. Hal ini tidak selalu dapat dilakukan karena pada pH 7,4 banyak obat yang tidak cukup larut dalam air. Sebagian besar garam alkaloid mengendap sebagai alkaloid bebas pada pH ini. Selain itu banyak obat tidak stabil secara kimia pada pH mendekati 7,4. Ketidakstabilan ini lebih nyata pada suhu tinggi yang digunakan pada sterilitasi dengan pemanasan. Oleh karena itu sistem dapar harus dipilih sedekat mungkin dengan pH fisiologis yaitu 7,4 dan tidak menyebabkan pengendapan obat atau mempercepat kerusakan obat.

Pembuatan obat mata dengan sistem dapar mendekati pH fisiologis dapat dilakukan dengan mencampurkan secara aseptik larutan obat steril dengan larutan dapar steril. Walaupun demikian, perlu diperhatikan mengenai kemungkinan berkurangnya kestabilan obat pada pH yang lebih tinggi, pencapaian dan pemeliharaan sterilitas selama proses pembuatan.

Berbagai obat, bila didapar pada pH yang dapat digunakan secara terapetik, tidak akan stabil dalam larutan untuk jangka waktu yang lama. Sediaan ini dibeku-keringkan dan direkonstitusikan segera sebelum digunakan (misalnya *Asetikolin Klorida untuk Larutan Obat Mata*).

Sterilisasi Pada larutan yang digunakan untuk mata yang luka, sterilitas adalah yang paling penting. Sediaan steril dalam wadah khusus untuk penggunaan perorangan pada pasien harus tersedia pada setiap rumah sakit atau instalasi lain yang melakukan perawatan mata karena kecelakaan atau pembedahan mata. Metode untuk mencapai sterilitas terutama ditentukan oleh sifat sediaan tersebut (seperti yang tertera pada *Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas Bahan Kompendia* <1371>).

Jika memungkinkan, penyaringan dengan penyaring membran steril secara aseptik merupakan metode yang lebih baik. Jika dapat ditunjukkan bahwa pemanasan tidak mempengaruhi stabilitas sediaan, sterilisasi obat dalam wadah akhir dengan otoklaf juga merupakan metode yang baik.

Pendaparan obat tertentu disekitar pH fisiologis, dapat menyebabkan obat tidak stabil pada suhu tinggi.

Penyaringan menggunakan penyaringan bakteri adalah suatu cara yang baik untuk menghindari pemanasan, namun perlu perhatian khusus dalam pemilihan, perakitan dan penggunaan alat-alat. Sedapat mungkin gunakan penyaring steril sekali pakai.

Pengawet Larutan obat mata dapat dikemas dalam wadah takaran ganda bila digunakan secara perorangan pada pasien dan bila tidak terdapat kerusakan pada permukaan mata. Wadah larutan obat mata harus tertutup rapat dan disegel untuk menjamin sterilitas pada pemakaian pertama. Larutan harus mengandung zat atau campuan zat sesuai untuk mencegah pertumbuhan atau memusnahkan bakteri yang mungkin masuk pada waktu wadah dibuka saat digunakan.

Sedangkan untuk penggunaan pada pembedahan, disamping steril, larutan obat mata tidak boleh mengandung bahan antibakteri karena dapat menimbulkan iritasi pada jaringan mata.

Bahan pengental Metilselulosa khusus untuk sediaan farmasi (misal 1% bila kekentalan 25 sentipois atau 0,25% bila kekentalan 4000 sentipois) atau bahan pengental lain yang sesuai seperti hidroksipropil metilselulosa atau kadang-kadang polivinil alkohol dapat ditambahkan untuk meningkatkan kekentalan sehingga obat lebih lama kontak dengan jaringan. Larutan obat mata yang dikentalkan harus bebas dari partikel yang dapat terlihat.

Suspensi Suspensi obat mata adalah sediaan cair steril yang mengandung partikel-partikel yang terdispersi dalam cairan pembawa untuk pemakaian pada mata seperti yang tertera pada *Suspensi*. Obat dalam suspensi harus dalam bentuk termikronisasi agar tidak menimbulkan iritasi dan atau goresan pada kornea. Suspensi obat mata tidak boleh digunakan bila terjadi massa yang mengeras atau penggumpalan.

Strip Larutan natrium fluoresin harus diracik dalam wadah dosis tunggal steril atau strip kertas steril yang diimpregnasi dengan natrium fluoresin. Kertas akan melepaskan obat dalam jumlah yang cukup untuk keperluan diagnostik bila disentuhkan pada mata yang diperiksa terhadap benda asing atau abrasi kornea. Kontak antara kertas dengan mata dapat dihindarkan dengan membilas obat dari kertas ke mata menggunakan air steril atau larutan natrium klorida steril.

SERBUK
Powders

Serbuk adalah campuran kering bahan obat atau zat kimia yang dihaluskan, ditujukan untuk pemakaian oral atau untuk pemakaian luar. Karena mempunyai luas permukaan yang luas, serbuk lebih mudah terdispersi dan lebih larut dari pada bentuk sediaan yang dipadatkan. Anak-anak atau orang dewasa yang sukar menelan kapsul atau tablet lebih mudah menggunakan obat dalam bentuk serbuk. Obat yang terlalu besar volumenya untuk dibuat tablet atau kapsul dalam ukuran yang lazim, dapat dibuat dalam bentuk serbuk. Sebelum digunakan, biasanya serbuk oral dapat dicampur dengan air minum.

Masalah stabilitas yang seringkali dihadapi dalam sediaan bentuk cair, tidak ditemukan dalam sediaan bentuk serbuk. Obat yang tidak stabil dalam suspensi atau larutan air dapat dibuat dalam bentuk serbuk atau granul. Konstitusi sediaan dapat dilakukan oleh apoteker dengan cara menambahkan sejumlah air sebelum diserahkan. Karena sediaan yang sudah dikonstitusi ini mempunyai stabilitas yang terbatas, harus dicantumkan waktu kedaluwarsa setelah dikonstitusi dan dapat juga dipersyaratkan untuk disimpan dalam lemari pendingin.

Serbuk oral dapat diserahkan dalam bentuk terbagi (Pulveres) atau tidak terbagi (Pulvis). Pada umumnya serbuk terbagi dibungkus dengan kertas perkamen. Walaupun begitu apoteker dapat lebih melindungi serbuk dari pengaruh lingkungan dengan melapisi tiap bungkus dengan kertas selofan atau sampul polietilena.

Serbuk oral tidak terbagi hanya terbatas pada obat yang relatif tidak poten, seperti laksan, antasida, makanan diet dan beberapa analgesik tertentu dan pasien dapat menakar secara aman dengan sendok teh atau penakar lain. Serbuk tidak terbagi lainnya antara lain, serbuk gigi, serbuk tabur. Serbuk tidak terbagi sebaiknya disimpan dalam wadah gelas, bermulut lebar, tertutup rapat, untuk melindungi pengaruh atmosfer dan mencegah penguapan senyawa yang mudah menguap.

Serbuk tabur adalah serbuk ringan untuk penggunaan topikal, dapat dikemas dalam wadah yang bagian atasnya berlubang halus untuk memudahkan penggunaan pada kulit. Pada umumnya serbuk tabur harus melewati ayakan dengan derajat halus 100 mesh seperti tertera pada *Derajat Halus Serbuk* <1141> agar tidak menimbulkan iritasi pada bagian yang peka.

SUPOSITORIA
Suppositories

Supositoria adalah sediaan padat dalam berbagai bobot dan bentuk, yang diberikan melalui rektal, vagina atau uretra. Umumnya meleleh, melunak atau melarut pada suhu tubuh. Supositoria dapat bertindak sebagai pelindung jaringan setempat, sebagai pembawa zat terapetik yang bersifat lokal atau sistemik. Bahan dasar supositoria yang umum digunakan adalah lemak coklat, gelatin tergliserinasi, minyak nabati terhidrogenasi, campuran polietilen glikol berbagai bobot molekul dan ester asam lemak polietilen glikol.

Bahan dasar supositoria yang digunakan sangat berpengaruh pada pelepasan zat terapetik. Lemak

coklat cepat meleleh pada suhu tubuh dan tidak tercampurkan dengan cairan tubuh, oleh karena itu menghambat difusi obat yang larut dalam lemak pada tempat yang diobati. Polietilen glikol adalah bahan dasar yang sesuai untuk beberapa antiseptik. Jika diharapkan bekerja secara sistemik, lebih baik menggunakan bentuk ionik dari pada nonionik, agar diperoleh ketersediaan hayati yang maksimum. Meskipun obat bentuk nonionik dapat dilepas dari bahan dasar yang dapat bercampur dengan air, seperti gelatin tergliserinasi dan polietilen glikol, bahan dasar ini cenderung sangat lambat larut sehingga menghambat pelepasan. Bahan pembawa berminyak seperti lemak coklat jarang digunakan dalam sediaan vagina, karena membentuk residu yang tidak dapat diserap, sedangkan gelatin tergliserinasi jarang digunakan melalui rektal karena disolusinya lambat. Lemak coklat dan penggantinya (lemak keras) lebih baik untuk menghilangkan iritasi, seperi pada sediaan untuk hemoroid internal.

Supositoria Lemak Coklat Supositoria dengan bahan dasar lemak coklat dapat dibuat dengan mencampur bahan obat yang dihaluskan ke dalam minyak padat pada suhu kamar dan massa yang dihasilkan dibuat dalam bentuk sesuai, atau dibuat dengan minyak dalam keadaan lebur dan suspensi yang dihasilkan didiamkan menjadi dingin di dalam cetakan. Sejumlah zat pengeras yang sesuai dapat ditambahkan untuk mencegah kecenderungan beberapa obat, (seperti kloralhidrat dan fenol) melunakkan bahan dasar. Yang penting, supositoria meleleh pada suhu tubuh.

Perkiraan bobot supositoria yang dibuat dengan lemak coklat, dijelaskan dibawah ini. Supositoria yang dibuat dari bahan dasar lain, bobotnya bervariasi dan umumnya lebih berat daripada bobot yang disebutkan dibawah ini.

Supositoria rektal Supsitoria rektal untuk dewasa berbentuk lonjong pada satu atau kedua ujungnya dan biasanya berbobot lebih kurang 2 g.

Supositoria vaginal Umumnya berbentuk bulat atau bulat telur dan berbobot lebih kurang 5 g, dibuat dari zat pembawa yang larut dalam air atau yang dapat bercampur dalam air, seperti polietilen glikol atau gelatin tergliserinasi.

Supositoria dengan bahan dasar lemak coklat harus disimpan dalam wadah tertutup baik, sebaiknya pada suhu dibawah 30º (suhu kamar terkendali).

Pengganti Lemak Coklat Supositoria dengan bahan dasar jenis lemak, dapat dibuat dari berbagai minyak nabati, seperti minyak kelapa atau minyak kelapa sawit yang dimodifikasi dengan esterifikasi, hidrogenasi dan fraksionasi dengan esterifikasi, hidrogenasi dan fraksionasi hingga diperoleh berbagai komposisi dan suhu lebur (misalnya: *Minyak nabati terhidrogenasi* dan *Lemak padat*). Produk ini dapat dirancang sedemikian hingga dapat mengurangi terjadinya ketengikan. Selain itu sifat yang diinginkan seperti interval yang sempit antara suhu melebur dan suhu memadat dan jarak lebur juga dapat dirancang untuk penyesuaian berbagai formulasi dan keadaan iklim.

Supositoria Gelatin Tergliserinasi Bahan obat dapat dicampur ke dalam bahan dasar gelatin tergliserinasi, dengan menambahkan sejumlah tertentu kepada bahan pembawa yang terdiri dari lebih kurang 70 bagian gliserin, 20 bagian gelatin dan 10 bagian air.

Supositoria ini harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya pada suhu dibawah 35º.

Supositoria dengan Bahan Dasar Polietilen glikol Beberapa kombinasi polietilen glikol mempunyai suhu lebur lebih tinggi dari suhu badan dan biasa digunakan sebagai bahan dasar supositoria. Karena pelepasan dari bahan dasar lebih ditentukan oleh disolusi dari pada pelelehan, maka masalah dalam pembuatan dan penyimpanan jauh lebih sedikit dibanding masalah yang disebabkan oleh jenis pembawa yang melebur. Tetapi polietilen glikol dengan kadar tinggi dan bobot molekul lebih tinggi dapat memperpanjang waktu disolusi sehingga menghambat pelepasan. Pada etiket supositoria polietilen glikol harus tertera petujuk “Basahi dengan air sebelum digunakan”. Meskipun dapat disimpan tanpa pendinginan, supositoria ini harus dikemas dalam wadah tertutup rapat.

Supositoria dengan Bahan Dasar Surfaktan Beberapa surfaktan nonionik dengan sifat kimia mendekati polietilen glikol dapat digunakan sebagai bahan pembawa supositoria. Contoh surfaktan ini adalah ester asam lemak polioksietilen sorbitan dan polioksietilen stearat. Surfaktan ini dapat digunakan dalam bentuk tunggal atau kombinasi dengan supositoria lain untuk memperoleh rentang suhu lebur yang lebar dan konsistensi. Salah satu keuntungan utama pembawa ini adalah dapat terdispersi dalam air. Tetapi harus hati-hati dalam penggunaan surfaktan, karena dapat meningkatkan kecepatan absorpsi obat atau dapat berinteraksi dengan molekul obat, yang menyebabkan penurunan aktivitas terapetik.

Supositoria kempa atau Supositoria sisipan Supositoria vaginal dapat dibuat dengan cara mengempa massa serbuk menjadi bentuk yang sesuai. Dapat juga dengan cara pengkapsulan dalam gelatin lunak.

SUSPENSI
Suspensions

Suspensi adalah sediaan cair yang mengandung partikel padat tidak larut yang terdispersi dalam fase cair. Sediaan yang digolongkan sebagai suspensi adalah sediaan seperti tersebut di atas, dan tidak termasuk kelompok suspensi yang lebih spesifik, seperti suspensi oral, suspensi topikal, dan lain-lain. Beberapa suspensi dapat langsung digunakan, sedangkan yang lain berupa campuran padat yang harus dikonstitusikan terlebih dahulu dengan pembawa yang sesuai segera sebelum digunakan. Istilah susu kadang-kadang digunakan untuk suspensi dalam pembawa yang mengandung air yang ditujukan untuk pemakaian oral, seperti Susu Magnesia. Istilah Magma sering digunakan untuk menyatakan suspensi zat padat anorganik dalam air seperti lumpur, jika zat padatnya mempunyai kecenderungan terhidrasi dan teragregasi kuat yang menghasilkan konsistensi seperti gel dan sifat reologi tiksotropik seperti Magma Bentonit. Istilah Lotio banyak digunakan untuk golongan suspensi topikal dan emulsi untuk pemakaian pada kulit seperti Lotio Kalamin. Beberapa suspensi dibuat steril dan dapat digunakan untuk injeksi, juga untuk sediaan mata dan telinga. Suspensi dapat dibagi dalam 2 jenis, yaitu suspensi yang siap digunakan atau yang dikonstitusikan dengan jumlah air untuk injeksi atau pelarut lain yang sesuai sebelum digunakan. Suspensi tidak boleh diinjeksikan secara intravena dan intratekal.

Suspensi yang dinyatakan untuk digunakan dengan cara tertentu harus mengandung zat antimikroba yang sesuai untuk melindungi kontaminasi bakteri, ragi dan jamur seperti yang tertera pada *Emulsi* dengan beberapa pertimbangan penggunaan pengawet antimikroba juga berlaku untuk suspensi. Sesuai sifatnya, partikel yang terdapat dalam suspensi dapat mengendap pada dasar wadah bila didiamkan. Pengendapan seperti ini dapat mempermudah pengerasan dan pemadatan sehingga sulit terdispersi kembali, walaupun dengan pengocokan. Untuk mengatasi masalah tersebut, dapat ditambahkan zat yang sesuai untuk meningkatkan kekentalan dan bentuk gel suspensi seperti tanah liat, surfaktan, poliol, polimer atau gula. Yang sangat penting adalah bahwa suspensi harus dikocok baik sebelum digunakan untuk menjamin distribusi bahan padat yang merata dalam pembawa, hingga menjamin keseragaman dan dosis yang tepat. Suspensi harus disimpan dalam wadah tertutup rapat.

Suspensi oral Suspensi oral adalah sediaan cair mengandung partikel padat yang terdispersi dalam pembawa cair dengan bahan pengaroma yang sesuai, dan ditujukan untuk penggunaan oral. Beberapa suspensi yang diberi etiket sebagai susu atau magma termasuk dalam kategori ini.

Suspensi topikal Suspensi topikal adalah sediaan cair mengandung partikel padat yang terdispersi dalam pembawa cair yang ditujukan untuk penggunaan pada kulit. Beberapa suspensi yang diberi etiket sebagai *"Lotio"* termasuk dalam kategori ini.

Suspensi tetes telinga Suspensi tetes telinga adalah sediaan cair mengandung partikel-partikel halus yang ditujukan untuk diteteskan pada telinga bagian luar.

Suspensi optalmik Seperti tertera pada *Sediaan Obat Mata*.

SALEP
Ointments

Salep adalah sediaan setengah padat ditujukan untuk pemakaian topikal pada kulit atau selaput lendir.

Dasar salep yang digunakan sebagai pembawa dibagi dalam 4 kelompok: dasar salep senyawa hidrokarbon, dasar salep serap, dasar salep yang dapat dicuci dengan air, dasar salep larut dalam air. Setiap salep obat menggunakan salah satu dasar salep tersebut.

Dasar salep hidrokarbon Dasar salep ini dikenal sebagai dasar salep berlemak antara lain vaselin putih dan salep putih. Hanya sejumlah kecil komponen berair dapat dicampurkan ke dalamnya. Salep ini dimaksudkan untuk memperpanjang kontak bahan obat dengan kulit dan bertindak sebagai pembalut penutup. Dasar salep hidrokarbon digunakan terutama sebagai emolien, dan sukar dicuci. Tidak mengering dan tidak tampak berubah dalam waktu lama.

Dasar salep serap Dasar salep serap ini dapat dibagi dalam 2 kelompok. Kelompok pertama terdiri atas dasar salep yang dapat bercampur dengan air membentuk emulsi air dalam minyak *(Parafin hidrofilik* dan *Lanolin anhidrat)*, dan kelompok kedua terdiri atas emulsi air dalam minyak yang dapat bercampur dengan sejumlah larutan air tambahan *(Lanolin)*. Dasar salep serap juga bermanfaat sebagai emolien.

Dasar salep yang dapat dicuci dengan air Dasar salep ini adalah emulsi minyak dalam air antara lain *Salep hidrofilik* dan lebih tepat disebut "Krim" (lihat *Cremores*). Dasar ini dinyatakan juga sebagai "dapat

dicuci dengan air" karena mudah dicuci dari kulit atau dilap basah, sehingga lebih dapat diterima untuk dasar kosmetik. Beberapa bahan obat dapat menjadi lebih efektif menggunakan dasar salep ini daripada *Dasar salep hidrokarbon.* Keuntungan lain dari dasar salep ini adalah dapat diencerkan dengan air dan mudah menyerap cairan yang terjadi pada kelainan dermatologik.

Dasar salep larut dalam air Kelompok ini disebut juga "dasar salep tak berlemak" dan terdiri dari konstituen larut air. Dasar salep jenis ini memberikan banyak keuntungan seperti dasar salep yang dapat dicuci dengan air dan tidak mengandung bahan tak larut dalam air seperti parafin, lanolin anhidrat atau malam. Dasar salep ini lebih tepat disebut "gel" (lihat *Gel*).

Pemilihan dasar salep Pemilihan dasar salep tergantung pada beberapa faktor seperti khasiat yang diinginkan, sifat bahan obat yang dicampurkan, ketersediaan hayati, stabilitas dan ketahanan sediaan jadi. Dalam beberapa hal perlu menggunakan dasar salep yang kurang ideal untuk mendapatkan stabilitas yang diinginkan. Misalnya obat-obat yang cepat terhidrolisis, lebih stabil dalam *Dasar salep hidrokarbon* daripada dasar salep yang mengandung air, meskipun obat tersebut bekerja lebih efektif dalam dasar salep yang mengandung air.

TABLET
Tablets

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatan, dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa.

Sebagian besar tablet dibuat dengan cara pengempaan dan merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan. Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja. Tablet dapat dibuat dalam berbagai ukuran, bentuk dan penandaan permukaan tergantung pada desain cetakan. Tablet berbentuk kapsul umumnya disebut kaplet. Bolus adalah tablet besar yang digunakan untuk obat hewan, umumnya untuk hewan besar.

Tablet cetak dibuat dengan cara menekan massa serbuk lembab dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan. Kepadatan tablet tergantung pada ikatan kristal yang terbentuk selama proses pengeringan selanjutnya dan tidak tergantung pada kekuatan tekanan yang diberikan.

Tablet triturat merupakan tablet cetak atau kempa berbentuk kecil, umumnya silindris, digunakan untuk memberikan jumlah terukur yang tepat untuk peracikan obat. Jenis tablet ini sekarang sudah jarang digunakan. Tablet hipodermik adalah tablet cetak yang dibuat dari bahan yang mudah melarut atau melarut sempurna dalam air, dulu umumnya digunakan untuk membuat sediaan injeksi hipodermik. Diberikan secara oral atau jika diperlukan ketersediaan obat yang cepat seperti halnya pada *Tablet Nitrogliserin*, diberikan secara sublingual.

Tablet bukal digunakan dengan cara meletakkan tablet di antara pipi dan gusi dan tablet sublingual digunakan dengan cara meletakkan tablet di bawah lidah, sehingga zat aktif diserap secara langsung melalui mukosa mulut. Beberapa obat mudah diserap dengan cara ini (seperti nitrogliserin dan hormon steroid tertentu) dan mempunyai banyak keuntungan.

Tablet efervesen yang larut, dibuat dengan cara dikempa; selain zat aktif, juga mengandung campuran asam (asam sitrat, asam tartrat) dan natrium bikarbonat, yang jika dilarutkan dalam air akan menghasilkan karbon dioksida. Tablet dilarutkan atau didispersikan dalam air sebelum pemberian. Tablet efervesen harus disimpan dalam wadah tertutup rapat atau kemasan tahan lembab, pada etiket tertera tidak untuk langsung ditelan.

Tablet kunyah Tablet kunyah dimasudkan untuk dikunyah, memberikan residu dengan rasa enak dalam rongga mulut, mudah ditelan dan tidak meninggalkan rasa pahit atau tidak enak. Jenis tablet ini digunakan dalam formulasi tablet untuk anak, terutama formulasi multivitamin, antasida dan antibiotika tertentu. Tablet kunyah dibuat dengan cara dikempa, umumnya menggunakan manitol, sorbitol atau sukrosa sebagai bahan pengikat dan bahan pengisi, mengandung bahan pewarna dan bahan pengaroma untuk meningkatkan penampilan dan rasa.

Tablet lepas-lambat Tablet lepas-lambat dibuat sedemikian sehingga zat aktif akan tersedia selama jangka waktu tertentu setelah obat diberikan. Istilah efek-diperpanjang, efek-pengulangan dan lepas-lambat telah digunakan untuk menyatakan kesediaan tersebut. Tetapi, istilah lepas-lambat digunakan untuk tujuan farmakope dan persyaratan pelepasan obat dijelaskan dalam masing-masing monografi.

Tablet hisap (Lozenges) Tablet Hisap adalah sediaan padat mengandung satu atau lebih bahan obat, umumnya dengan bahan dasar beraroma dan manis, yang dapat membuat tablet melarut atau hancur perlahan dalam mulut. Tablet dibuat dengan cara tuang (dengan bahan dasar gelatin dan atau sukrosa yang dilelehkan atau sorbitol) atau dengan cara kempa tablet menggunakan bahan dasar gula. Tablet hisap tuang kadang-kadang disebut sebagai pastiles, sedangkan tablet hisap kempa disebut

sebagai troches. Tablet umumnya ditujukan untuk mengobati iritasi lokal atau infeksi mulut atau tenggorokan, tetapi dapat juga mengandung bahan aktif yang ditujukan untuk absorbsi sistemik setelah ditelan.

Pembuatan tablet cetak Tablet cetak dibuat dari campuran bahan obat dan bahan pengisi, umumnya mengandung laktosa dan serbuk sukrosa dalam berbagai perbandingan. Massa serbuk dibasahi dengan larutan yang mengandung etanol persentase tinggi. Kadar etanol tergantung pada kelarutan zat aktif dan bahan pengisi dalam sistem pelarut dan derajat kekerasan tablet yang diinginkan. Massa serbuk yang lembab ditekan ke dalam cetakan, dikeluarkan dan dibiarkan kering. Tablet cetak agak rapuh, sehingga harus hati-hati dalam pengemasan dan pendistribusian.

Formulasi tablet kempa Pada umumnya tablet kempa mengandung zat aktif dan bahan pengisi, bahan pengikat, disintegran dan lubrikan, dapat juga mengandung bahan warna dan lak (bahan warna yang diadsorpsikan pada alumunium hidroksida yang tidak larut) yang diizinkan, bahan pengaroma dan bahan pemanis. Bahan pengisi ditambahkan jika jumlah zat aktif sedikit atau sulit dikempa. Bahan pengisi tablet yang umum adalah laktosa, pati, kalsium fosfat dibasa dan selulosa mikrokristal. Tablet kunyah sering mengandung sukrosa, manitol atau sorbitol sebagai bahan pengisi. Jika kandungan zat aktif kecil, sifat tablet secara keseluruhan ditentukan oleh bahan pengisi yang besar jumlahnya. Karena masalah ketersediaan hayati obat hidrofobik yang kelarutannya dalam air kecil, maka digunakan bahan pengisi yang larut dalam air.

Bahan pengikat memberikan daya adhesi pada massa serbuk sewaktu granulasi dan pada tablet kempa serta menambah daya kohesi yang telah ada pada bahan pengisi. Zat pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk kering, tetapi lebih efektif jika ditambahkan dalam larutan. Bahan pengikat yang umum meliputi gom akasia, gelatin, sukrosa, povidon, metilselulosa, karboksimetilselulosa dan pasta pati terhidrolisis. Bahan pengikat kering yang paling efektif adalah selulosa mikrokristal, yang umumnya digunakan dalam membuat tablet kempa langsung.

Disintegran membantu hancurnya tablet setelah ditelan. Disintegran tablet yang paling banyak digunakan adalah pati. Pati dan selulosa yang termodifikasi secara kimia, asam alginat, selulosa mikrokristal dan povidon sambung-silang juga dapat digunakan. Campuran efervesen digunakan sebagai disintegran dalam sistem tablet larut. Kandungan disintegran, cara penambahan dan derajat kepadatan berperan dalam efektivitas daya hancur tablet.

Lubrikan mengurangi gesekan selama proses pengempaan tablet dan juga berguna untuk mencegah massa tablet melekat pada cetakan. Senyawa asam stearat dengan logam, asam stearat, minyak nabati terhidrogenasi dan talkum digunakan sebagai lubrikan. Pada umumnya lubrikan bersifat hidrofobik, sehingga cenderung menurunkan kecepatan disintegrasi dan disolusi tablet. Oleh karena itu kadar lubrikan yang berlebihan harus dihindarkan. Polietilen glikol dan beberapa garam lauril sulfat digunakan sebagai lubrikan yang larut, tetapi lubrikan seperti ini umumnya tidak memberikan sifat lubrikasi yang optimal, dan diperlukan dengan kadar yang lebih tinggi.

Glidan adalah bahan yang dapat meningkatkan kemampuan mengalir serbuk, umumnya digunakan dalam kempa langsung tanpa proses granulasi. Glidan yang paling efektif adalah silika pirogenik koloidal.

Bahan pewarna dan lak yang diizinkan sering ditambahkan pada formulasi tablet untuk menambah nilai estetik atau untuk identitas produk. Kebanyakan bahan pewarna peka terhadap cahaya dan warnanya akan memudar jika terpapar cahaya.

Cara pembuatan Tablet dibuat dengan 3 cara umum, yaitu granulasi basah, granulasi kering (mesin rol atau mesin slag) dan kempa langsung. Tujuan granulasi basah dan kering adalah untuk meningkatkan aliran campuran dan atau kemampuan kempa.

Granulasi kering dilakukan dengan cara menekan massa serbuk pada tekanan tinggi sehingga menjadi tablet besar yang tidak berbentuk baik, kemudian digiling dan diayak hingga diperoleh granul dengan ukuran partikel yang diinginkan. Keuntungan granulasi kering adalah tidak diperlukan panas dan kelembaban dalam proses granulasi. Granulasi kering dapat juga dilakukan dengan meletakkan massa serbuk diantara mesin rol yang dijalankan secara hidrolik untuk menghasilkan massa padat yang tipis, selanjutnya diayak atau digiling hingga diperoleh granul dengan ukuran yang diinginkan.

Pembuatan tablet dengan kecepatan tinggi memerlukan eksipien yang memungkinkan pengempaan langsung tanpa tahap granulasi terlebih dahulu. Eksipien ini terdiri dari zat berbentuk fisik khusus seperti laktosa, sukrosa, dekstrosa, atau selulosa yang mempunyai sifat aliran dan kemampuan kempa yang diinginkan. Bahan pengisi untuk kempa langsung yang paling banyak digunakan adalah selulosa mikrokristal, laktosa anhidrat, laktosa semprot-kering, sukrosa yang dapat dikempa dan beberapa bentuk pati termodifikasi. Kempa langsung menghindari banyak masalah yang timbul pada granulasi basah dan granulasi kering. Walaupun demikian sifat fisik masing-masing bahan pengisi merupakan hal kritis, perubahan sedikit dapat

mengubah sifat alir dan kempa sehingga menjadi tidak sesuai untuk dikempa langsung.

Keadaan fisik mutu tablet yang kurang baik diuraikan dalam *Pertimbangan tentang Stabilitas dalam Pemberian Obat* <1351>.

Keragaman bobot dan keseragaman kandungan Tablet harus memenuhi uji keragaman bobot seperti yang tertera pada *Keseragaman Sediaan* <911>, jika zat aktif merupakan bagian terbesar dari tablet dan jika uji keragaman bobot dianggap cukup mewakili keseragaman kandungan. Keragaman bobot bukan merupakan indikasi yang cukup dari keseragaman kandungan jika zat aktif merupakan bagian kecil dari tablet atau jika tablet bersalut gula. Oleh karena itu, umumnya farmakope mensyaratkan bahwa tablet bersalut dan tablet yang mengandung zat aktif 50 mg atau kurang, dan bobot zat aktif lebih kecil dari 50% bobot sediaan, harus memenuhi syarat uji keseragaman kandungan seperti yang tertera pada *Keseragaman Sediaan* <911> yang pengujiannya dilakukan pada tiap tablet.

Waktu hancur dan Disolusi Waktu hancur adalah hal yang penting untuk tablet yang diberikan melalui mulut, kecuali tablet yang harus dikunyah sebelum ditelan dan beberapa jenis tablet lepas-lambat. Uji waktu hancur tertera pada *Uji Waktu Hancur* <1251> dan batas waktu hancur untuk berbagai jenis tablet tertera pada masing-masing monografi.

Untuk obat yang kelarutan dalam air terbatas, disolusi akan lebih berarti dari pada waktu hancur. Uji disolusi seperti yang tertera pada *Uji Disolusi* <1231> dipersyaratkan dalam sejumlah monografi tablet. Dalam banyak hal, kecepatan disolusi dapat dikorelasikan dengan ketersediaan hayati zat aktif. Tetapi uji tersebut terutama berguna sebagai alat untuk tapis pendahuluan formulasi dan sebagai prosedur pengawasan mutu secara rutin.

Penyalutan Tablet disalut untuk berbagai alasan, antara lain melindungi zat aktif dari udara, kelembaban atau cahaya, menutupi rasa dan bau yang tidak enak, membuat penampilan lebih baik dan mengatur tempat pelepasan obat dalam saluran cerna.

Tablet salut biasa Umumnya tablet disalut dengan gula dari suspensi dalam air mengandung serbuk yang tidak larut seperti pati, kalsium karbonat, talk atau titanium dioksida, yang disuspensikan dengan gom akasia atau gelatin. Untuk tujuan identifikasi dan nilai estetik, zat penyalut bagian luar dapat diwarnai. Tablet yang sudah disalut, dilapisi dengan larutan malam yang encer dalam pelarut seperti kloroform atau campuran serbuk. Penyalut tahan air berisi zat seperti syelak *(shellac)* atau selulosa asetat ftalat dalam pelarut yang tidak mengandung air sering digunakan sebelum tablet gula. Jumlah penyalut yang berlebihan harus dihindarkan. Kelemahan dari penyalutan dengan gula antara lain waktu penyalutan lama, perlu penyalut tahan air. Hal ini dapat memperlambat disolusi dan memperbesar bobot tablet sehingga menyebabkan penggunaan salut selaput lebih dapat diterima. Zat penyalut selaput berisi zat yang larut atau terdispersi dalam air seperti hidroksipropil metilselulosa, metilselulosa, hidroksi-propilselulosa, natrium karboksimetilselulosa, dan campuran selulosa asetat ftalat dan polietilen glikol dalam pelarut yang tidak mengandung air atau mengandung air. Penguapan pelarut akan meninggalkan lapisan tipis yang langsung melekat pada tablet sehingga bentuk aslinya dapat dipertahankan, termasuk penandaan untuk identifikasi.

Tablet salut-enterik Jika obat dapat rusak atau inaktif karena cairan lambung atau dapat mengiritasi mukosa lambung, diperlukan bahan penyalut enterik, yang bertujuan untuk menunda pelepasan obat sampai tablet telah melewati lambung. Istilah lepas-tunda digunakan untuk tujuan farmakope dan masing-masing monografi, meliputi pengujian dan spesifikasi untuk pelepasan obat seperti yang tertera pada *Pelepasan Obat* <961>.

VAKSIN
Vaccines

Vaksin adalah sediaan yang mengandung zat antigenik yang mampu menimbulkan kekebalan aktif dan khas pada manusia. Vaksin dibuat dari *bakteria*, *riketsia* atau *virus* dan dapat berupa suspensi organisme hidup atau fraksi-fraksinya atau toksoid.

Metode pembuatan bervariasi tergantung dari jenis vaksin seperti yang tertera di bawah ini atau dalam masing-masing monografi dan dirancang agar dapat mempertahankan sifat antigenisitas yang sesuai, membuat sediaan tidak berbahaya dan bebas dari kontaminasi senyawa asing. Jika memungkinkan pembuatan vaksin harus menggunakan lot benih yang sudah ditetapkan dan untuk mendapatkan vaksin yang baik, vaksin tidak boleh dibuat dari sub kultur benih awal.

Pada waktu pembuatan dapat ditambahkan penisilin pada setiap tahap pembuatan atau pada produk akhir. Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, streptomisin tidak boleh digunakan dalam pembuatan vaksin; penambahan ke dalam biakan sel yang akan digunakan dalam produksi vaksin diperkenankan, tetapi tidak boleh terdeteksi jika biakan sel diinokulasi dengan virus.

Kemampuan menimbulkan imunitas vaksin dapat ditingkatkan dengan penjerapan pada aluminium

fosfat, aluminium hidroksida, kalsium fosfat atau bahan jerap lain seperti yang tertera pada monografi. Zat jerap dibuat dalam kondisi yang dapat memberikan bentuk fisik dan sifat jerap yang tepat. Jika vaksin dikemas dalam wadah dosis ganda, kecuali dinyatakan lain dalam monografi, dapat ditambahkan pengawet antimikroba yang sesuai selain antibiotik pada vaksin steril dan vaksin inaktif dan penambahannya secara bervariasi. Pengawet antimikroba tidak ditambahkan pada sediaan vaksin yang akan dikeringkan.

Produk akhir dibagikan secara aseptik ke dalam wadah yang memenuhi syarat dan ditutup kedap untuk mencegah kontaminasi mikroba; atau dibagikan dalam wadah steril, kemudian dibekukeringkan dengan cara yang sesuai untuk mengurangi kadar air hingga tidak lebih dari 2,0% dalam produk akhir, kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Wadah kemudian ditutup kedap dalam hampa udara atau dapat diisi gas nitrogen bebas oksigen atau gas inert lain yang sesuai sebelum wadah ditutup kedap untuk menghindari kontaminasi mikroba. Vaksin kering direkonstitusi segera sebelum digunakan.

Vaksin bakteri Vaksin bakteri dibuat dari biakan galur bakteri yang sesuai dalam media cair atau padat yang sesuai dan mengandung bakteri hidup atau inaktif atau komponen imunogeniknya. Sediaan berupa suspensi dengan berbagai tingkat opasitas dalam cairan tidak berwarna atau hampir tidak berwarna atau berupa sediaan beku kering.

Vaksin bakteri inaktif mengandung bakteri atau komponen imunogenik yang diinaktivasi dengan cara tertentu sehingga sifat antigenisitas dipertahankan.

Vaksin bakteri hidup dibuat dari galur bakteri dengan virulensi yang telah dilemahkan dan mampu merangsang pembentukan kekebalan terhadap galur patogen yang sama atau jenis bakteri yang sifat antigeniknya berhubungan.

Konsentrasi bakteri hidup atau inaktif dari tiap varietas atau jenis bakteri dinyatakan opasitasnya dalam Unit Internasional Opasitas, atau bila sesuai dengan menghitung jumlah sel langsung, atau jika bakteri hidup dengan angka viabel.

Toksoid bakteri Toksoid bakteri diperoleh dari toksin yang telah dikurangi atau dihilangkan sifat toksisitasnya hingga mencapai tingkat tidak terdeteki, tanpa mengurangi sifat imunogenisitas, dengan cara tertentu yang dapat mencegah berubahnya kembali toksoid menjadi toksin. Toksin diperoleh dari galur pilihan mikroorganisme khas yang ditumbuhkan dalam media yang sedapat mungkin bebas dari senyawa yang diketahui menyebabkan reaksi toksik, alergi atau yang tidak diinginkan pada manusia. Toksoid bakteri dapat berupa cairan atau beku kering. Bila dijerap, mengandung partikel putih atau kelabu yang terdispersi dalam cairan tidak berwarna atau berwarna kuning pucat; partikel seperti ini dapat membentuk endapan pada dasar wadah.

Vaksin Virus dan Riketsia Vaksin virus dan riketsia adalah suspensi virus atau riketsia yang ditumbuhkan dalam telur berembrio, dalam biakan sel atau dalam jaringan yang sesuai dan mengandung virus atau riketsia hidup atau yang inaktif atau komponen imunogeniknya. Umumnya tersedia dalam bentuk sediaan beku kering.

Vaksin virus hidup umumnya dibuat dari virus galur khas yang virulensinya telah dilemahkan.

Opasitas vaksin virus dapat berbeda tergantung cara pembuatan, dapat berwarna bila mengandung indikator pH seperti merah fenol.

Vaksin campuran Vaksin campuran adalah campuran dua atau lebih vaksin.

Vaksin, bila perlu direkonstitusi, memenuhi syarat seperti di bawah ini, kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

Fenol Vaksin mengandung fenol sebagai pengawet tidak lebih dari 0,25%, kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Lakukan penetapan seperti yang tertera pda *Uji Bahan Tambahan dalam Vaksin dan Immunosera* <731>.

Formaldehida bebas Vaksin mengandung formaldehida bebas tidak lebih dari 0,02%. Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Uji Bahan Tambahan dalam Vaksin dan Immunosera* <731>.

Aluminium Vaksin jerap mengandung aluminium, tidak lebih dari 1,25 mg per dosis, kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Uji Bahan Tambahan dalam Vaksin dan Immunosera* <731>.

Kalsium Vaksin jerap mengandung kalsium tidak lebih dari 1,3 mg per dosis, kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Uji Bahan Tambahan dalam Vaksin dan Immunosera* <731>.

Toksisitas Abnormal Memenuhi syarat *Uji toksisitas abnormal* seperti yang tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologis in-vivo* <251>, kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

Sterilitas Jika tidak dinyatakan lain semua vaksin memenuhi syarat sterilitas seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas* <71>, kecuali vaksin bakteri hidup diperbolehkan pertumbuhan bakteri pembuat vaksin.

Wadah dan penyimpanan Jika tidak dinyatakan lain, vaksin disimpan pada suhu 2º sampai 8º, terlindung dari cahaya, tidak boleh dibekukan.

MONOGRAFI

AGAR
Agar-Agar

Agar terdiri dari polisakarida yang diperoleh dengan ekstraksi berbagai spesies *Rhodophyceae,* terutama yang termasuk genus *Gelidium,* dengan air mendidih, disaring selagi panas dan diuapkan sampai kering.

Pemerian Tidak berbau, atau bau lemah; berasa musilago pada lidah.

Kelarutan Tidak larut dalam air dingin; larut dalam air mendidih.

Mikroskopik Gumpalan potongan memanjang dengan lebar 2 - 5 mm, kadang-kadang dalam bentuk kepingan, tidak berwarna sampai kuning pucat, bening, agak liat dan sukar dipatahkan, menjadi lebih rapuh pada pengeringan.

Mikroskopik Dalam *iodum 0,005 M*, sebagian berwarna ungu kecokelatan. Menunjukkan banyak butiran kecil tidak berwarna, bulat telur atau bulat dengan latar belakang amorf; kadang-kadang ada yang berbentuk spora bulat atau bulat telur berwarna cokelat dengan ukuran sampai 60 µm dengan permukaaan seperti jala.

Identifikasi

A. Larutkan 100 mg zat dalam 50 mL air dengan pemanasan dan biarkan dingin. Pada 1 mL larutan ini tambahkan 3 mL air kemudian 0,1 mL *iodum 0,05 M* melalui dinding tabung:terjadi warna ungukecokelatan diantara dua lapisan cairan. Jika dicampur, cairan menjadi kuning pucat.

B. Larutkan 100 mg zat dalam 50 mL air dengan pemanasan, biarkan dingin. Panaskan 5 mL larutan ini dengan 0,5 mL *asam hidroklorida P* selama 30 menit di dalam tangas air, kemudian tambahkan 1 mL larutan *barium klorida P* 6,1%: terjadi kekeruhan berwarna putih dalam waktu 30 menit.

C. Masukkan 500 mg zat ke dalam tabung reaksi, tambahkan air, panaskan di dalam tangas air: hanya beberapa bagian tetap tidak larut dan pada pendinginan antara 35º dan 30º membentuk gel. Bila dipanaskan di dalam tangas air, gel tidak mencair pada suhu dibawah 80º.

Gelatin Panaskan 1,0g zat dalam 100 mL air sampai larut dan biarkan dingin hingga suhu 50º. Pada 5 mL tambahkan 5 mL larutan *2,4,6-trinitrofenol P* 1%: tidak terjadi kekeruhan dalam waktu 10 menit.

Zat tidak larut Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Pada 5 g zat yang telah diserbuk dan diayak dengan pengayak *nomor 270*, tambahkan 100 mL air dan 14 mL *asam hidroklorida 2 M*, didihkan perlahan-lahan selama 15 menit, sambil sering diaduk. Saring selagi panas melalui penyaring kaca masir, bilas sisa dengan air panas dan keringkan pada suhu 100º - 105º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 20,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100º sampai 105º, menggunakan 1 g zat dalam bentuk serbuk yang lewat pengayak *nomor 270*.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 4,5%; lakukan penetapan menggunakan 1 g serbuk yang lewat pengayak *nomor 270*.

Indeks pengembangan <851> Tidak kurang dari 15; lakukan penetapan menggunakan zat dalam bentuk serbuk yang lewat pengayak *nomor 270*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SERBUK AGAR
Pulvis Agar

Serbuk Agar adalah agar dalam bentuk serbuk.

Pemerian Serbuk putih kekuningan; pada pengamatan di bawah mikroskop terlihat fragmen bersudut dengan ciri-ciri yang sama seperti pada *Agar* bentuk potongan atau kepingan; beberapa fragmen berwarna ungu kecokelatan pada penambahan *iodum 0,005 M*.

Identifikasi Gelatin, Zat tidak larut, Susut pengeringan, Sisa pemijaran, Indeks pengembangan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Agar*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AIR MURNI
Purified Water

H_2O BM 18,02

Air Murni adalah air yang memenuhi persyaratan air minum, yang dimurnikan dengan cara destilasi, penukar ion, osmosis balik atau proses lain yang sesuai. Tidak mengandung zat tambahan lain.
[Catatan Air Murni dalam bentuk ruahan atau kemasan, digunakan untuk pembuatan sediaan atau pengujian dan penetapan kadar. Bila digunakan untuk

sediaan steril, selain untuk sediaan parenteral, air harus memenuhi persyaratan Uji Sterilitas <71>, atau gunakan air murni steril yang dilindungi terhadap kontaminasi mikroba. Tidak boleh menggunakan Air Murni untuk sediaan parenteral. Untuk keperluan ini gunakan Air untuk Injeksi, Air Bakteriostatik untuk Injeksi atau Air Steril untuk Injeksi. Air Murni dalam kemasan yang diperdagangkan harus memenuhi persyaratan tambahan pada Wadah dan penyimpanan, dan Penandaan seperti tertera pada monografi ini]

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau.

Baku pembanding *1,4-Benzokuinon BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin, terlindung dari cahaya. Dapat disonikasi untuk melarutkan. *Sukrosa BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Konduktivitas air <925> *Air ruahan* Memenuhi syarat.

Karbon organik total <875> Tidak lebih dari 0,5 mg per liter.

Uji batas mikroba <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 100 koloni per mL. Gunakan metoda tuang atau penyaringan membran dengan porositas tidak lebih besar dari 0,45µm, volume sampel 1,0 mL, media biakan *Plate Count Agar*, waktu inkubasi 48-72 jam dan suhu inkubasi 30°-35°.

Wadah dan penyimpanan Jika dikemas, gunakan kemasan wadah non reaktif yang dirancang untuk mencegah masuknya mikroba.

Penandaan Jika dikemas, pada etiket tertera metode penyiapan dan tidak untuk penggunaan parenteral.

AIR STERIL UNTUK INJEKSI
Sterile Water for Injection

H_2O BM 18,02

Air steril untuk injeksi dibuat dari *Air untuk Injeksi* yang disterilkan dan dikemas dalam wadah yang sesuai. Tidak mengandung zat antimikroba dan zat tambahan lain.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Zat yang mudah teroksidasi Pada 100 mL tambahkan 10 mL *asam sulfat 2 N*, panaskan hingga mendidih. Untuk *Air Steril untuk Injeksi* dalam wadah dengan volume kurang dari 50 mL, tambahkan 0,4 mL *kalium permanganat 0,1 N* dan didihkan selama 5 menit; untuk volume 50 mL atau lebih tambahkan 0,2 mL *kalium permanganat 0,1 N* didihkan selama 5 menit. Bila terbentuk endapan, dinginkan dalam tangas es hingga suhu ruang dan saring melalui penyaring kaca masir: warna merah muda tidak hilang sempurna.

Endotoksin bakteri <201> Tidak boleh lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mL.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat

Konduktivitas air <925> *Air steril* memenuhi syarat.

Karbon organik total <875> Air steril Memenuhi syarat *[Catatan Persyaratan Air untuk injeksi dalam bentuk ruahan atau kemasan].*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal dari kaca atau plastik, tidak lebih besar dari 1 L. Wadah kaca lebih baik dari kaca tipe I atau II.

Penandaan Pada etiket tertera tidak mengandung antimikroba atau zat tambahan lain dan tidak digunakan untuk penyuntikan intravaskular tanpa terlebih dahulu dibuat isotonik dengan menambahkan zat terlarut yang sesuai.

AIR STERIL UNTUK IRIGASI
Water For Irigation

H_2O BM 18,02

Air Steril untuk Irigasi dibuat dari *Air untuk injeksi* yang disterilkan dan dikemas dalam kemasan yang sesuai. Tidak mengandung zat antimikroba atau bahan tambahan lain.

Baku pembanding *1,4-Benzokuinon BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Sebelum digunakan diamkan pada suhu ruang dan sonikasi jika perlu untuk melarutkan endapan. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Sukrosa BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Untuk penggunaan kuantitatif, gunakan

1,000 mg per mg zat. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Lakukan pengerjaan di bawah kelembapan 60%.

Zat mudah teroksidasi Pada 100 ml zat, tambahkan 10 ml *asam sulfat 2 N*, didihkan. Untuk kemasan zat isi kurang dari 50 mL, tambahkan 0,4 mL *kalium permanganat 0,02 M*, didihkan selama 5 menit; untuk kemasan zat isi 50 mL atau lebih, tambahkan 0,2 mL *kalium permanganat 0,02 M*, didihkan selama 5 menit. Jika terbentuk endapan, dinginkan dalam tangas es sampai suhu ruang, dan saring melalui penyaring kaca masir: warna merah muda tidak hilang dengan sempurna. Sebagai alternatif lakukan uji *Karbon organik total* <875> untuk *Air steril*.

Karbon organik total <875> Memenuhi syarat. Sebagai alternatif lakukan uji *Zat mudah teroksidasi.*

Konduktivitas air <925> Memenuhi syarat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mL Air untuk Irigasi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca atau plastik dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II. Kemasan dapat berisi lebih dari 1 L dan dirancang untuk kosong dengan cepat.

Penandaan Pada etiket dicantumkan tidak mengandung antimikroba dan zat tambahan lain, cantumkan dengan jelas "hanya untuk irigasi" dan " tidak untuk injeksi".

AIR UNTUK INJEKSI
Water for Injection

Air untuk injeksi adalah air yang telah dimurnikan dengan cara destilasi atau proses pemurnian lain yang setara atau lebih baik dari destilasi untuk menurunkan kontaminan mikroba dan zat kimia. Air untuk injeksi diolah dari air yang memenuhi persyaratan *Air Murni*. Tidak mengandung zat tambahan lain. *[Catatan Air untuk injeksi digunakan untuk penyiapan larutan parenteral. Jika digunakan untuk penyiapan larutan parental dengan sterilisasi akhir, gunakan alat yang sesuai yang dapat meminimalkan pertumbuhan mikroba, atau air dibuat steril, dan kemudian dilindungi dari kontaminan mikroba. Untuk larutan parenteral yang disiapkan secara aseptik dan tidak disterilkan dengan filtrasi atau dalam wadah akhir, air dibuat steril dan kemudian dilindungi dari kontaminan mikroba].*

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *1,4-Benzokuinon BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin, terlindung dari cahaya. Dapat disonikasi untuk melarutkan. *Sukrosa BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

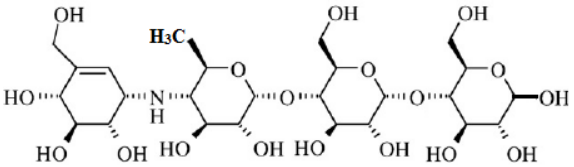
Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mL.

Konduktivitas air <925> *Air ruahan* Memenuhi syarat.

Karbon organik total<875> Tidak lebih dari 0,5 mg per liter.

Uji batas mikroba <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 10 koloni per 100 mL. Gunakan metoda penyaringan membran dengan porositas tidak lebih besar dari 0,45 µm, volume sampel minimal 100 mL, media pertumbuhan *Plat Count Agar*, waktu inkubasi 48-72 jam, suhu inkubasi 30 – 35 º.

AKARBOSA
Acarbose



O-4,6-Dideoksi-4-{[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihidroksi-3-(hidroksimetil)-2-sikloheksan-1-il]amino}-α-D-glukopiranosil-(1→4)-O-α-D-glukopiranosil-(1→4)-D-glukosa [56180-94-0]
$C_{25}H_{43}NO_{18}$ BM 645,60

Akarbosa dihasilkan dari galur *Actinoplanes utahensis* tertentu, mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air.

Baku pembanding *Akarbosa BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin, bersifat

higroskopis. *Campuran Senyawa Sejenis Akarbosa BPFI*.

Identifikasi

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

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Rotasi jenis <1081> +168º sampai +183º. Lakukan penetapan menggunakan 10 mg zat per mL dalam air.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg per mL.

Air <1031> *Metode Ic*, Tidak lebih dari 4,0%.

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

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Enceran larutan uji Pipet lebih kurang 1 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_A}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_A adalah respons puncak utama akarbosa dalam *Enceran larutan uji*; *F* adalah faktor respons relatif untuk masing-masing puncak cemaran. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Cemaran A	0,9	1	0,6
Cemaran B	0,8	1,6	0,5
Cemaran C	1,2	1	1,5
Cemaran D	0,5	1,33	1,0
Cemaran E	1,7	0,8	0,2
Cemaran F	1,9	0,8	0,3
Cemaran G	2,2	0,8	0,3
Cemaran H	0,6	1	0,2
Cemaran lain	-	-	0,2
Total cemaran	-	-	3,0

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

Larutan A Buat campuran larutan *kalium fosfat monobasa P* dan *natrium fosfat dibasa P* dengan kadar berturut-turut 0,6 mg per mL dan 0,35 mg per mL dalam air.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A* (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Kesesuaian Sistem Akarbosa BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Akarbosa BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,0 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L8*. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan puncak terhadap lembah cemaran A tidak kurang dari 1,2.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase akarbosa, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Akarbosa BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar akarbosa dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET AKARBOSA
Acarbose Tablets

Tablet Akarbosa mengandung akarbosa, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Akarbosa BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin, bersifat higroskopis.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL *Dapar fosfat pH 3,0.*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan persentase akarbosa, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Fase gerak, Sistem kromatografi* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Dapar fosfat pH 3,0 Timbang 1,36 gram *kalium dihidrogen fosfat P* dan pipet 2 mL *trietilamin* P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P* dan saring.

Pelarut Campuran *Dapar fosfat pH 3,0-asetonitril P* (15:85).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Akarbosa BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,002%.

Larutan uji Encerkan sejumlah alikot dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,002%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q), $C_{25}H_{43}NO_{18}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet*.

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

Larutan A Timbang 0,6 g *kalium dihidrogen fosfat P* dan 0,35 g *natrium dihidrogen fosfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Campuran *Larutan A-Larutan B* (40:60), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Akarbosa BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 %.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 50 mg akarbosa, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok secara mekanik dan saring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L18,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

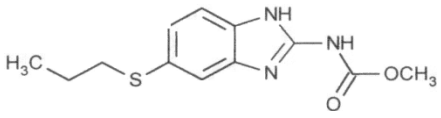
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase akarbosa, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Akarbosa BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar akarbosa dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya dan kelembapan.

ALBENDAZOL
Albendazole



Metil5-(propiltio)-2-benzimidazolkarbamat [54965-21-8]

$C_{12}H_{15}N_3O_2S$ BM 265,33

Albendazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%,$C_{12}H_{15}N_3O_2S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai kuning pucat.

Kelarutan Larut dalam asam format anhidrat; sangat sukar larut dalam eter dan dalam metilen klorida; praktis tidak larut dalam etanol dan dalam air.

Baku pembanding *Albendazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Albendazol BPFI*.

B. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*seperti yang diperoleh pada *Cemaran organik*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-asam asetat glasial P-eter P* (60:10:10).

Larutan baku Timbang sejumlah *Albendazol BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *asam asetat glasial P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Enceran larutan baku Pipet 1 mL *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-mL. Larutkan dalam 3,0 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan mengering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Tidak satupun bercak lain selain bercak utama dari kromatogram *Larutan uji* lebih besar ataulebih intensif dari bercak utama kromatogram *Enceran larutan baku* (0,5%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 100 mL *asam asetat glasial P,* jika perlu hangatkan hati-hati sampai larut. Dinginkan dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 26,53 mg $C_{12}H_{15}N_3O_2S$

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

TABLET ALBENDAZOL
Albendazole Tablets

Tablet Albendazol mengandung Albendazol, $C_{12}H_{15}N_3O_2S$, tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Albendazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Parbendazol BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Encerkan sebagian filtrat pada *Larutan uji* dan *Larutan baku persediaan* yang diperoleh pada penetapan disolusi dengan *Metanol diasamkan* hingga diperoleh kadar albendazol lebih kurang 10 µg per mL. Spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Albendazol BPFI*.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu: 30 menit

Metanol diasamkan Masukkan 50 mL *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 90 mg *Albendazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 10 mL *Metanol diasamkan*, kocok hingga larut. Encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Pipet 5,0 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10 mL alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N* sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{12}H_{15}N_3O_2S$, yang terlarut dengan mengukur segera serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum dan minimum lebih kurang 308 nm dan 350 nm menggunakan *natrium hidroksida 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_{12}H_{15}N_3O_2S$, yang terlarut dengan rumus:

$$22{,}5\ C\left(\frac{A_u}{A_s}\right)$$

C adalah kadar *Albendazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut–turut adalah perbedaan serapan pada panjang gelombang 308 nm dan 350 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{12}H_{15}N_3O_2S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Prosedur untuk keseragaman kandungan*

Metanol diasamkan dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada uji *Disolusi*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan 300 mL *Metanol diasamkan*, kocok dengan pengocok mekanik selama lebih kurang 30 menit. Encerkan dengan *Metanol diasamkan* sampai tanda. Saring larutan, buang lebih kurang 20 mL filtrat pertama. Pipet 4 mL filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N* sampai tanda.

Prosedur Ukur segera secara bersamaan serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang maksimum dan minimum pada 308 nm dan 350 nm menggunakan *natrium hidroksida 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_{12}H_{15}N_3O_2S$, per tablet dengan rumus:

$$25\ C\left(\frac{A_u}{A_s}\right)$$

C adalah kadar *Albendazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah perbedaan serapan pada panjang gelombang 308 nm dan 350 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Fase gerak Timbang 0,5 g *amonium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 400 mL air. Tambahkan 600 mL *metanol P*, campur, dan saring. Buang 15 mL filtrat pertama, awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam sulfat dalam metanol Campuran *metanol P - asam sulfat P* (99:1).

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 150 mg *Parbendazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 5 mL *asam sulfat dalam metanol* dan 25 mL *metanol P*, kocok hingga larut, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Albendazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 5 mL *Asam sulfat dalam metanol* dan 25 mL *metanol P*, kocok hingga larut, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg albendazol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 5 mL *asam sulfat dalam metanol* dan 20 mL *metanol P*, kocok dengan pengocok mekanik selama lebih kurang 15 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring. Buang lebih kurang 15 mL filtrat pertama. Pipet 5,0 mL filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak albendazol dan parbendazol tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, Albendazol, $C_{12}H_{15}N_3O_2S$, dalam tablet dengan rumus :

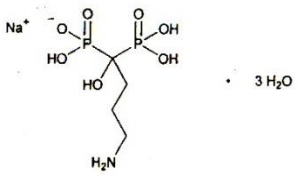
$$500C\left(\frac{R_u}{R_s}\right)$$

C adalah kadar *Albendazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

Penandaan Cantumkan jika hanya ditujukan untuk penggunaan pada kesehatan hewan.

ALENDRONAT NATRIUM
Alendronate Sodium



Natrium trihidrogen (4-amino-1-hidroksi butiliden)-difosfonat,trihidrat[121268-17-5]
$C_4H_{12}NNaO_7P_2 . 3H_2O$ BM 325,12

Alendronat Natrium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_4H_{12}NNaO_7P_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih mudah mengalir.

Kelarutan Larut dalam air; sangat sukar larut dalam dimetil sulfoksida, dalam metil alkohol dan dalam propilen glikol; praktis tidak larut dalam aseton, dalam asetonitril, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam isopropil alkohol.

Baku pembanding *Alendronat Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk trihidrat dari alendronat natrium. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Setelah dibuka, simpan dalam desikator pada suhu ruang.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Alendronat Natrium BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi nyala *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak kurang dari 16,1% dan tidak lebih dari 17,1%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 140º hingga bobot tetap.

Logam berat <371> *Metode V* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan borat dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Dapar Timbang 5,88 g *natrium sitrat dihidrat P* dan 2,84 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* masukkan ke dalam labu tentukur 2000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 8 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Larutan 9-fluoroenilmetil kloroformat Timbang sejumlah 9-fluoroenilmetil kloroformat, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 4 mg per mL. Larutan dibuat segar.

Larutan A Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (17:3). Saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (7:3). Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Alendronat Natrium BPFI,* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 mL bertutup ulir yang berisi 5 mL *Larutan borat.* Tambahkan 5 mL *asetonitril P* dan 5 mL *Larutan 9-fluoroenilmetil kloroformat*, kocok selama 45 detik. Biarkan pada suhu ruang selama 30 menit. Tambahkan 20 mL *metilen klorida P*, kocok kuat selama 1 menit. Sentrifus selama 5-10 menit, gunakan bagian yang jernih di atas lapisan air.

Enceran larutan baku Ukur saksama sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,6 µg per mL. Pipet 5 mL larutan, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku,* mulai dari "ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 mL bertutup ulir".

Blangko Gunakan 5 mL *Pengencer*, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, mulai dari "ke dalam tabung sentrifuga 50 mL polipropilen bertutup ulir".

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, kocok. Pipet 5 mL larutan dan lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, mulai dari "ke dalam tabung sentrifuga polipropilen bertutup ulir 50 mL".

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 266 nm dan kolom 4,1 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L21*. Laju alir lebih kurang 1,8 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	Kesetimbangan
0-15	100 → 50	0 → 50	Gradien Linier
15-25	50 → 0	50 → 100	Gradien Linier
25-27	0 → 100	100 → 0	Gradien Linier
27-32	100	0	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama pada kromatogram *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0;puncak *Enceran larutan baku* pada waktu retensi yang sama dengan *Larutan baku* harus

mempunyai perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 3.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Blangko*, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Abaikan setiap puncak yang sesuai dengan puncak *Blangko*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran;r_S adalah jumlah semua respons puncak cemaran dan puncak utama.

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

Dapar Larutkan 14,7 g *natrium sitratdihidrat P* dan 7,05 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam air hingga 1000 mL, atur pH hingga 8 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Pengencer Larutkan 29,4 g *natrium sitrat dihidrat P* dalam air hingga 1000 mL.

Larutan borat Larutkan 19,1 g *natrium borat P* dalam air hingga 1000 mL.

Larutan 9-Fluoroenilmetil kloroformat Timbang sejumlah 9-fluoroenilmetil kloroformat, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Larutan dibuat segar.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (70:25:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Alendronat Natrium BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 mL bertutup ulir yang berisi 5 mL *Larutan borat.* Tambahkan 5 mL *Larutan 9-fluoroenilmetil kloroformat* dan kocok selama 30 detik. Diamkan pada suhu ruang selama 25 menit. Tambahkan 25 mL *metilen klorida P*, kocok kuat selama 1 menit. Sentrifus selama 5-10 menit. Gunakan bagian yang jernih di atas lapisan air.

Blangko Gunakan 5 mL *Pengencer,* lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, dimulai dengan "ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 mL bertutup ulir".

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan*, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dimulai dengan "ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 mL bertutup ulir".

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 266 nm dan kolom 4,1 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L21*. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku, Larutan uji* dan *Blangko*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg alendronat natrium, $C_4H_{12}NNaO_7P_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$DC_S\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

D adalah faktor pengenceran *Larutan uji persediaan*; C_S adalah kadar *Alendronat Natrium BPFI* dihitung sebagai bentuk anhidrat dalam mg per mL *Larutan baku persediaan*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang.

TABLET ASAM ALENDRONAT
Alendronic Acid Tablets

Tablet Asam Alendronat mengandung Alendronat Natrium, yang setara dengan asam alendronat, $C_4H_{13}NO_7P_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Alendronat Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk trihidrat dari alendronat natrium. Simpan dalam wadah tertutup rapat, setelah dibuka, simpan dalam desikator pada suhu ruang.

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

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 15 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{13}NO_7P_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar dan *Fase gerak* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan 9-Fluorenilmetil kloroformat 0,05% Timbang lebih kurang 100 mg 9-fluorenilmetil kloroformat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Larutan dibuat segar.

Dapar borat Timbang 6,2 g *asam borat P,* larutkan dalam lebih kurang 950 mL air, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Pengencer Timbang 176,4 g *natrium sitrat dihidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Alendronat Natrium BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan media disolusi hingga kadar seperti larutan disolusi.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 mL bertutup ulir yang berisi 1,0 mL *Pengencer* dan 5,0 mL *Dapar borat*, campur selama lebih kurang 3 menit. Tambahkan 4,0 mL *Larutan 9-Fluorenilmetil kloroformat 0,05%* dan kocok selama lebih kurang 30 detik. Diamkan larutan pada suhu ruang selama 25 menit. Tambahkan 25 mL *metilen klorida P*, dan kocok selama 40 detik. Sentrifus campuran selama 5 menit. Gunakan bagian yang jernih di atas lapisan air.

Blangko Gunakan 5 mL air, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, dimulai dari ”ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 mL bertutup ulir”.

Larutan uji Setelah 15 menit, ambil sejumlah alikot dan sentrifus segera. Pipet 5 mL beningan, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, dimulai dari ”ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 mL bertutup ulir”.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k*, tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam alendronat, $C_4H_{13}NO_7P_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$827{,}1C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Alendronat Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku persediaan*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. *[Catatan: 827,1 adalah faktor konversi bobot molekul $C_4H_{13}NO_7P_2$/ $C_4H_{12}NNaO_7P_2$) dikalikan dengan volume media (900 mL)]*

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_4H_{13}NO_7P_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Untuk tablet dengan etiket dosis mingguan, dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_4H_{13}NO_7P_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2

Jika sediaan harus memenuhi uji ini, pada penandaan dicantumkan *uji disolusi 2*, jika tidak menggunakan *uji disolusi 1*.

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{12}NNaO_7P_2.3H_2O$ yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_4H_{12}NNaO_7P_2.3H_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Pengencer Timbang 29,4 g *natrium sitrat dihidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar Timbang 14,7 g *natrium sitrat dihidrat P* dan 7,05 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam 900 mL air, atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan 9-Fluorenilmetil kloroformat 0,1% Timbang lebih kurang 250 mg 9-fluorenilmetil kloroformat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Larutan dibuat segar.

Larutan borat Timbang lebih kurang 38,1 g *natrium borat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (75:20:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Alendronat Natrium BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 mL bertutup ulir yang berisi 5 mL *Larutan borat*, campur selama 3 menit. Tambahkan 4 mL *Larutan 9-Fluorenilmetil kloroformat 0,1%*, kocok selama 30

detik. Diamkan larutan pada suhu ruang selama 25 menit. Tambahkan 25 mL *metilen klorida P*, dan kocok selama 40 detik. Sentrifus larutan selama 10 menit. Gunakan bagian yang jernih di atas lapisan air.

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 500 mL *Pengencer*, kocok secara mekanik selama 30 menit dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan sentrifus sebagian dari larutan ini. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume beningan hingga kadar 0,02 - 0,03 mg per mL.

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan*, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, dimulai dari ”ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 mL bertutup ulir”.

Blangko Gunakan 5 mL *Pengencer*, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, dimulai dari ”ke dalam tabung sentrifuga polipropilen 50 mL bertutup ulir”.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 266 nm dan kolom 4,1 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L21*, pertahankan suhu kolom pada 35º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k,* tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam alendronat, $C_4H_{13}NO_7P_2$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}919DC\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

D adalah faktor pengenceran *Larutan baku persediaan*; *C* adalah kadar *Alendronat Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku persediaan*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku. [Catatan 0,919 adalah faktor konversi bobot molekul ($C_4H_{13}NO_7P_2$/ $C_4H_{12}NNaO_7P_2$)]*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 15º dan 30º.

ALFA TOKOFEROL
Vitamin E
Tocopherol

Vitamin E adalah bentuk dari alfa tokoferol ($C_{29}H_{50}O_2$) termasuk *d*- atau *dl*-alfa tokoferol ($C_{29}H_{50}O_2$); *d*-atau *dl*-alfa tokoferol asetat ($C_{31}H_{52}O_3$); *d*-atau *dl*-alfa tokoferol asam suksinat ($C_{33}H_{54}O_5$). Mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0% masing-masing $C_{29}H_{50}O_2$, $C_{31}H_{52}O_3$, atau $C_{33}H_{54}O_5$.

Pemerian Praktis tidak berbau dan tidak berasa bentuk alfa tokoferol dan alfa tokoferol asetat berupa minyak kental jernih, warna kuning atau kuning kehijauan. *d*-Alfa tokoferol asetat dapat berbentuk padat pada suhu dingin. Alfa tokoferol asam suksinat berupa serbuk warna putih; bentuk *d*-isomer melebur pada suhu lebih kurang 75° dan bentuk *dl*-melebur pada suhu lebih kurang 70°. Golongan alfa tokoferoltidak stabil terhadap udara dan cahaya. Bentuk ester stabil terhadap udara dan cahaya. Golongan alfa tokoferol dan esternya tidak stabil dalam suasana alkalis. Senyawa dengan asam suksinat juga tidak stabil bila dalam bentuk leburan.

Kelarutan Alfa tokoferol asam suksinat tidak larut dalam air; sukar larut dalam larutan alkali; larut dalam etanol, dalam eter, dalam aseton dan dalam minyak nabati. Sangat mudah larut dalam kloroform. Bentuk vitamin E lain tidak larut dalam air; larut dalam etanol; dapat bercampur dengan eter dengan aseton dengan minyak nabati dan dengan kloroform.

Baku pembanding *Alfa Tokoferol BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya; setelah ampul dibuka segera ambil zat dan simpan ampul yang berisi sisa zat dibawah gas inert, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Alfa Tokoferol Asetat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, setelah ampul dibuka segera ambil zat dan simpan ampul yang berisi sisa zat di bawah gas inert, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Alfa Tokoferol Asam Suksinat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

Larutan uji untuk alfa tokoferol asetat [Catatan gunakan alat kaca aktinik rendah]. Timbang saksama lebih kurang 220 mg *d*- atau *dl*-alfa tokoferol asetat, masukkan kedalam labu alas bulat bersumbat kaca 150 mL, larutkan dalam 25 mL *etanol mutlak P*. Tambahkan 20 mL larutan *asam sulfat P* dalam *etanol P* (1 dalam 7), refluks dalam alat yang semua terdiri dari kaca selama 3 jam, terlindung cahaya matahari. Dinginkan pindahkan ke dalam labu tentuktur 200-mL, encerkan dengan larutan *asam sulfat P* dalam *etanol P* (1 dalam 72) sampai tanda dan campur.

Larutan uji untuk alfa tokoferol asam suksinat [Catatan gunakan alat kaca aktinik rendah]. Timbang saksama sejumlah zat uji setara dengan lebih kurang 200 mg alfa tokoferol, masukkan kedalam labu alas bulat bersumbat kaca 250 mL, larutkan dalam 50 mL

etanol mutlak P dan refluks selama 1 menit. Bila larutan sudah mendidih tambahkan 1 g kepingan *kalium hidroksida P* melalui kondensor satu persatu untuk menghindari terbentuknya panas berlebihan *[Perhatian gunakan kacamata pelindung]*. Lanjutkan refluks selama 20 menit, tanpa didinginkan, tambahkan hati-hati 2 mL *asam hidroklorida P* tetes demi tetes melalui kondensor *[Catatan untuk menghindari oksidasi udara karena zat dalam pelarut alkali]*, dinginkan, pindahkan isi labu kedalam corong pisah 500 mL bilas labu dengan 100 mL air, kemudian dengan 100 mL *eter P*. Masukkan bilasan dalam corong pisah. Kocok kuat biarkan memisah, masukkan tiap lapisan kedalam dua corong pisah yang berbeda. Ekstraksi lapisan air dua kali, tiap kali dengan 50 mL *eter P*. Tambahkan ekstrak eter ini pada ekstrak eter pertama. Kumpulan ekstrak eter dibilas empat kali, tiap kali dengan 100 mL air, kemudian uapkan ekstrak eter diatas tangas air dibawah tekanan atau aliran gas *nitrogen P* hingga tersisa lebih kurang 7 atau 8 mL. Uapkan sisa eter tanpa pemanasan. Larutkan segera residu dalam larutan *asam sulfat P* dalam *etanol P* (1 dalam 72), pindahkan kedalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan larutan *asam sulfat P* dalam *etanol P* sampai tanda, campur.

A. Buat larutan mengandung 10 mg alfa tokoferol tak teresterifikasi dalam 10 mL *etanol mutlak P* atau gunakan 10 mL larutan uji untuk alfa tokoferol asetat atau larutan uji untuk alfa tokoferol asam suksinat. Tambahkan dengan digoyang 2 mL *asam nitrat P*, dan panaskan pada suhu lebih kurang 75° selama 15 menit: terjadi warna merah terang atau jingga.

B. Timbang saksama lebih kurang 100 mg alfa tokoferol tak teresterifikasi larutkan dalam 50 mL *eter P*. Untuk ester *d*-tokoferol, pipet *Larutan uji untuk alfa tokoferol asetat* atau *Larutan uji untuk alfa tokoferol asam suksinat* setara dengan lebih kurang 100 mg zat uji, masukkan ke dalam corong pisah dan tambahkan 200 mL air. Ekstraksi dua kali, pertama dengan 75 mL *eter P*, kemudian dengan 25 mL *eter P*. Masukkan kumpulan ekstrak eter ke dalam corong pisah yang lain. Pada ekstrak eter dari bentuk tak teresterifikasi atau alfa tokoferol terhidrolisis tambahkan 20 mL larutan *kalium heksasianoferat(III) P* (1 dalam 10) dan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 25), kocok selama 3 menit. Bilas ekstrak eter empat kali, tiap kali dengan 50 mL air, buang cairan bilasan dan keringkan dengan *natrium sulfat anhidrat P.* Uapkan ekstrak eter diatas tangas air di bawah tekanan atau aliran *gas nitrogen P* hingga tersisa lebih kurang 7-8 mL, kemudian lanjutkan penguapan tanpa pemanasan. Larutkan segera residu dalam 5,0 mL *isooktana P* dan tetapkan rotasi jenis. Hitung rotasi jenis sesuai tertera pada *Penetapan Rotasi Optik* <1081>; *c* adalah jumlah gram tokoferol total yang diperoleh pada *Penetapan kadar* dalam tiap 100 mL larutan uji: bentuk *d*-isomer mempunyai rotasi jenis tidak kurang dari +240 sedangkan bentuk *dl* tidak menunjukan rotasi optik.

C. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram terhadap baku internal dari larutan uji yang diperoleh dari penetapan kadar sama seperti pada *Larutan baku*.

Keasaman Alfa tokoferol asam suksinat memerlukan antara 18,0 dan 19,3 mL *natrium hidroksida 0,1 N*: bentuk vitamin E lain memerlukan tidak lebih dari 1,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N*. Lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat uji dalam 25 mL campuran sama banyak *etanol P* dan *eter P* (yang telah dinetralkan terhadap Fenolftalein dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*), tambahkan 0,5 mL *Fenolftalein LP* titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga terjadi warna merah muda lemah yang tidak hilang setelah dikocok 30 detik.

Penetapan kadar alfa tokoferol Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah heksadesil heksadekanoat P, larutkan dalam n-heksana P hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku [Catatan gunakan alat kaca aktinik rendah]. Timbang saksama sejumlah *alfa tokoferol BPFI*, larutkan dalam sejumlah larutan baku internal hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji [Catatan gunakan alat kaca aktinik rendah]. Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat (*d*- atau *dl* alfa tokoferol), masukan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam larutan baku internal, encerkan dengan *larutan baku internal* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca borosilikat 4 mm x 2m berisi bahan pengisi 2% - 5% fase cair *G2* pada partikel penyangga S1AB80 80 - 100 mesh. Pertahankan suhu kolom pada suhu antara 245^0 dan 265^0, suhu injektor dan detektor lebih kurang 10^0 lebih tinggi dari suhu kolom; laju alir gas pembawa kering disesuaikan hingga diperoleh puncak heksadesil heksadekanoat, lebih kurang 18 hingga 20 menit setelah penyuntikan larutan contoh bila digunakan kolom 2% atau 30 hingga 32 menit bila digunakan kolom 5% *[Catatan kondisikan kolom dengan cara seperti tertera pada Kromatografi* <931>*]*.

Uji zat pengganggu Timbang saksama zat uji, larutkan dalam *n-heksana P* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg per mL. Suntikkan sejumlah volume larutan ini yang diukur saksama hingga diperoleh kromatogram dengan puncak utama tidak kurang dari 50% respon maksimum perekam. Dengan cara yang sama suntikkan sejumlah volume larutan baku internal yang diukur saksama. Bila sebuah puncak kromatogram zat uji mempunyai waktu retensi sama dengan heksadesil heksadekanoat, buat suatu faktor koreksi pengenceran atau atenuasi dan tentukan luas yang disebabkan oleh komponen penggangu yang harus dikurangkan dari luas puncak

larutan baku internal yang diperoleh pada larutan uji seperti tertera pada *Prosedur*.

Kesesuaian sistem Suntikkan sejumlah larutan campuran dalam *n-heksana P* dengan kadar 1 mg per mL masing-masing *Alfa Tokoferol BPFI* dan *Alfa Tokoferol Asetat BPFI* seperti tertera pada prosedur hingga diperoleh resolusi, *R*, tidak kurang dari 1,0.

Kalibrasi Suntikkan sejumlah larutan baku, rekam luas puncak seperti tertera pada prosedur. Hitung faktor respons relatif, *F*, dari *Larutan baku* dengan rumus:

$$\left(\frac{A_S}{A_D}\right)\left(\frac{C_D}{C_S}\right)$$

C_D dan C_S berturut-turut adalah kadar heksadesil heksadekanoat P dan *Alfa Tokoferol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*. Kemudian suntikkan berturut-turut sejumlah sediaan baku untuk memastikan bahwa faktor respon relatif, F, tetap sekitar 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (2 hingga 5 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf gas yang sesuai, rekam kromatogram hingga diperoleh sekurang-kurangnya 50% respon maksimum perekam. Ukur luas dari puncak utama pertama alfa tokoferol dan luas puncak utama kedua heksadesil heksadekanoat, rekam harga berturut-turut sebagai a_U dan a_D. Hitung kadar dalam mg alfa tokoferol dalam vitamin E dengan rumus:

$$\left(\frac{50C_D}{F}\right)\left(\frac{a_U}{a_D}\right)$$

C_D adalah kadar heksadisil heksadekanoat dalam mg per mL *Larutan baku*; *F* adalah faktor respons relatif.

Penetapan kadar alfa tokoferol asetat Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar alfa tokoferol* dengan mengganti alfa tokoferol dengan alfa tokoferol asetat dan *Alfa Tokoferol BPFI* dengan *Alfa Tokoferol Asetat BPFI*.

Penetapan kadar alfa tokoferol asam suksinat Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar alfa tokoferol* dengan mengganti alfa tokoferol asam suksinat dan *Alfa Tokoferol BPFI* dengan *Alfa Tokoferol Asam Suksinat BPFI*. Kromatogram yang diperoleh pada penetapan kadar menunjukkan waktu retensi relatif lebih kurang 0,53 untuk alfa tokoferol, 0,62 untuk alfa tokoferol asetat, 0,54 untuk alfa tokoferol asam suksinat dan 1,0 untuk heksadesil heksadekanoat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Bentuk *d*-atau *dl*-alfa tokoferol dilindungi dengan gas inert.

Penandaan Pada etiket tertera bentuk kimia *d*- atau *dl*-. Aktivitas vitamin E dapat dinyatakan sebagai jumlah eqivalen *d-alfa* tokoferol dalam mg per g berdasarkan hubungan unit dan bobot.

ALOKSIPRIN
Aloxiprin

Aloksiprin [9014-67-9]

Aloksiprin mengandung tidak kurang dari 7,5% dan tidak lebih dari 8,5% aluminium (Al) dan tidak kurang dari 79,0% dan tidak lebih dari 87,4% salisilat total, dihitung sebagai asam o-asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, masing-masing dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk halus; putih atau agak merah muda.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter.

Baku pembanding *Asam Salisilat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Didihkan 1 g zat dengan 20 mL *asam hidroklorida 2 N,* dinginkan, saring dan simpan filtrat. Larutkan residu yang diperoleh dalam 10 mL *natrium hidroksida 0,1 N* dan netralkan dengan *asam asetat 1 N*. Pada 1 mL larutan menunjukkan reaksi *Salisilat* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Filtrat pada *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Aluminium* sebagai berikut:

Pereaksi tioasetamida Pada 0,2 mL *tioasetamida LP* tambahkan 1 mL campuran 15 mL *natrium hidroksida P* 8,5%, 5 mL air dan 20 mL *gliserol P* 85%, panaskan dalam tangas air selama 20 detik, dinginkan dan gunakan segera.

Prosedur Pada filtrat tambahkan 0,5 mL *asam hidroklorida P* 7,3% dan 0,5 mL *Pereaksi tioasetamida*: terbentuk endapan putih gelatinous yang akan larut dengan penambahan *natrium hidroksida P* 8,5%. Tambahkan *amonium klorida P* 10,7%: endapan putih gelatinous terbentuk kembali.

Logam berat <371> *Metode IV* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat dan 2 mL *Larutan baku timbal (10 bpj).*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 5,25 mmHg, menggunakan 1 g zat.

Salisilat terikat Tidak lebih dari 9,5% dihitung sebagai asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dibandingkan terhadap asam o-asetilsalisilat yang ditetapkan dengan cara

sebagai berikut: pada 100 mg zat, masukkan ke dalam corong pisah yang sesuai, tambahkan 40 mL larutan *natrium florida P* 0,5% dalam *asam hidroklorida 0,1 N*, kocok selama 5 menit. Diamkan 10 menit sambil sering dikocok. Ekstraksi enam kali tiap kali dengan 20 mL *diklorometan P*, saring kumpulan ekstrak diklorometan melalui *natriumsulfat anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, bilas *natrium sulfat anhidrat P* dengan 30 mL *diklorometan P* dan encerkan bilasan dengan *diklorometan P* sampai tanda. Pipet 20 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *diklorometan P* sampai tanda. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 308 nm. Hitung jumlah, $C_7H_6O_3$, dengan serapan jenis (1%, 1 cm) adalah 293.

Asam asetilsalisilat bebas Tidak lebih dari 0,5% di hitung terhadap salisilat total; lakukan penetapan sebagai berikut: Pada sejumlah zat yang setara dengan 1,0 g salisilat total, tambahkan 50 mL *eter P* kering, kocok selama 30 menit. Saring dengan cepat melalui kertas saring lipat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, bilas kertas saring beberapa kali dengan *eter P* kering, encerkan dengan *eter P* kering sampai tanda. Serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 278 nm tidak lebih dari 0,36.

Asam Salisilat Tidak lebih dari 0,15% dihitung terhadap salisilat total; serapan asam asetilsalisilat pada panjang gelombang serapan maksimum 308 nm tidak lebih dari 0,50.

Penetapan kadar Aluminium Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam krus silika yang telah ditara, panaskan perlahan-lahan sampai senyawa organik terurai dan pijarkan sampai bobot tetap pada suhu 1000º. Tiap g sisa pemijaran setara dengan 529,2 mg Al.

Penetapan kadar Salisilat total

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,05%. Pipet 4 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 4 mL *besi(III) klorida LP*, diamkan selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 50 mL larutan *natrium hidroksida 1 N*, didihkan perlahan-lahan sampai larut. Dinginkan, tambahkan 50 mL air, atur pH antara 2,40 dan 2,50 dengan *asam hidroklorida 1 N,* pindahkan ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 4 mL *besi(III) klorida LP*, diamkan selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda.

Blangko Pipet 4 mL *besi(III) klorida LP* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum 530 nm, menggunakan *Blangko.* Hitung salisilat total sebagai $C_9H_8O_4$.

Tiap 1 g asam salisilat
setara dengan 1,305 g $C_9H_8O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET ALOKSIPRIN
Aloxiprin Tablet

Tablet Aloksipirin mengandung salisilat total tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dihitung sebagai asam o-asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Salisilat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang 500 mg serbuk tablet, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P*, didihkan dan dinginkan, saring. Bilas residu dengan 20 mL air, kumpulkan filtrat dan hasil bilasan. Gunakan larutan yang diperoleh untuk pengujian sebagai berikut:

A. Aluminium

Pereaksi tioasetamida Pada 0,2 mL *tioasetamida LP* tambahkan 1 mL campuran 15 mL *natrium hidroksida P* 8,5%, 5 mL air dan 20 mL *gliserol P* 85%, panaskan dalam tangas air selama 20 detik, dinginkan dan gunakan segera.

Prosedur Pada filtrat tambahkan 0,5 mL *asam hidroklorida P* 7,3% dan 0,5 mL *Pereaksi tioasetamida*: terbentuk endapan putih gelatinous yang akan larut dengan penambahan *natrium hidroksida P* 8,5%. Tambahkan *amonium klorida P* 10,7%: endapan putih gelatinous terbentuk kembali.

B. Netralkan larutan dengan *natrium hidroksida 1 N*, larutan menunjukkan reaksi *Salisilat* Cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Salisilat bebas Tidak lebih dari 1,5%, dihitung terhadap *Salisilat total*. Penetapan dilakukan dengan cara sebagai berikut:

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,036%. Pipet 5 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 4,0 mL *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan *dapar asetat pH*

2,45 sampai tanda. Diamkan selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 600 mg *Salisilat total*, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 50 mL *eter P* kering, kocok selama 30 menit. Saring dengan cepat melalui kertas saring lipat, bilas kertas saring beberapa kali dengan *eter P* kering. Tambahkan pada kumpulan filtrat dan bilasan, 10 mL *natrium hidroksida 1 N*, goyangkan dan campur, uapkan eter di atas tangas air. Dinginkan, atur pH antara 2,40 dan 2,50 dengan *asam hidroklorida 1 N*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 4,0 mL *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan *dapar asetat pH* 2,45 sampai tanda. Biarkan selama 30 menit, bila perlu saring.

Blangko Pipet 4 mL *besi (III) klorida LP* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *dapar asetat pH* 2,45 sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum 530 nm: Serapan *Larutan uji* tidak boleh lebih besar dari serapan *Larutan baku.*

Salisilat terikat Tidak lebih dari 15,0%, dihitung sebagai asam salisilat, $C_7H_6O_3$, terhadap *Salisilat total*. Lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 150 mg *Salisilat total*, masukkan ke dalam corong pisah yang sesuai, tambahkan 40 mL larutan *natrium florida P* 0,5% dalam *asam hidroklorida 0,1 N*, kocok selama 5 menit. Diamkan 10 menit sambil sering dikocok. Ekstraksi enam kali tiap kali dengan 20 mL *kloroform P*, saring kumpulan ekstrak kloroform melalui *natrium sulfat anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, bilas *natrium sulfat anhidrat P* dengan 30 mL *kloroform P* dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 20 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 308 nm. Hitung jumlah asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dengan serapan jenis (1%, 1 cm) adalah 293.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 5 menit.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,05%. Pipet 4 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 35 mL *dapar asetat pH 2,45* dan 4,0 mL *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan selama 30 menit.

Larutan uji Timbang dan serbukkan 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 300 mg *Salisilat total*, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 50 mL *natrium hidroksida 1 N,* didihkan hati-hati selama 15 menit, sambil sesekali digoyang. Dinginkan, atur pH antara 2,40 dan 2,50 dengan penambahan *asam hidroklorida 1 N*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Saring sebagian suspensi; pipet 5 mL filtrat ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 35 mL *dapar asetat pH* 2,45 dan 4,0 mL *besi (III) klorida LP*, encerkan dengan air sampai tanda. Diamkam selama 30 menit.

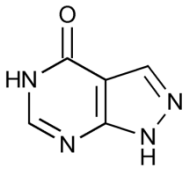
Blangko Pipet 4 mL *besi (III) klorida LP* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *dapar asetat pH* 2,45 sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum 530 nm, menggunakan *Blangko.* Hitung salisilat total sebagai $C_9H_8O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan.

Tiap 1 g asam salisilat
setara dengan 1,305 g $C_9H_8O_4$

Penandaan Pada etiket tertera kandungan senyawa aloksiprin dan kesetaraan jumlah salisilat dihitung sebagai asam o-asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$.

ALOPURINOL
Allopurinol



1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ol [315-30-0]
$C_5H_4N_4O$ BM 136,11

Alopurinol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_5H_4N_4O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk halus putih hingga hampir putih; berbau lemah.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam larutan kalium hidroksida dan dalam natrium hidroksida; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Alopurinol BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 5 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat; *Senyawa Sejenis A Alopurinol BPFI; Senyawa Sejenis B Alopurinol BPFI; Senyawa Sejenis C Alopurinol BPFI; Senyawa Sejenis D Alopurinol BPFI; Senyawa Sejenis E Alopurinol BPFI.*

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Alopurinol BPFI.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 5 jam.

Hidrazin Tidak lebih dari 10 bpj. *[Catatan Dalam kondisi berikut, hidrazin dalam zat uji akan bereaksi dengan benzaldehid membentuk benzalazin.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan natrium hidroksida 2 N Timbang lebih kurang 8,5 g *natrium hidroksida P*, larutkan dalam 100 mL air.

Pengencer Campuran *Larutan natrium hidroksida 2 N-metanol P* (1:1).

Larutan benzaldehid Buat larutan *benzaldehid P* 40 mg per mL dalam *Pengencer*. Buat segera sebelum digunakan.

Larutan hidrazin Timbang saksama lebih kurang 10 mg *hidrazin sulfat P* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dengan *Pengencer*, sonikasi selama 2 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Encerkan larutan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,0 µg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan hidrazin* masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 4 mL *Larutan benzaldehid*, campur dan diamkan selama 2,5 jam pada suhu ruang. Tambahkan 5,0 mL *heksan P* dan kocok selama 1 menit. Diamkan hingga lapisan terpisah dan gunakan lapisan atas (heksan).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu yang sesuai dan larutkan dengan 5,0 mL *Pengencer*. Tambahkan 4 mL *Larutan benzaldehid*, campur dan diamkan selama 2,5 jam pada suhu ruang. Tambahkan 5,0 mL *heksan P* dan kocok selama 1 menit. Biarkan hingga lapisan terpisah dan gunakan lapisan atas (heksan).

Blangko Buat campuran 5,0 mL *Pengencer* dan 4 mL *Larutan benzaldehid*, diamkan selama 2,5 jam pada suhu ruang. Tambahkan 5,0 mL *heksan P* dan kocok selama 1 menit. Diamkan hingga lapisan terpisah dan gunakan lapisan atas (heksan).

Fase gerak Campuran *heksan P -isopropil alkohol P* (95:5). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 310 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara benzaldehid dan benzalazin tidak kurang dari 2,0; waktu retensi relatif benzaldehid dan benzalazin berturut-turut adalah 1,0 dan 0,8; simpangan baku relatif untuk puncak benzalazin pada penyuntikan ulang tidak lebih besar dari 15,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak benzaldehid dan ukur semua respons puncak. Hitung jumlah dalam bpj hidrazin dalam zat menggunakan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_T}\right)\left(\frac{32{,}05}{130{,}12}\right)\times 1000$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak benzalazin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar dalam µg per mL hidrazin sulfat dalam *Larutan hidrazin*; C_T adalah kadar dalam mg per mL alopurinol dalam *Larutan uji*; *32,05* dan *130,12* berturut-turut adalah bobot molekul hidrazin dan hidrazin sulfat; *1000* adalah koefisien konversi dari µg per mL ke bpj.

Cemaran organik *[Catatan Simpan dan masukkan Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, dan Larutan uji pada suhu 8°, menggunakan autosampler berpendingin.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan lebih kurang 1,25 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Campuran *Larutan A–Larutan B* (90:10).

Larutan baku persediaan Timbang saksama masing-masing lebih kurang 5 mg *Alopurinol BPFI*, *Senyawa Sejenis A Alopurinol BPFI, Senyawa Sejenis B Alopurinol BPFI, Senyawa Sejenis C Alopurinol BPFI, Senyawa Sejenis D Alopurinol BPFI*, dan *Senyawa Sejenis E Alopurinol BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur100-mL. Tambahkan 2,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, segera sonikasi dengan digoyang selama tidak lebih dari 1 menit hingga larut, tambahkan 80 mL *Pengencer,* lanjutkan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. *[Catatan Larutan stabil selama 48 jam jika disimpan pada suhu 8°.]*

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar alopurinol lebih kurang 0,5 µg per mL dan masing-masing senyawa sejenis lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N* untuk melarutkan, segera sonikasi sambil digoyang selama tidak lebih dari 1 menit, tambahkan 80 mL *Pengencer* dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-30	90→70	10→30	gradien linier
30-35	70	30	isokratik
35-36	70→90	30→10	gradien linier
36-46	90	10	kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B alopurinol dan senyawa sejenis C alopurinol tidak kurang dari 0,8 dan faktor ikutan untuk puncak alopurinol tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_s adalah kadar masing-masing cemaran dalam mg per ml *Larutan baku*; C_u adalah kadar alopurinol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. *[Catatan Untuk cemaran yang tidak diketahui, r_S adalah respon puncak alopurinol dalam Larutan baku.]* Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis A Alopurinol	0,62	0,2
Senyawa Sejenis C Alopurinol	0,79	0,2
Senyawa Sejenis B Alopurinol	0,81	0,2
Alopurinol	1,0	-
Senyawa Sejenis D Alopurinol	4,4	0,2
Senyawa Sejenis E Alopurinol	4,8	0,2
Etil-(E/Z)-3-(2-karbetoksi-2-sianoetenil)amino-1H-pirazol-4-karboksilat	6,5	0,2
Cemaran lain	-	0,1
Total Cemaran	-	1,0

Penetapan kadar *[Catatan Simpan dan masukkan Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji pada suhu 8°, menggunakan autosampler berpendingin.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan lebih kurang 1,25 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Alopurinol BPFI, Senyawa Sejenis B Alopurinol BPFI, Senyawa Sejenis C Alopurinol BPFI,* masukkan ke dalam tiga labu tentukur terpisah yang sesuai, larutkan dengan sejumlah kecil *natrium hidroksida 0,1 N* dan segera encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-maisng 0,05 mg per mL. Pipet 1 mL masing-masing ketiga larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL yang sama, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Alopurinol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan sejumlah kecil *natrium hidroksida 0,1 N* dan encerkan segera dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Encerkan larutan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar alopurinol lebih kurang 0,08 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 5,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan segera dengan *Fase gerak* sampai tanda dan kocok. Encerkan larutan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar zat lebih kurang 0,08 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*.Laju alir lebih kurang 1,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B alopurinol dan senyawa sejenis C alopurinol tidak kurang dari 1,1 dan antara senyawa sejenis C alopurinol dan alopurinol tidak kurang dari 6,0 *[Catatan Untuk tujuan identifikasi, waktu retensi relatif senyawa sejenis B alopurinol, senyawa sejenis C alopurinol dan alopurinol berturut-turut 0,7, 0,8*

dan 1,0.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih besar dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase alopurinol, $C_5H_4N_4O$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar alopurinol dalam mg per mL *Larutan baku* dan *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, dalam suhu ruang.

TABLET ALOPURINOL
Allopurinol Tablets

Tablet Alopurinol mengandung Alopurinol, $C_5H_4N_4O$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Alopurinol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 50 mg alopurinol, triturasi dengan 10 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, saring. Asamkan filtrat dengan *asam asetat 1 N*, diamkan 10 - 15 menit agar terjadi cukup pengendapan, kumpulkan endapan. Bilas endapan dengan 3 mL *etanol mutlak P* sedikit demi sedikit dan terakhir dengan 4 mL *eter P.* Biarkan kering di udara selama 15 menit, keringkan pada suhu 105° selama 3 jam. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Alopurinol BPFI.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 45 menit

Larutan baku persediaan Timbang saksama 40 mg *Alopurinol BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan 10 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, sonikasi selama 2 menit, kocok dengan pengocok mekanik selama lebih kurang 10 menit, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar mendekati kadar *Larutan uji.*

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah ,$C_5H_4N_4O$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_5H_4N_4O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>. [Catatan Tidak boleh ada sisa fase gerak dalam kolom selama semalam. Sesudah digunakan bilas kolom dengan aliran air selama 20 menit, kemudian dilanjutkan dengan metanol P selama 20 menit.]*

Fase gerak Buat larutan *amonium fosfat monobasa 0,05 M*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan lebih kurang 50 mg *hipoksantin P* dalam 10 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, kocok dengan pengocok mekanik selama 10 menit, hingga larut. Encerkan dengan air hingga 50 mL. Larutan dibuat segar.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Alopurinol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahan 10 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, kocok dengan pengocok mekanik selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 4 mL larutan ini dan 2 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan dibuat segar.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 50 mg alopurinol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, kocok dengan pengocok mekanik selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Penetapan selanjutnya tidak boleh ditunda.]* Saring, buang 10 mL filtrat pertama. Pipet 4 mL larutan ini dan 2 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam

kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif dari hipoksantin 0,6 dan alopurinol 1,0; resolusi, *R*, antara puncak zat uji dan baku internal tidak kurang dari 5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

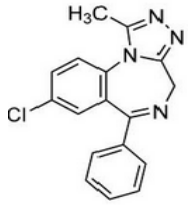
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg alopurinol, $C_5H_4N_4O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2{,}5C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Alopurinol BPFI* dalam µg per mL *Larutan Baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ALPRAZOLAM
Alprazolam



8-Kloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-α] [1,4]benzodiazepina [28981-97-7]
$C_{17}H_{13}ClN_4$ BM 308,76

Alprazolam mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{17}H_{13}ClN_4$.
[Perhatian hindari terhirupnya partikel Alprazolam dan pemaparan pada kulit].

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih, melebur pada suhu lebih kurang 225º.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam etil asetat; agak sukar larut dalam aseton; larut dalam etanol; mudah larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Alprazolam BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat; *Senyawa Sejenis A Alprazolam BPFI*; *2-Amino-5-Klorobenzofenon BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Alprazolam BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan Kadar.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

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

Pengencer, Dapar dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Alprazolam BPFI, Senyawa Sejenis A Alprazolam BPFI* dan *2-Amino-5-Klorobenzofenon BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Alprazolam BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,25 µg per mL. *[Catatan Larutan stabil selama 48 jam jika disimpan dalam wadah tertutup pada suhu ruang.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL, dan sonikasi selama 1 menit. *[Catatan Larutan stabil selama 24 jam jika disimpan dalam wadah tertutup pada suhu ruang.]*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A alprazolam dan alprazolam tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak alprazolam dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Alprazolam BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar alprazolam dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A alprazolam	0,8	0,76	0,15
Alprazolam	1,0	1,0	-
2-amino-5-klorobenzofenon	4,0	1,0	0,15
Cemaran lain	-	1,0	0,10
Total Cemaran	-	-	1,0

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

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Dapar Timbang 1,4 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 1000 mL air.

Fase gerak Campuran *asetonitril P* - *Dapar* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Alprazolam BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL. *[Catatan Larutan stabil selama 48 jam jika disimpan dalam wadah tertutup pada suhu ruang.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL, dan sonikasi selama 1 menit. *[Catatan Larutan stabil selama 48 jam jika disimpan dalam wadah tertutup pada suhu ruang.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 231 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase alprazolam, $C_{17}H_{13}ClN_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Alprazolam BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar alprazolam dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

TABLET ALPRAZOLAM
Alprazolam Tablets

Tablet Alprazolam mengandung alprazolam, $C_{17}H_{13}ClN_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Alprazolam BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Larutkan sejumlah serbuk halus tablet, setara dengan lebih kurang 15 mg alprazolam dalam 10 mL larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 100). Tambahkan 15 mL *kloroform P* kocok kuat selama 30 menit, sentrifus, buang lapisan air, pindahkan lapisan kloroform dalam wadah yang bersih. Tambahkan lebih kurang 200 mg *kalium bromida P.* Uapkan kloroform dari campuran ini hingga kering, keringkan dalam hampa udara pada suhu 60º selama 24 jam. Gerus hingga menjadi serbuk halus: taburkan 20 mg serbuk ini diantara lapisan 100 mg kalium bromida kering dan cetak: spektrum serapan inframerah yang diperoleh dengan cara tersebut menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Alprazolam BPFI* yang diperlakukan sama.

Disolusi <1231> *[Catatan Prosedur untuk gabungan sampel.]*

Dapar persediaan Larutkan 80 g *kalium fosfat monobasa P* dan 20 g *kalium fosfat dibasa P* dalam air, encerkan dengan air hingga 1000 mL. Atur pH hingga 6,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P* atau larutan *kalium hidroksida P* (45 dalam 100).

Dapar Encerkan 1 bagian *Dapar persediaan* dalam 10 bagian air; atur pH hingga pH 6,0 ± 0,1.

Media disolusi : 500 mL *Dapar*.

Alat tipe 1 : 100 rpm.

Waktu : 30 menit

Lakukan penetapan persentase alprazolam, $C_{17}H_{13}ClN_4$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P-tetrahidrofuran P* (60:35:5), saring dan awaudarakan.

Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Alprazolam BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan baku Masukkan 50 mL *Dapar persediaan* dan 250 mL air ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan 5,0 mL *Larutan baku persediaan* untuk setiap 0,25 mg alprazolam yang terkandung dalam tablet yang diuji. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Gunakan alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: jumlah lempeng teoritis tidak kurang dari 500. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase alprazolam, $C_{17}H_{13}ClN_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{17}H_{13}ClN_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.
Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatogafi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah triazolam, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,032 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu, tambahkan lebih kurang 0,4 mL air langsung pada tablet, biarkan selama 2 menit, goyangkan labu hingga tablet terdispersi. Untuk setiap kandungan 0,25 mg alprazolam dalam tablet, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*. Kocok dan sentrifus bila perlu.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Alprazolam BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase alprazolam, $C_{17}H_{13}ClN_4$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) \times C \times V \times \left(\frac{100}{L}\right)$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara alprazolam dan baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Alprazolam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*: *V* adalah volume dalam mL *Larutan baku internal* yang ditambahkan; *L* adalah jumlah alprazolam dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P - kloroform P - n-butanol P - asam asetat glasial P* - air (850 : 80 : 50 : 0,5 : 20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah triazolam, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Alprazolam BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan air sebanyak 1% volume labu. Tambahkan *Larutan baku internal* sebanyak 10% volume labu. Kocok kuat selama 10 menit dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Larutan mengandung alprazolam dengan kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L3.* Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak triazolam dan alprazolam tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase alprazolam, $C_{17}H_{13}ClN_4$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara alprazolam dan baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Alprazolam BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; C_U*

adalah kadar alprazolam dalam µg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya dan simpan pada suhu ruang terkendali.

SUSPENSI ORAL ALUMINA DAN MAGNESIA
Alumina and Magnesia Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina dan Magnesia mengandung aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ dan magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung perisa dan antimikroba yang sesuai.

Identifikasi

A. Pada larutan yang mengandung 5 g zat uji dalam 10 mL *asam hidroklorida 3 N*, tambahkan 5 tetes *merah metil LP*. Panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua. Lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Bilas endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* dengan larutan panas *amonium klorida* 20 mg per mL. Larutkan endapan dalam *asam hidroklorida P*: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Batas mikroba <51>Angka lempeng total tidak lebih dari 100 unit koloni per mL. Uji *Escherichia coli* memberikan hasil negatif.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung dengan rumus:

$$0{,}55(0{,}0385A) + 0{,}8(0{,}0343M)$$

0,0385 dan 0,0343 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis $Al(OH)_3$ dan $Mg(OH)_2$ dalam mEq; *A* dan *M* berturut-turut adalah jumlah $Al(OH)_3$ dan $Mg(OH)_2$ dalam mg, yang dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

pH <1071> Antara 7,3 dan 8,5.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,14%; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g zat dalam sedikit mungkin volume *asam nitrat P* yang dibutuhkan, tambahkan 1 mL asam berlebih, kemudian tambahkan air hingga 100 mL dan saring: 10 mL filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 1,0 mL *asam hidroklorida 0,02 N.*

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g suspensi dalam 5 mL *asam hidroklorida 3 N* dengan pemanasan perlahan. Dinginkan, tambahkan air hingga 250 mL, saring: 20 mL filtrat menunjukkan sulfat tidak lebih dari 0,4 mL *asam sulfat 0,02 N*.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Arsen* dan *Logam berat* seperti tertera pada *Gel Aluminium Hidroksida*.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Kocok suspensi oral dalam kemasan asli, ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 1200 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 20 mL air, aduk dan tambahkan secara perlahan 10 mL *asam hidroklorida P*. Jika perlu panaskan secara perlahan hingga larut, dinginkan dan saring, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Bilas penyaring dengan air, masukkan ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL, tambahkan 20,0 mL air, sambil terus diaduk, tambahkan 25,0 mL *Titran dinatrium edetat* dan 20 mL *dapar asam asetat-amonium asetat LP.* Panaskan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 mL *etanol P* dan 2 mL *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida.*

Larutan hitam eriokrom Larutkan 200 mg *hitam eriokrom T P* dalam campuran 15 mL *trietanolamina P* dan 5 mL *etanol mutlak P*, campur.

Prosedur Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 40 mg magnesium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 400 mL, tambahkan 200 mL air dan 20 mL *trietanolamina P*, aduk. Tambahkan 10 mL *dapar amonia-amonium klorida LP* dan 3 tetes *Larutan hitam eriokrom T*, dinginkan larutan dalam tangas es hingga suhu 3°-4°, angkat. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 2,916 mg $Mg(OH)_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar aluminium hidroksida setara dengan jumlah gel aluminium hidroksida kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$.

TABLET ALUMINA DAN MAGNESIA
Alumina and Magnesia Tablets

Tablet Alumina dan Magnesia mengandung aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ dan magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Pada 700 mg tablet yang diserbuk haluskan tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 3 N* dan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B.Bilas endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* dengan larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas, larutkan endapan dalam *asam hidroklorida P*: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 10 menit. Gunakan *cairan lambung buatan LP*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk Alumina dan Magnesia.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung berdasarkan rumus:

$$0{,}55(0{,}0385A) + 0{,}8(0{,}0343M)$$

0,0385 dan 0,0343 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis $Al(OH)_3$ dan $Mg(OH)_2$ dalam mEq; *A* dan *M* berturut-turut adalah jumlah $Al(OH)_3$ dan $Mg(OH)_2$ dalam zat uji dalam mg yang dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang tablet setara dengan lebih kurang 1200 mg dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 150 mL, tambahkan 20 mL air, aduk dan tambahkan secara perlahan 30 mL *asam hidroklorida 3 N*. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia.* Dimulai dari "Jika perlu panaskan secara perlahan".

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia.*

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida.*

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Tablet dibuat dengan menggunakan Aluminium Hidroksida Gel Kering, yang dapat dicantumkan untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg $Al(OH)_3$.

SUSPENSI ORAL ALUMINA DAN MAGNESIA KARBONAT
Alumina and Magnesia Carbonate Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina dan Magnesia Karbonat mengandung aluminium hidroksida $Al(OH)_3$ dan magnesium karbonat $MgCO_3$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 1 g ke dalam labu yang dilengkapi dengan sumbat dan pipa kaca, ujungnya dicelupkan ke dalam tabung reaksi yang berisi *kalsium hidroksida LP*. Tambahkan 5 mL *asam hidroklorida 3 N* ke dalam labu dan tutup segera: akan terbentuk gas dalam labu dan akan terbentuk endapan dalam tabung reaksi.

B. Pada larutan 5 g dalam 10 *mL asam hidroklorida 3 N,* tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Bilas endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* dengan larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas, larutkan endapan dalam *asam hidroklorida P*:

larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Batas mikroba <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per mL. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli, Salmonella species, Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa.*

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung dengan rumus:

$$0{,}55(0{,}0385A) + 0{,}8(0{,}024M)$$

0,0385 dan *0,024* berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis $Al(OH)_3$dan $MgCO_3$ dalam mEq; *A* dan *M* berturut-turut adalah jumlah $Al(OH)_3$ dan $MgCO_3$ dalam mg, yang dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

pH <1071> Antara 7,5 dan 9,5.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Larutan kalium klorida Buat larutan yang mengandung 4,5 g kalium klorida per 100 mL.

Larutan persediaan aluminium Timbang saksama 1 g logam aluminium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 50 mL *asam hidroklorida 6 N,* kocok hingga aluminium dan asam bereaksi, biarkan reaksi hingga aluminium larut sempurna, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-mL yang terpisah dan masing-masing berisi 10 mL *Larutan kalium klorida,* tambahkan berturut-turut 9,0, 10,0 dan 11,0 mL *Larutan persediaan aluminium,* encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini berturut-turut mengandung aluminium 90, 100 dan 110 µg per mL.

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, ukur saksama sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 75 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 25 mL *asam hidroklorida 6 N,* panaskan di atas tangas uap selama 30 menit dengan sesekali diaduk. Biarkan dingin, masukkan dengan bantuan air ke dalam labu tentukur 250-mL yang berisi 25 mL *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda, saring.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi aluminium 309,3 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu *"hollow cathode"* aluminium dan nyala asetilen- nitrogen oksida, gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{78{,}00}{26{,}98}\right)(0{,}25)\left(\frac{A_U}{R_S}\right)$$

78,00 adalah bobot molekul aluminium hidroksida dan *26,98* adalah bobot atom aluminium; A_U adalah serapan *Larutan uji;* R_S adalah rata-rata tiga perbandingan serapan *Larutan baku* terhadap masing-masing kadarnya, dalam µg aluminium per mL.

Penetapan kadar magnesium karbonat

Larutan lantanum klorida Buat larutan lantanum klorida dalam air yang mengandung 5 mg per mL.

Larutan persediaan magnesium Timbang saksama 1 g logam magnesium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi 50 mL air, tambahkan secara perlahan 10 mL *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 10,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-mL terpisah yang masing-masing berisi 10 mL *Larutan lantanum klorida,* tambahkan berturut-turut 1,70 dan 1,80 mL *Larutan persediaan magnesium,* encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini berturut-turut mengandung magnesium lebih kurang 1,70 dan 1,80 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar aluminium hidroksida*, encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 6 µg magnesium karbonat per mL.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara bersamaan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi magnesium 285,2 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu *"hollow cathode"* aluminium dan nyala asetilena-udara, gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mgmagnesium karbonat, $MgCO_3$, dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{84{,}31}{24{,}31}\right)\left(\frac{V}{1000}\right)\left(\frac{A_U}{R_S}\right)$$

84,31 adalah bobot molekul magnesium karbonat; *24,31* adalah bobot atom magnesium dan *V* adalah volume pengenceran *Larutan uji;* A_U adalah serapan *Larutan uji;* R_S adalah rata-rata perbandingan serapan *Larutan baku* terhadap masing-masing kadarnya dalam µg magnesium per mL.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

TABLET ALUMINA DAN MAGNESIUM KARBONAT
Alumina and Magnesium Carbonate Tablets

Tablet Alumina dan Magnesium Karbonat mengandung aluminium hidroksida $Al(OH)_3$ dan magnesium karbonat $MgCO_3$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 1 g serbuk tablet ke dalam labu yang dilengkapi dengan sumbat dan pipa kaca, ujung pipa dicelupkan ke dalam tabung reaksi yang berisi *kalsium hidroksida LP*. Tambahkan 5 mL *asam hidroklorida 3 N* ke dalam labu dan tutup segera: akan terbentuk gas dalam labu dan terbentuk endapan dalam tabung reaksi.

B. Pada 7 g serbuk tablet, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 3 N* mL dan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Bilas endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* dengan larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas, larutkan endapan dalam *asam hidroklorida P*: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 10 menit. Gunakan *cairan lambung buatan LP* sebagai pengganti air.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk aluminium hidroksida dan magnesium karbonat.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Larutan kalium klorida Buat larutan yang mengandung 38,1 g *kalium klorida P* per 1000 mL.

Cairan pencerna Buat campuran 5 mL *asam hidroklorida P*, 10 mL *asam nitrat P* dan 10 mL air, gunakan segera setelah pembuatan.

Larutan persediaan aluminium Timbang saksama lebih kurang 1 g logam aluminium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 50 mL *asam hidroklorida 6 N*, kocok hingga aluminium dan asam bereaksi, biarkan reaksi hingga aluminium larut sempurna, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-mL terpisah masukkan berturut-turut 3,0; 4,0; 5,0 mL *Larutan persediaan aluminium*. Pada masing-masing labu tambahkan 10 mL *Larutan kalium klorida* dan 7,5 mL *Cairan pencerna*, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar aluminium larutan baku berturut-turut lebih kurang 30,0; 40,0 dan 50,0 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 30 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 25 mL *Cairan pencerna*, dan panaskan diatas tangas air selama 30 menit atau pada lempeng panas hingga volume berkurang setengah. Dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda, dan kocok. Saring, buang 20 mL filtrat pertama. Pipet 15 mL filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan kalium klorida,* encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Simpan sebagian filtrat untuk digunakan dalam Penetapan kadar magnesium karbonat.]*

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi aluminium 309,3 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "*hollow cathode"* aluminium dan nyala asetilen-nitrogen oksida, gunakan air sebagai blangko. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* terhadap kadar Al dalam µg per mL dan buat garis regresi. Dari kurva kalibrasi yang diperoleh, tetapkan kadar aluminium, C dalam µg per mL tiap mL *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{78{,}00}{26{,}98}\right)\times\left(\frac{C}{3}\right)$$

78,00 adalah bobot molekul aluminium hidroksida dan *26,98* adalah bobot atom aluminium.

Penetapan kadar magnesium karbonat

Larutan lantanum klorida Timbang 17,6 g *lantanum klorida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 500 mL air dan secara hati-hati tambahkan 50 mL *asam hidroklorida P*. Campur dan diamkan sampai dingin. Encerkan dengan air sampai tanda.

Cairan pencerna Buat campuran 5 mL *asam hidroklorida P*, 10 mL *asam nitrit P* dan 10 mL air, gunakan segera setelah pembuatan.

Larutan persediaan magnesium Timbang saksama lebih kurang 1,0 g logam magnesium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi 50 mL air, tambahkan secara perlahan 10 mL *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 mL

larutan ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-mL terpisah masukkan berturut-turut 4,0; 6,0; 8,0 mL *Larutan persediaan magnesium.* Pada masing-masing labu tambahkan 10 mL *Larutan lantanum klorida* dan 0,5 mL *Cairan pencerna*, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar magnesium larutan baku berturut-turut lebih kurang 0,40; 0,60 dan 0,80 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar aluminium hidroksida*, setara lebih kurang 0,4 mg magnesium karbonat, masukan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 20 mL *Larutan lantanum klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara berturut-turut serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi magnesium 285,2 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "*hollow cathode"* magnesium dan nyala asetilen-udara, gunakan air sebagai blangko. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* terhadap kadar Mg dalam µg per mL dan buat garis regresi. Dari kurva kalibrasi yang diperoleh, tetapkan kadar magnesium, C dalam µg per mL tiap mL *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg, magnesium karbonat, ($MgCO_3$), dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{84{,}31}{24{,}31}\right)\times\left(\frac{20C}{V}\right)$$

84,31 adalah bobot molekul magnesium karbonat; *24,31* adalah bobot atom magnesium; *V* adalah volume dalam mL *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI ORAL ALUMINA DAN MAGNESIUM TRISILIKAT
Alumina and Magnesium Trisilicate Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat mengandung aluminium hidroksida $Al(OH)_3$ dan magnesium trisilikat, $Mg_2Si_3O_8$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Pada campuran 5 mL dalam 10 mL *asam hidroklorida 3 N,* tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Bilas padatan pada kertas saring yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* dengan larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 3 N*, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Masukkan kertas saring dan isinya yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* ke cawan platina kecil, pijarkan, dinginkan dalam desikator dan timbang. Basahkan residu dengan air, tambahkan 6 mL *asam fluorida P.* Uapkan hingga kering, pijarkan selama 5 menit, dinginkan dalam desikator, timbang: hilangnya bobot yang tidak lebih dari 10% bobot residu pada pemijaran awal menunjukkan adanya SiO_2.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq.

pH <1071> Antara 7,5 dan 8,5.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral, timbang saksama lebih kurang 10 g suspensi oral, masukkan ke dalam gelas piala yang telah ditara. Tambahkan 50 mL air dan 10 mL *asam hidroklorida P,* digesti pada tangas uap selama 1 jam. Dinginkan dan saring ke dalam labu tentukur 200-mL. Bilas kertas saring dengan air, masukkan ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 20 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL, tambahkan 20 mL air, sambil terus diaduk tambahkan 25,0 mL *Titran dinatrium edetat* dan 20 mL *dapar asam asetat-amonium asetat LP,* panaskan larutan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 mL *etanol P* dan 2 mL *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna larutan berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$

Penetapan kadar magnesium trisilikat

Larutan kalium klorida Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida.*

Larutan hitam eriokrom T Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia*.

Prosedur Pipet 20 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 400 mL, tambahkan 180 mL air dan 20 mL *trietanolamina P*, aduk. Tambahkan 10 mL *dapar amonia-amonium klorida LP* dan 3 tetes

Larutan hitam eriokrom T, dinginkan larutan dalam tangas es hingga suhu 3°- 4°, angkat. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 6,521 mg $Mg_2Si_3O_8$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ALUMINA DAN MAGNESIUM TRISILIKAT
Alumina and Magnesium Trisilicate Tablets

Tablet Alumina dan Magnesium Trisilikat mengandung aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, dan magnesium trisilikat, $Mg_2Si_3O_8$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Lakukan uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat*.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 10 menit. Gunakan *cairan lambung buatan LP*. *[Catatan Tablet yang harus dikunyah terlebih dahulu sebelum ditelan, dibebaskan dari persyaratan ini].*

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk Aluminium Hidroksida dan Magnesium Trisilikat.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 20 mL air, aduk dan tambahkan secara perlahan 40 mL *asam hidroklorida 3 N.* Jika perlu panaskan perlahan hingga larut, dinginkan dan masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Bilas gelas piala dengan air, masukkan ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL, tambahkan 20 mL air, sambil terus diaduk tambahkan 25,0 mL *titran dinatrium edetat 0,05 M* dan 20 mL *dapar asam asetat-amonium asetat LP,* panaskan larutan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 mL *etanol P* dan 2 mL *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna larutan berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$

Penetapan kadar magnesium trisilikat

Larutan kalium klorida Buat larutan dalam air yang mengandung 5 g kalium klorida per 100 mL.

Larutan persediaan magnesium Masukkan 1000 mg logam magnesium ke dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi 50 mL air, tambahkan secara perlahan 10 mL *asam hidroklorida P,* encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-mL yang terpisah, tambahkan berturut-turut 16,0; 18,0 dan 20,0 mL *Larutan persediaan magnesium.* Pada masing-masing labu tambahkan 2,0 mL *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini berturut-turut mengandung magnesium lebih kurang 1,6; 1,8 dan 2,0 µg per mL. *[Catatan Larutan dibuat pada saat akan digunakan].*

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg magnesium trisilikat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL *asam sulfat 18 N*. Panaskan di atas tangas uap selama 30 menit dengan sesekali diaduk. Biarkan dingin, encerkan dengan air sampai tanda. Saring, buang 20 mL filtrat pertama. Masukkan 20,0 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL kedua, tambahkan 2,0 mL *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi magnesium 285,2 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "*hollow cathode"* magnesium dan nyala asetilena-nitrogen oksida, gunakan air sebagai blangko. Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar magnesium dalam µg per mL, buat garis lurus dari 3 titik. Dari grafik yang diperoleh, tetapkan kadar magnesium, C dalam µg per mL *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg, magnesium trisilikat, $Mg_2Si_3O_8$, yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}5C\left(\frac{260{,}86}{48{,}62}\right)$$

260,86 adalah bobot molekul magnesium trisilikat anhidrat; *48,62* adalah dua kalinya bobot atom magnesium.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$.

SUSPENSI ORAL ALUMINA, MAGNESIA DAN KALSIUM KARBONAT
Alumina, Magnesia and Calcium Carbonate Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat mengandung aluminium hidroksida $Al(OH)_3$; magnesium hidroksida $Mg(OH)_2$ dan kalsium karbonat $CaCO_3$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Pada 5 g suspensi oral, tambahkan 25 mL *asam sulfat 2 N*, aduk dan biarkan selama 5 menit. Tambahkan 25 mL *etanol P*, aduk, masukkan dalam tangas es selama 30 menit. Saring dalam keadaan dingin, simpan filtrat untuk uji *Identifikasi B*. Bilas endapan dengan 50 mL *asam sulfat 0,75 N*, buang bilasan: larutkan endapan yang diperoleh dalam *asam hidroklorida 3 N,* saring, filtrat menunjukkan reaksi *Kalsium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Pada filtrat yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pendidihan selama 2 menit, saring melalui kertas saring (simpan filtrat untuk uji *Identifikasi C*). Bilas endapan dengan 350 mL larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas, buang bilasan: larutkan endapan yang diperoleh dalam *asam hidroklorida 3 N,* menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Filtrat yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Batas mikroba <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per mL. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli.*

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung dengan rumus:

$$0{,}55(0{,}0385A) + 0{,}8(0{,}0343M) + 0{,}9(0{,}02C)$$

0,0385; *0,0343*; dan *0,02* berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$; magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ dan kalsium karbonat, $CaCO_3$ dalam mEq; *A,M* dan *C* berturut-turut adalah jumlah aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$; magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ dan kalsium karbonat, $CaCO_3$ dalam suspensi, dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

pH <1071> Antara 7,5 dan 8,5.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,14%; Lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g dalam 3 mL *asam nitrat P*, tambahkan air hingga 100 mL dan saring: 10 mL filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 1,0 mL *asam hidroklorida 0,02 N.*

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%; Lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g suspensi dalam 7 mL *asam hidroklorida 3 N* dengan pemanasan perlahan. Dinginkan, tambahkan air hingga 250 mL, saring: 20 mL filtrat menunjukkan sulfat tidak lebih dari 0,4 mL *asam sulfat 0,02 N*.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Arsen* dan *Logam berat* seperti tertera pada *Gel Aluminium Hidroksida.*

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, timbang saksama sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 600 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang telah ditara. Tambahkan 20 mL air, aduk dan tambahkan secara perlahan 40 mL *asam hidroklorida 3 N*. Jika perlu panaskan secara perlahan hingga larut, dinginkan dan masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Bilas gelas piala dengan air, tambahkan bilasan ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL, tambahkan 20 mL air, sambil terus diaduk, tambahkan 25,0 mL *titran dinatrium edetat 0,05 M LV* dan 20 mL *dapar asam asetat-amonium asetat LP,* panaskan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 mL *etanol P* dan 2 mL *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida.*

Larutan hitam eriokrom T Lakukan pembuatan seperti tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia*.

Prosedur Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 40 mg magnesium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 400 mL, tambahkan 200 mL air dan 20,0 mL *trietanolamina P*, aduk. Tambahkan 50 mL *dapar amonia-amonium klorida LP* dan 2 tetes *Larutan hitam eriokrom T* dinginkan larutan dalam tangas es hingga suhu 3°- 4°, angkat. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 2,916 mg $Mg(OH)_2$

Penetapan kadar kalsium karbonat

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida.*

Prosedur Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 50 mg kalsium karbonat, masukkan ke dalam gelas piala 500 mL, tambahkan 200 mL air dan 5 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2) dan 250 mg *biru hidroksi naftol P.* Aduk dengan pengaduk magnetik, titrasi segera dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga larutan berwarna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 5,004 mg $CaCO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

Penandaan Diberi etiket untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg $Al(OH)_3$.

TABLET KUNYAH ALUMINA, MAGNESIA DAN KALSIUM KARBONAT
Alumina, Magnesia and Calcium Carbonate Chewable Tablets

Tablet Kunyah Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat mengandung aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$; magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ dan kalsium karbonat, $CaCO_3$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Pada 3 g tablet yang diserbukhaluskan tambahkan 25 mL air dan 25 mL *asam sulfat 2 N,* aduk dan panaskan pada tangas uap selama 10 menit. Dinginkan dan tambahkan 50 mL *etanol P*, aduk: campuran yang diperoleh menunjukkan reaksi seperti tertera pada uji *Identifikasi A, B dan C* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat* dimulai dari uji *Identifikasi A* "Masukkan dalam tangas es selama 30 menit".

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 45 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk alumina, magnesia dan kalsium karbonat.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung dengan rumus:

$$0,55(0,0385A)+0,8(0,0343M)+0,9(0,02C)$$

0,0385; 0,0343 dan 0,02 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$; magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ dan kalsium karbonat, $CaCO_3$ dalam mEq; *A, M* dan *C* berturut-turut adalah jumlah aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$; magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ dan kalsium karbonat, $CaCO_3$ dalam serbuk tablet yang digunakan, dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 20 mL air, aduk dan tambahkan secara perlahan 40 mL *asam hidroklorida 3 N*. Panaskan hingga mendidih, dinginkan dan saring, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Bilas gelas piala dengan air, masukkan air bilasan ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Prosedur *Penetapan kadar aluminium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat.*

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan3,900 mg $Al(OH)_3$.

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Titran dinatrium edetat dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar aluminium hidroksida.*

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam

Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan2,916 mg $Mg(OH)_2$

Penetapan kadar kalsium karbonat

Titran dinatrium edetat dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada Penetapan Kadar *aluminium hidroksida.*

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Prosedur *Penetapan kadar kalsium karbonat* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat.*

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 5,004 mg $CaCO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket harus tertera "Tablet dikunyah terlebih dahulu sebelum ditelan". Tablet dibuat dengan menggunakan Aluminium Hidroksida Gel Kering, yang dapat dicantumkan untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$.

SUSPENSI ORAL ALUMINA, MAGNESIA DAN SIMETIKON
Alumina, Magnesia and Simethicone Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon mengandung aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ dan magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dan mengandung polidimetilsiloksan $[-(CH_3)_2SiO-]_6$ tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Polidimetilsiloksan BPFI;* campur sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. Setelah dibuka, simpan dalam gas inert.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Polidimetilsiloksan BPFI*. Lakukan penetapan menggunakan sel 0,5 mm dan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam polidimetilsiloksan*.

B. Pada larutan yang mengandung 5 g zat uji dalam 10 mL *asam hidroklorida 3 N*, tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Bilas endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* dengan larutan panas *amonium klorida P* (1 dalam 50), larutkan endapan dalam *asam hidroklorida P*, bagi menjadi 2 bagian: pada bagian pertama, tambahkan tetes demi tetes *amonium hidroksida 6 N* hingga terbentuk endapan gelatin berwarna putih. Endapan tidak larut dalam *amonium hidroksida 6 N* berlebih. Pada bagian yang lain tambahkan tetes demi tetes *natrium hidroksida 1 N* hingga terbentuk endapan gelatin berwarna putih. Endapan larut dalam *natrium hidroksida 1 N* berlebih, larutan menjadi keruh.

Batas mikroba <51>Angka lempeng total tidak lebih dari 100 unit koloni per mL. Uji *Escherichia coli* memberikan hasil negatif.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung dengan rumus:

$$0{,}55(F_A \times A) + 0{,}8(F_M \times M)$$

F_A dan F_M berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ (*0,0385*) dan magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ (*0,0343*) dalam mEq; *A* dan *M* berturut-turut adalah jumlah aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ dan magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ dalam mg, yang dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,6.

Natrium

Larutan kalium klorida Buat larutan *kalium klorida P* dalam air yang mengandung 38 mg per mL.

Blangko Campurkan 4,0 mL *asam hidroklorida 1 N* dan 10,0 mL *Larutan kalium klorida* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan persediaan natrium klorida Timbang saksama sejumlah *natrium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dalam air, encerkan secara bertahap dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar 25,42 µg per mL (10 µg per mL natrium).

Larutan baku Buat pada saat akan digunakan. Ke dalam dua labu tentukur 100-mL, masukkan masing-masing 4 mL *asam hidroklorida 1 N* dan 10 mL *Larutan kalium klorida*. Ke dalam masing-masing labu tambahkan 5,0 dan 10,0 mL *Larutan persediaan natrium klorida*, encerkan dengan air hingga kadar beturut-turut 0,5 dan 1,0 µg per mL.

Larutan uji Kocok suspensi oral dalam kemasan asli, masukkan 5,0 mL suspensi ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 50 mL *asam klorida*

1 N, didihkan selama 15 menit, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Saring, buang beberapa mL filtrat pertama, masukkan 5,0 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi 10 mL *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi natrium 589,0 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "*hollow cathode*" natrium dan nyala asetilen-udara, lakukan penetapan blangko. Buat kurva linier serapan *Larutan baku* terhadap kadar natrium dalam µg per mL. Dari grafik yang diperoleh, tetapkan kadar natrium, C, dalam µg per mL *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg natrium yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{C \times D \times F}{N}$$

C adalah kadar natrium dalam µg per mL dari *Larutan uji*; *D* adalah faktor pengencer dari *Larutan uji* (2000); *F* adalah faktor konversi (0,001 mg per µg); *N* adalah volume suspensi oral yang digunakan untuk membuat *Larutan uji* (5 mL).

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Kocok suspensi oral dalam kemasan asli, ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 800 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan 20 mL air, aduk dan tambahkan secara perlahan 10 mL *asam hidroklorida P*. Jika perlu panaskan secara perlahan hingga larut, dinginkan, saring dan masukkan air bilasan ke dalam labu tentukur 200-mL. Bilas penyaring dengan air, masukkan air bilasan ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL, tambahkan 20 mL air, sambil terus diaduk tambahkan 25,0 mL *Titran dinatrium edetat* dan 20 mL *dapar asam asetat-amonium asetat LP*, panaskan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 mL *etanol P* dan 2 mL *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$.

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida.*

Larutan hitam eriokrom T Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia*.

Prosedur Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 40 mg magnesium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 400 mL, tambahkan 200 mL air dan 20 mL *trietanolamina P*, aduk. Tambahkan 10 mL *Dapar amonia-amonium klorida LP* dan 3 tetes *Larutan hitam eriokrom T*, dinginkan larutan dalam tangas es hingga suhu 3°-4°, angkat. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 2,916 mg $Mg(OH)_2$

Penetapan kadar polidimetilsiloksan

Blangko Campurkan 10 mL *toluen P* dan 0,5 g *natrium sulfat anhidrat P*, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, dengan melarutkan lebih kurang 50 mg *Polidimetilsiloksan BPFI* yang ditimbang saksama dalam wadah berisi 25,0 mL *toluen P*, tambahkan 40 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, tambahkan air sejumlah volume sama dengan suspensi oral yang digunakan.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 50 mg simetikon, masukkan ke dalam botol bulat bermulut sempit dan bertutup ulir 120 mL, masukkan 40 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, goyang hingga terdispersi. Tambahkan 25 mL *toluen P*, tutup botol dengan sumbat inert, kocok selama 15 menit pada pengocok resiprokal (lebih kurang 200 osilasi per menit dan goyangan 38 ± 2 mm). Masukkan campuran ke dalam corong pisah 125 mL, biarkan mengendap. Ambil 5 mL lapisan organik di bagian atas, masukkan ke dalam tabung reaksi 15 mL bertutup ulir yang berisi lebih kurang 0,5 g *natrium sulfat anhidrat P*. Tutup tabung, kocok kuat-kuat, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

Prosedur Ukur secara bersamaan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 0,5 mm pada panjang gelombang serapan maksimum 7,9 µm menggunakan spektrofotometer inframerah. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase, polidimetilsiloksan, $[-(CH_3)_2SiO-]_n$, dalam suspensi oral yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{W_S}{W_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku;* W_S adalah bobot dalam mg *Polidimetilsiloksan BPFI* dari *Larutan baku;* W_U

adalah bobot dalam mg simetikon dari *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ serta kadar natrium, jika kadarnya lebih besar dari 1 mg per mL.

TABLET KUNYAH ALUMINA, MAGNESIA DAN SIMETIKON
Alumina, Magnesia and Simethicone Chewable Tablets

Tablet Alumina, Magnesia dan Simetikon mengandung aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ dan magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dan mengandung polidimetilsiloksan, $[-(CH_3)_2SiO-]_n$ tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Polidimetilsiloksan*. Lakukan penetapan menggunakan sel 0,5 mm dan *Larutan* seperti tertera pada *Penetapan kadar polidimetilsiloksan*.

B. Pada sejumlah tablet yang telah diserbuk haluskan, setara dengan lebih kurang 600 mg magnesium hidroksida, tambahkan 25 mL *asam hidroklorida 3 N* dan 25 mL air, campur. Didihkan secara perlahan selama 2 menit. Biarkan dingin dan saring. Tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pendidihan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Bilas endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* dengan larutan panas *amonium klorida P* (1 dalam 50), larutkan endapan dalam *asam hidroklorida P*: larutan menunjukkan reaksi seperti tertera pada uji *Identifikasi C* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk aluminium hidroksida dan magnesium hidroksida.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung berdasarkan rumus:

$$0{,}55(0{,}0385A) + 0{,}8(0{,}0343M)$$

0,0385 dan *0,0343* berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ dan magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ dalam mEq; *A* dan *M* berturut-turut adalah jumlah dalam mg, aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ dan magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ dalam serbuk tablet yang digunakan, dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Natrium

Larutan kalium klorida, Larutan baku natrium klorida dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Natrium* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan bobot rata-rata 1 tablet, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 50 mL *asam hidroklorida 1 N*, didihkan selama 15 menit, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Saring, buang beberapa mL filtrat pertama, pipet 5 mL filtrat masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi 10 mL *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Natrium* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon.* Hitung jumlah dalam mg, natrium per tablet dengan rumus:

$$2C$$

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 800 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 150 mL, tambahkan 20 mL air, aduk. Tambahkan perlahan 30 mL *asam hidroklorida 3 N,* aduk. Jika perlu panaskan perlahan hingga larut, dinginkan hingga suhu ruang, saring dan masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Bilas penyaring dengan air, masukkan air bilasan ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon.*

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida.*

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon.*

Penetapan kadar polidimetilsiloksan

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 33 mg simetikon, masukkan ke dalam wadah bulat bermulut sempit dan bertutup ulir 120 mL, tambahkan 40 mL *natrium hidroksida 0,1 N,* aduk hingga terdispersi. Tambahkan 20 mL *toluena P*, tutup wadah dengan sumbat inert kocok selama 30 menit pada pengocok resiprokal (lebih kurang 200 osilasi per menit dan goyangan 38 ± 2 mm). Masukkan campuran ke dalam corong pisah 125 mL, biarkan memisah. Angkat lapisan organik di bagian atas, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir yang berisi lebih kurang 2 g *natrium sulfat anhidrat P.* Tutup tabung, kocok kuat-kuat, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

Larutan baku Lakukan seperti pada *Larutan uji*, menggunakan lebih kurang 33 mg *Polidimetilsiloksan BPFI* yang ditimbang saksama. Lakukan penetapan blangko menggunakan campuran 10 mL *toluen P* dan 1 g *natrium sulfat anhidrat P*, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

Prosedur Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* menggunakan sel 0,5 mm pada bilangan gelombang serapan maksimum 7,9 µm (1265,8 cm^{-1}), menggunakan spektrofotometer inframerah. Lakukan penetapan blangko. Hitung jumlah dalam mg, polidimetilsiloksan, $[-(CH_3)_2SiO-]_n$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$W\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

W adalah bobot dalam mg, *Polidimetilsiloksan BPFI* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku;* A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket tertera "Tablet dikunyah terlebih dahulu sebelum ditelan". Pada etiket harus dicantumkan kadar natrium, jika kadarnya lebih besar dari 5 mg per tablet. Pada etiket dapat dicantumkan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel keringsetara dengan 0,765 mg $Al(OH)_3$.

GEL ALUMINIUM HIDROKSIDA
Aluminium Hydroxide Gel

Aluminium hidroksida [21645-51-2]
$Al(OH)_3$ BM 78,00

Gel Aluminium Hidroksida adalah suspensi dari aluminium hidroksida bentuk amorf, sebagian hidroksida disubstitusi dengan karbonat. Mengandung aluminium hidroksida setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $Al(OH)_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung minyak permen, gliserol, sorbitol, sukrosa, sakarin atau penambah rasa lain dan dapat mengandung bahan antimikroba yang sesuai.

Pemerian Suspensi kental, putih, jika dibiarkan akan terjadi sedikit cairan jernih yang memisah.

Identifikasi

A. Masukkan 1g zat dalam labu bersumbat dilengkapi pipa kaca yang ujungnya dicelupkan ke dalam *kalsium hidroksida LP* dalam tabung reaksi. Tambahkan ke dalam labu 5 mL *asam hidroklorida 3 N* dan tutup segera: terbentuk gas dalam labu dan terbentuk endapan dalam tabung reaksi.

B. Larutan dalam labu yang diperoleh dari *Identifikasi A* memberikan reaksi *Aluminium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Batas mikroba <51> Jumlah mikroba aerob tidak lebih dari 100 per mL, dan tidak mengandung *Escherichia coli*.

Kapasitas penetralan asam <451> Tidak kurang dari 65,0% dari angka miliekuivalen yang dihitung dari hasil *Penetapan kadar* yang diperoleh. Tiap mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ mempunyai kapasitas penetralan asam 0,0385 miliekuivalen.

pH <1071> Antara 5,5 dan 8,0; lakukan penetapan secara potensiometrik.

Klorida Tidak lebih dari 4,7% dihitung terhadap kandungan aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$. Timbang saksama gel setara dengan 600 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, masukkan ke dalam cawan porselen. Tambahkan 0,1 mL *kalium kromat LP* dan 25 mL air. Aduk dan tambahkan *perak nitrat 0,1 N* hingga terjadi warna merah muda lemah yang stabil: diperlukan tidak lebih dari 8,0 mL *perak nitrat 0,1 N.*

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,8 % dihitung terhadap kandungan aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$; lakukan penetapan dengan menambahkan 5,0 mL *asam hidroklorida 3 N* pada sejumlah gel yang ditimbang saksama setara dengan 300 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$. Panaskan sampai larut, dinginkan, encerkan

dengan air sampai 250 mL dan saring bila perlu: 20 mL filtrat yang diperoleh menunjukkan sulfat tidak lebih keruh dari 0,20 mL *asam sulfat 0,02 N.*

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj, dihitung terhadap kandungan aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$. Buat *Larutan baku* seperti pada *Uji Batas Arsen*, kecuali 3 µg arsen diganti 5 µg. Buat *Larutan uji* sebagai berikut: Timbang saksama gel setara dengan 500 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, larutkan dalam 20 mL *asam sulfat 7 N.*

Logam berat <371> Tidak lebih dari 83 bpj, dihitung terhadap kandungan aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$; lakukan penetapan dengan melarutkan sejumlah gel yang ditimbang saksama setara dengan 240 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ dalam 10 mL *asam hidroklorida 3 N* dengan pemanasan, saring bila perlu dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

Penetapan kadar

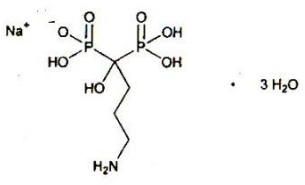
Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Aluminium Kalium Sulfat.*

Prosedur Timbang saksama sejumlah gel setara dengan 1,5 g aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 15 mL *asam hidroklorida P* dan panaskan perlahan-lahan sampai larut sempurna. Dinginkan, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Pipet 20 mL larutan ke dalam gelas piala 250 mL, tambahkan secara berurutan sambil diaduk terus-menerus 25,0 mL *Titran dinatrium edetat*, dan 20 mL larutan dapar *asam asetat-amonium asetat LP*. Kemudian panaskan larutan mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan dan tambahkan 50 mL *etanol P* dan 2 mL *ditizon LP*. Titrasi larutan dengan *zink sulfat 0,05 M LV* sampai warna berubah dari hijau lembayung menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko menggunakan 20 mL air.

Tiap mL titran dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari pembekuan.

GEL ALUMINIUM HIDROKSIDA KERING
Dried Aluminum Hydroxide Gel



Aluminium Hidroksida [21645-51-2]
$Al(OH)_3$ BM 78,00

Gel Aluminium Hidroksida Kering adalah serbuk amorf aluminuim hidroksida, yang sebagian hidroksida disubstitusi dengan karbonat. Mengandung setara tidak kurang dari 76,5% $Al(OH)_3$ dan dapat mengandung aluminium karbonat dan aluminium bikarbonat basa dalam jumlah bervariasi.

Pemerian Serbuk amorf, putih; tidak berbau; tidak berasa.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam asam mineral encer dan dalam larutan alkali hidroksida.

Baku pembanding *Gel Aluminium Hidroksida Kering BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gel Aluminium Hidroksida Kering BPFI*.

B. Larutkan 500 mg zat dalam 10 mL *asam hidroklorida 3 N* dengan penghangatan: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* cara *A* dan *B* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kapasitas penetralan asam <451> Tidak kurang dari 25,0 miliekuivalen per gram; lakukan penetapan dengan menggunakan 400 mg zat seperti pada *Serbuk* dalam *Larutan uji* pada *Kapasitas penetralan asam* <451>.

pH <1071> Tidak lebih dari 10,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat terdispersi dalam air (1 dalam 25).

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,85%; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 30 mL *asam nitat 2 N*, didihkan, tambahkan air hingga 100 mL, saring. Encerkan 5,0 mL filtrat dengan air volume sama: menunjukkan tidak lebih keruh dari larutan pembanding yang mengandung 0,60 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,6%; lakukan penetapan dengan melarutkan 330 mg zat dalam 15 mL *asam hidroklorida 3 N*, didihkan, tambahkan air hingga 250 mL dan saring: 25,0 mL filtrat menunjukkan tidak lebih keruh dari larutan pembanding yang mengandung 0,20 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 8 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,5 g zat dalam 80 mL *asam sulfat 7 N*, encerkan dengan air hingga 220 mL; 55 mL larutan memenuhi syarat uji batas arsen tanpa penambahan 20 mL *asam sulfat 7 N* seperti yang tertera pada *Prosedur* dalam *Uji Batas Arsen* <321>.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 60 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 330 mg zat dalam 10 mL *asam hidroklorida 3 N* dengan pemanasan, jika perlu saring, encerkan dengan air hingga 25 mL.

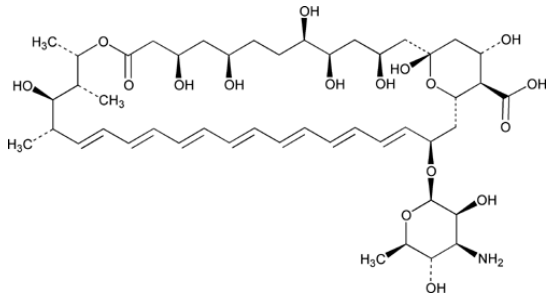
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 15 mL *asam hidroklorida P* dengan pemanasan, dinginkan dan masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Pipet 20 mL larutan ke dalam gelas piala 250 mL, tambahkan sambil diaduk terus menerus berturut-turut 25,0 mL *Dinatrium edetat 0,05 M LV*, dan 20 mL *Dapar asam asetat-amonium asetat LP*, kemudian panaskan larutan mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 mL *etanol P* dan 2 mL *ditizon LP*. Titrasi larutan dengan *zink sulfat 0,05 M LV* sampai berwarna merah muda cerah. Lakukan penetapan blangko menggunakan 20 mL air.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kesetaraan jumlah gel aluminium hidroksida kering berdasarkan perhitungan tiap 1 mg gel kering setara dengan 0,765 mg $Al(OH)_3$.

AMFOTERISIN B
Amphotericin B



Asam [1R-(1R,3S*,5R*,6R*, 9R*, 11R*, 15S*, 16R*, 17R*, 18S*, 19E, 21E, 23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R*, 35S*, 36R*, 37S*)]-33-[(3-amino-3,6-dideoksi-ß-D-manopiranosil)oksi]-1,3,5,6,9,11,17,37-oktahidroksi-15,16,18-trimetil-13-okso-14,39-dioksabisiklo [33 .3.1] nonatriakonta-19, 21,23,25,27,29,31-heptaena-36-karboksilat* [1397-89-3]
$C_{47}H_{73}NO_{17}$ BM 924,08

Amfoterisin B mempunyai potensi tidak kurang dari 750 µg $C_{47}H_{73}NO_{17}$ per mg, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk, kuning sampai jingga; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam etanol mutlak, dalam eter, dalam benzen, dan dalam toluen; larut dalam dimetilformamida, dalam dimetilsulfoksida dan dalam propilen glikol; sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Amfoterisin B BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya pada tempat dingin. *Nistatin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 40° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya pada lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* seperti yang diperoleh pada *Amfoterisin A* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang antara 240 nm dan 320 nm sama seperti pada *Larutan baku Amfoterisin B* dalam *Amfoterisin A*, kemungkinan ada puncak tambahan pada lebih kurang 304 nm. Spektrum serapan ultraviolet dan cahaya tampak larutan yang diperoleh dengan pengenceran *Larutan uji* dengan 9 volume *metanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang antara 320 nm dan 400 nm sama seperti pada *Larutan baku Amfoterisin B* yang diperlakukan sama.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%; pada sisa pengarangan dibasahi dengan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*, pijarkan. *[Catatan Amfoterisin B yang digunakan untuk menyiapkan sediaan dermatologi krim, losio, salep, suspensi oral dan kapsul: hasil tidak lebih dari 3,0%.]*

Amfoterisin A Tidak lebih dari 5%, dihitung terhadap zat kering.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan

dalam 10,0 mL *dimetil sulfoksida P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 4 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Nistatin Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Nistatin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dalam 40,0 mL *dimetilsukfoksida P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 4 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Amfoterisin B Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Amfoterisin B BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 10,0 mL *dimetilsukfoksida P* encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 4 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Larutan dibuat segar.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* menggunakan sel 1-cm, pada panjang gelombang 304 nm dan 282 nm, menggunakan *dimetilsulfoksida P* dalam *metanol P* (1 dalam 62,5) sebagai blangko. Hitung persentase *Amfoterisin A* dalam zat dengan rumus:

$$\frac{25\ \ W_N\left[\left(A_{B282}\times A_{U304}\right)-\left(A_{B304}\times A_{U282}\right)\right]}{W_U\left[\left(A_{B282}\times A_{U304}\right)-\left(A_{B304}\times A_{U282}\right)\right]}$$

W_N adalah bobot *Nistatin BPFI* dalam mg; A_{B282} dan A_{B304} berturut-turut adalah serapan *Larutan baku Amfoterisin B* pada panjang gelombang 282 nm dan 304 nm; A_{N282} dan A_{N304} berturut-turut adalah serapan *Larutan uji nistatin* pada panjang gelombang 282 nm dan 304 nm; W_U adalah bobot *Amfoterisin B* dalam mg, *[Catatan Amfoterisin B yang digunakan dalam sediaan dermatologi krim, losio, salep, suspensi oral dan kapsul mengandung tidak lebih dari 15% Amfoterisin A yang dihitung terhadap zat kering.]*

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan di tempat dingin.

Penandaan Pada etiket dicantumkan petunjuk penggunaan sediaan dermatologi dan oral atau sediaan parenteral.

SALEP AMFOTERISIN B
Amphotericin B Ointment

Salep Amfoterisin B adalah Amfoterisin B dalam dasar salep yang sesuai,mengandung Amfoterisin B, $C_{47}H_{73}NO_{17}$,tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amfoterisin B BPFI*; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di lemari pembeku.

Isi minimum <861>Memenuhi syarat.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 mL campuran *toluen P - metanol P* (7:3) sebagai ganti *metanol P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan amfoterisin B seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>. Timbang saksama sejumlah salep setara dengan 30 mg amfoterisin B, tambahkan 10,0 mL *eter P* dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca yang sesuai, biarkan selama 1 jam dengan sesekali dikocok. Tambahkan 20,0 mL *dimetil sulfoksida P*, kocok secara mekanik selama 10 menit. Encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *dimetil sulfoksida P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL. Encerkan larutan dengan *dapar nomor 10* hingga diperoleh *Enceran larutan uji* dengan kadar yang setara dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau dalam wadah tertutup baik.

AMFOTERISIN B UNTUK INJEKSI
Amphotericin B for Injection

Amfoterisin B untuk Injeksi adalah sediaan steril kompleks amfoterisin B dan natrium deoksikolat dan satu atau lebih dapar yang sesuai. Mengandung Amfoterisin, $C_{47}H_{73}NO_{17}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amfoterisin B BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya pada tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,0 unit Endotoksin FI per mg Amfoterisin B. Jika digunakan atau dicantumkan pada etiket untuk injeksi intratekal, tidak lebih dari 0,9 unit Endotoksin FI per mg Amfoterisin B.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran*, menggunakan 50 mg zat dari tiap wadah.

pH <1071> Antara 7,2 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 8,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, pada hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Syarat lain Memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti yang tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan uji 1 (Jika dikemas dalam wadah dosis tunggal) Larutkan sesuai dengan yang tertera pada etiket. Keluarkan seluruh isi menggunakan jarum suntik yang sesuai. Encerkan dengan *dimetil sulfoksida P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

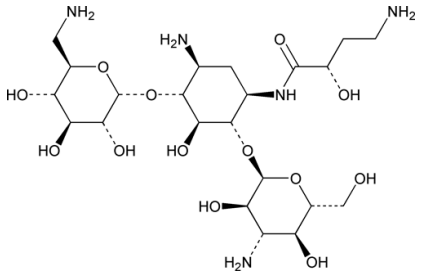
Larutan uji 2 (Jika etiket mencantumkan jumlah amfoterisin B dalam volume larutan terkonstitusi) Larutkan sesuai dengan yang tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan konstitusi menggunakan jarum suntik yang sesuai dan encerkan dengan *dimetil sulfoksida P* hingga kadar lebih kurang 20 µg amfoterisin B per mL.

Prosedur Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> Pipet *Larutan uji*, encerkan dengan *Dapar nomor 10* untuk mendapatkan *Enceran larutan uji* yang mempunyai kadar setara dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti yang tertera pada *Injeksi*. Simpan dalam lemari pendingin dan terlindung dari cahaya.

Penandaan Pada etiket dicantumkan hanya untuk penggunaan infus intravena pada pasien rawat inap, dan larutan harus terlindung dari cahaya selama pemberian.

AMIKASIN
Amikacin



O-3-Amino-3-deoksi-α-D-glukopiranosil(1→4)-O-[6-deoksi-α-D-glukopiranosil(1→6)]-N³-(4-amino-L-2-hidroksi-butiril)-2-deoksi-L-streptamina [37517-28-5]

$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ BM 585,60

Amikasin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Amikasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya pada tempat sejuk. *Kanamisin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya pada tempat sejuk.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P-amonium hidroksida P-kloroform P* (60:30:25).

Larutan baku Timbang sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 6 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 6 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 3 µL *Larutan baku*, *Larutan uji* dan campuran dari sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang sesuai dan eluasi bersinambung selama 5 jam 30 menit dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, keringkan di udara, panaskan pada suhu 110° selama 15 menit. Segera tandai bercak dengan menyemprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* (1 dalam 100) dalam campuran *butanol P-piridina P* (100:1). Amikasin tampak sebagai bercak berwarna merah muda. Harga R_f dan warna bercak utama *Larutan uji* dan bercak utama campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

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

Rotasi jenis <1081> Antara +97º dan +105º, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per mL.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH<1071> Antara 9,5 dan 11,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* tidak lebih dari 8,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; sisa pengarangan dibasahkan dengan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

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

Fase gerak Buat larutan *natrium hidroksida 0,115 N*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Amikasin BPFI* dan *Kanamisin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,02 dan 0,008 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amikasin BPFI* larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia, dengan elektroda emas, dan elektroda pembanding pH perak-perak klorida, kolom pelindung berisi bahan pengisi *L47*, dan kolom analisis 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L47*. Detektor elektrokimia yang digunakan dengan model amperometrik dengan skala 300 nC, dengan hasil 1 V pada skala penuh, waktu kenaikan 0,5 detik, polaritas positif, potensial E = 0,04 V; t_1 = 200 ms; E_2 = 0,8 V; t_2 = 190 ms; E_3 = -0,8 V; t_3 = 190 ms. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif kanamisin dan amikasin berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak kanamisin dan puncak amikasin tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%.

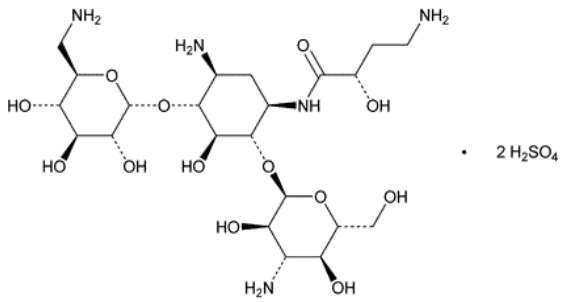
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.
Hitung jumlah dalam µg amikasin, $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$2500\left(\frac{CE}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Amikasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;E* adalah kadar amikasin dalam µg per mg *Amikasin BPFI*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AMIKASIN SULFAT
Amikacin Sulphate



O-3-Amino-3-deoksi α-D-glukopiranosil(1⩾4)-O-[6-amino-6-deoksi-α-D-glukopiranosil (1⩾6)]-N³-(4-amino-L-2-hidroksibutiril)-2-deoksi-L-streptamina sulfat (1:2 atau 1:1,8) [39831-55-5]

$C_{22}H_{43}N_5O_{13}.1,8H_2SO_4$ BM 762,15
$C_{22}H_{43}N_5O_{13}.2H_2SO_4$ BM 781,76

Amikasin Sulfat dengan perbandingan molar amikasin dan sulfat 1:2 mengandung setara tidak kurang dari 674 µg dan tidak lebih dari 786 µg $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ per mg, dihitung terhadap zat kering. Amikasin Sulfat dengan perbandingan molar amikasin dan sulfat 1:1,8 mengandung setara tidak kurang dari 691 µg dan tidak lebih dari 806 µg $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ per mg, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Amikasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat sejuk. *Kanamisin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan simpan dalam

wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat sejuk.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti terterapada *Identifikasi* dalam *Amikasin*.

Rotasi jenis <1081> Antara +76º dan +84º, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per mL.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,0 dan 4,0 (garam 1:2) atau antara 6,0 dan 7,3 (garam 1:1,8); lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 13,0%; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; sisa pengarangan dibasahkan dengan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P.*

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

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amikasin*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, setara dengan 50 mg amikasin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan lebih kurang 50 mL air dan kocok untuk melarutkan. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amikasin*.

Hitung jumlah dalam µg amikasin, $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$2500\left(\frac{CE}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Amikasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *E* adalah kadar amikasin dalam µg per mg *Amikasin BPFI*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket mencantumkan perbandingan molar amikasin terhadap asam sulfat adalah 1:2 atau 1:1,8.

INJEKSI AMIKASIN SULFAT
Amikacin Sulphate Injection

Injeksi Amikasin Sulfat adalah larutan steril amikasin sulfat dalam *Air untuk Injeksi* atau larutan steril amikasin dalam *Air untuk Injeksi* yang dibuat dengan bantuan asam sulfat, mengandung amikasin $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amikasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat sejuk. *Kanamisin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat sejuk. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Encerkan dengan air hingga kadar 6 mg per mL. Larutan yang diperoleh memenuhi syarat *Identifikasi A* seperti tertera pada *Amikasin.*

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,33 unit Endotoksin FI per mg.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amikasin.*

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amikasin.*

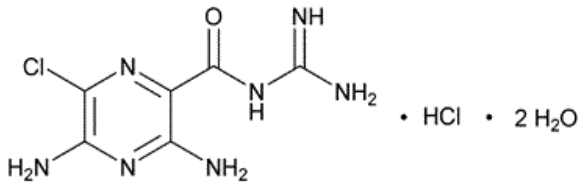
Hitung jumlah dalam mg amikasin, $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CE}{1000}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah amikasin dalam mg per mL injeksi yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar amikasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket per mL dan faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau wadah dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe III.

AMILORIDA HIDROKLORIDA
Amiloride Hydrochloride



N-Amidino-3,5-diamino-6-kloropirazina karboksamida monohidroklorida dihidrat [17440-83-4]

$C_6H_8ClN_7O.HCl.2H_2O$ BM 302,12

Amilorida Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_6H_8ClN_7O.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk kuning hingga kuning kehijauan; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; tidak larut dalam eter, dalam etil asetat, dalam aseton dan dalam kloroform; mudah larut dalam dimetilsulfoksida; agak sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Amilorida Hidroklorida BPFI*; lakukan *Analisis termogravimetri* seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, panaskan dengan kenaikan suhu 10° permenit antara suhu kamar sampai 225° di bawah aliran *nitrogen P* dengan laju alir 40 mL per menit. Dari termogram tetapkan akumulasi penyusutan bobot selama pemanasan antara suhu kamar dan suhu lebih kurang 200°saat kurva mulai mendatar.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amilorida Hidroklorida BPFI* yang telah dikeringkan.

B. Buat larutan dalam air hingga kadar lebih kurang 600 µg per mL, dan encerkan secarakuantitatif dan bertahap dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 9,6 µg per mL. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Amilorida Hidroklorida BPFI.*

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman Larutkan 1,0 g zat dalam 100 mL campuran *metanol P*-air (1:1), titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, Tetapkan titik akhir secara potensiometrik: diperlukan tidak lebih dari 0,30 mL (0,1% sebagai HCl).

Susut pengeringan Tidak kurang dari 11,0% dan tidak lebih dari 13,0%; *[Catatan Jumlah zat uji yang digunakan pada penetapan jika perlu dapat disesuaikan dengan kepekaan alat]*. Lakukan penetapan secara *Analisis Termal* <741> sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, panaskan dengan kenaikan suhu 10º per menit antara suhu kamar dan 225° di bawah aliran *nitrogen P* dengan laju alir 40 mL per menit. Dari termogram tetapkan akumulasi penyusutan bobot selama pemanasan antara suhu kamar dan suhu lebih kurang 200° saat kurva mulai mendatar.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan pelarut *dimetil sulfoksida P*.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *tetrahidrofuran P-amonium hidroksida 3 N* (15:2)

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amilorida Hidroklorida BPFI* dan buat satu seri larutan *A, B, C, D, E* dan *F* dengan melarutkan dan mengencerkan dalam campuran *metanol P-kloroform P* (4:1) hingga kadar berturut-turut 4000, 40, 20, 8, 4 dan 2 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *metanol P-kloroform P* (4:1) hingga kadar 4 µg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku A, B, C, D, E* dan *F* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah dibilas dengan *metanol P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap. Amati di bawah cahaya ultraviolet panjang gelombang 366 nm:

hingga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A*. Perkirakan kadar setiap bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan membandingkan terhadap bercak utama dari *Larutan baku B, C, D, E* dan *F*: jumlah intensitas bercak lain tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku B* atau tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, larutkan dalam 100 mL *asam asetat glasial P,* tambahkan 10 mL *raksa(II) asetat LP*, dan 15 mL *dioksan P*, campur. Tambahkan *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan26,61 mg $C_6H_8ClN_7O.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET AMILORIDA HIDROKLORIDA
Amiloride Hydrochloride Tablet

Tablet Amilorida Hidroklorida mengandung Amilorida Hidroklorida, $C_6H_8ClN_7O.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amilorida Hidroklorida BPFI;* lakukan *Analisis termogravimetri* seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, panaskan dengan kenaikan suhu 10° per menit antara suhu kamar sampai 225° di bawah aliran *nitrogen P* dengan Laju alir 40 mL per menit. Dari termogram tetapkan akumulasi penyusutan bobot selama pemanasan antara suhu kamar dan suhu lebih kurang 200° saat kurva mulai mendatar.

Identifikasi

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

B. Masukkan sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 5 mg amilorida hidroklorida ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring. Totolkan secara terpisah 10 µL filtrat dan 10 µL larutan *Amilorida Hidroklorida BPFI*, 0,2 mg per mL dalam *methanol P* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *tetrahidrofuran P-amonium hidroksida 3 N* (22:3), biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara dan amati dengan cahaya ultraviolet 254 nm; harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*
Alat tipe 2 : 50 rpm
Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_6H_8ClN_7O.HCl$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* bandingkan dengan serapan baku *Amilorida Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 363 nm. Sejumlah metanol, tidak lebih dari 2% dari volume total *Larutan baku* dapat digunakan untuk melarutkan amilorida hidroklorida.

Toleransi dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_6H_8ClN_7O.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan keseragaman kandungan Masukkan 1 tablet yang telah diserbuk halus ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 60 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda, campur dan sentrifus. Encerkan sejumlah beningan hingga kadar 10 µg per mL. Ukur serapan larutan ini dan larutan baku *Amilorida Hidroklorida BPFI* 10 µg per mL dalam pelarut yang sama, pada panjang gelombang 363 nm, menggunakan *asam hidroklorida 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg amilorida hidriklorida, $C_6H_8ClN_7O.HCl$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah mg amilorida hidroklorida yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Amilorida Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* yang telah dikoreksi terhadap penyusutan bobot; *D* adalah kadar amilorida hidroklorida dalam µg per mL *Larutan uji* sesuai etiket dan pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

Dapar Larutkan 136 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 800 mL air, tambahkan *asam fosfat P* secukupnya hingga diperoleh pH 3,0. Encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P-Dapar* (71:25:4), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amilorida Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1,0 mg per mL. Masukkan 5,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10,0 mL *metanol P* dan 2,0 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan baku ini mengandung *Amilorida Hidroklorida BPFI,* lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg amilorida hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL yang berisi 15,0 mL *metanol P* dan *asam hidroklorida 0,1 N*. Sonikasi selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda, sonikasi lagi selama 10 menit, saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan dari puncak utama tidak lebih dari 2,0.

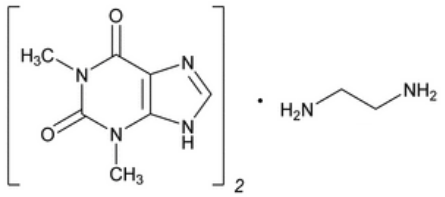
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg amilorida hidroklorida, $C_6H_8ClN_7O.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Amilorida Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* yang telah dikoreksi terhadap penyusutan bobot; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AMINOFILIN
Teofilin Etilendiamin
Aminophylline



Senyawa teofilin dengan etilendiamina (2:1) [317-34-0]

$C_{16}H_{24}N_{10}O_4$ BM 420,43
$C_{16}H_{24}N_{10}O_4.2H_2O$ [5897-66-5] BM 456,46

Aminofilin adalah senyawa anhidrat atau mengandung tidak lebih dari 2 molekul hidrat. Mengandung tidak kurang dari 84,0% dan tidak lebih dari 87,4% teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Butir atau serbuk putih atau agak kekuningan; bau amonia lemah, rasa pahit. Jika dibiarkan di udara terbuka, perlahan-lahan kehilangan etilenadiamina dan menyerap karbon dioksida dengan melepaskan teofilin. Larutan bersifat basa terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Tidak larut dalam etanoldan dalam eter Larutan 1 g dalam 25 mL air menghasilkan larutan jernih; larutan 1 g dalam 5 mL air menghablur jika didiamkan dan larut kembali jika ditambah sedikit etilenadiamina.

Baku pembanding *Teofilin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 20 mL air tambahkan sambil diaduk 1 mL *asam hidroklorida 3 N.* Saring dan simpan filtrat. Bilas endapan dengan air dingin dan keringkan pada suhu 105º selama 1 jam: endapan teofilin yang diperoleh melebur antara 270º dan 274º.

B. Pada lebih kurang 10 mg endapan kering diperoleh pada *Identifikasi A,* masukkan ke dalam cawan porselen, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida P* dan 100 mg *kalium klorat P*, uapkan di atas tangas uap hingga kering, balikkan cawan di atas wadah yang berisi beberapa tetes *amonium hidroksida 6 N*: residu berwarna ungu yang hilang dengan penambahan larutan alkali.

C. Pada filtrat yang diperoleh dari *Identifikasi A* tambahkan 0,5 mL *benzensulfonil klorida P* dan basakan dengan 5 mL *natrium hidroksida 1 N*, kocok selama 10 menit, asamkan dengan 5 mL *asam hidroklorida 3 N,* dinginkan, kumpulkan endapan etilendiamina disulfonamida, bilas dengan air, hablurkan kembali dari air, keringkan pada suhu 105º selama 1 jam: endapan melebur antara 164º dan 171º.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,75% (anhidrat) dan tidak lebih dari 7,9% (hidrat): lakukan penetapan menggunakan 1,5 g zat, dengan campuran 25 mL *kloroformP* dan 25 mL *metanol P* sebagai pengganti pelarut metanol.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Kandungan etilenadiamina Antara 157 dan 175 mg per g $C_7H_8N_4O_2$ yang diperoleh pada *Penetapan*

kadar. Lakukan penetapan sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 500 mg aminofilin, larutkan dalam 30 mL air, tambahkan *jingga metil LP*, tirasi dengan *asam hidroklorida 0,1 N LV*.

Tiap mL asam hidroklorida 0,1 N
setara dengan3,005 mg $C_2H_8N_2$

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

Fase gerak Buat campuran 200 mL *metanol P* dan 960 mg *natrium-1-pentanasulfonat P* dan air secukupnya hingga 1 liter. Atur dengan penambahan *asam asetat glasial P* hingga pH 2,9 ± 0,1, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran air-*metanol P* (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Teofilin BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dengan larutan pengencer hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per mL.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah teobromin dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per mL. Pipet 20 mL larutan ini ke dalam labu tentukur-25 mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 24 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur- 250 mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Waktu retensi relatif teobromin dan teofilin berturut-turut 0,65 dan 1,0 faktor ikutan puncak teofilin tidak lebih dari 2,0 dan resolusi, *R*, antara puncak teobromin dan teofilin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dalam aminofilin dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 250C$$

C adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan oleh *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket cantumkan anhidrat atau hidrat dan kandungan teofilin anhidrat.

INJEKSI AMINOFILIN
Aminophylline Injection

Injeksi Aminofilin adalah larutan steril aminofilin dalam *Air untuk Injeksi* atau larutan steril teofilin dalam *Air untuk injeksi* yang dibuat dengan penambahan etilenadiamina. Tiap mL mengandung aminofilin setara dengan tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$,dari jumlah yang tertera pada etiket. Injeksi aminofilin boleh mengandung etilenadiamina berlebih tetapi tidak boleh ditambah zat lain untuk pengaturan pH. *[Catatan Injeksi tidak boleh digunakan jika telah terlihat hablur yang memisah].*

Baku pembanding *Teofilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari teofilin; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Encerkan sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 500 mg aminofilin dengan air hingga lebih kurang 20 mL, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 3 N* atau secukupnya sambil terus diaduk hingga teofilin mengendap sempurna. Saring, filtrat menunjukkan *Identifikasi C* seperti tertera pada *Aminofilin*.

Bilas endapan dengan sedikit air dingin, keringkan pada suhu 105º selama 1 jam: endapan melebur antara 270º dan 274º dan menunjukkan *Identifikasi B* seperti tertera pada *Aminofilin*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,0 unit Endotoksin FI per mg aminofilin.

pH <1071> Antara 8,6 dan 9,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Kandungan etilendiamina Antara 166 dan 192 mg per g teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, yang diperoleh pada *Penetapan kadar*. Lakukan penetapan sebagai berikut:

Ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 500 mg aminofilin, jika perlu encerkan dengan air hingga lebih kurang 30 mL. Tambahkan *jingga metil LP,* titrasi dengan *asam hidroklorida 0,1 N LV.*

Tiap mL asam hidroklorida 0,1 N
setara dengan 3,005 mg $C_2H_8N_2$

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

Fase gerak, Pengencer, Larutan baku, Larutan resolusi dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Aminofilin*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg teofilin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 4 mL larutan ini masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam Aminofilin. Hitung jumlah dalam mg teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dalam larutan injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$1250C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan oleh *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal bebas karbon dioksida, dari kaca Tipe I, terlindung cahaya.

Penandaan Cantumkan kandungan teofilin anhidrat.

TABLET AMINOFILIN
Aminophylline Tablet

Aminofilin setara dengan teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Catatan Tablet Aminofilin yang disimpan dalam wadah tertutup rapat, bila dibuka akan memberikan bau amoniak yang kuat. Ini disebabkan terbentuknya uap dari etilendiamin.]*

Baku pembanding *Teofilin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Maserasi sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 500 mg aminofilin dengan 25 mL air, saring: filtrat menunjukkan reaksi basa terhadap *lakmus P*. Pada filtrat tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 3 N*, aduk dan dinginkan jika perlu, hingga terbentuk endapan. Saring dan simpan filtrat. Bilas endapan dengan sedikit air yang didinginkan dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: endapan yang diperoleh menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi B* dalam *Aminofilin*, dan jika dihablurkan kembali dari air dan dikeringkan pada suhu 105^0 selama 1 jam, melebur antara 270° dan 274°.

B. Filtrat yang diperoleh dari uji *A* menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi C* dalam *Aminofilin*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.
Alat tipe 2: 50 rpm
Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_7H_8N_4O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Teofilin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_7H_8N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Penetapan keseragaman kandungan*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Teofilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 200 mL air, kocok hingga hancur sempurna. Tambahkan air sampai tanda. Saring dan buang 20 mL filtrat pertama. Gunakan filtrat sebagai larutan uji.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan sel 1-cm, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm. Gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{TC}{D}\right)$$

T adalah jumlah mg teofilin anhidrat per tablet yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar teofilin dalam µg per mL *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Etilendiamin Antara 140 mg dan 190 mg etilen diamin, $C_2H_8N_2$ per g $C_7H_8N_4O_2$ yang diperoleh dari *Penetapan kadar*. Lakukan penetapan sebagai berikut:

Timbang saksama sejumlah serbuk tablet seperti diperoleh dari *Penetapan kadar* setara dengan lebih kurang 350 mg aminofilin anhidrat, masukkan ke dalam labu Erlemeyer 100 mL, tambahkan 20 mL air, dan hangatkan hingga suhu 50º dengan pengocokan secara berkala selama 30 menit. Dinginkan, saring. Masukkan filtrat ke dalam Erlemeyer 250-mL dan bilas dengan air hingga air pembilas bereaksi netral terhadap *lakmus P*. Kumpulkan filtrat dan air pembilas, tambahkan indikator *jingga metil LP* dan titrasi dengan *asam hidroklorida 0,1 N LV*.

Tiap mL asam hidroklorida 0,1 N
setara dengan 3,005 mg $C_7H_8N_4O_2$

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

Larutan A 10 mMol amonium asetat, masukkan 770,8 mg *amonium asetat P* ke dalam labu tentukur 1 L. Larutkan dengan air sampai 80% volume labu. Atur pH sampai 5,5 dengan *penambahan asam asetat glasial P*, encerkan dengan air sampai tanda. Saring dengan penyaring dengan porositas 0,2 µm.

Larutan B Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan cemaran persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis F Aminofilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 25 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *aminofilin BPFI* dan *Senyawa Sejenis F Aminofilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut 0,8 mg per mL dan 1 µg per mL. Masukkan 21 mg *aminofilin BPFI* ke dalam labu tentukur 25-mL, tambah 5 mL air, sonikasi sampai larut, dan tambahkan 1 mL *Larutan cemaran persediaan* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *aminofilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 0,17 mg per mL.

Larutan uji Serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama serbuk tablet setara dengan lebih kurang 34 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan 20 mL air dan aduk selama satu menit. Tambahkan 140 mL air dan sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,22 µm. Buang dua sampai tiga mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,7 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,4 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	98	2
7	50	50
7,3	10	90
8,3	10	90
8,31	98	2
12	98	2

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Resolusi, *R*, antara puncak aminofilin dan senyawa sejenis F aminofilin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase aminofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak aminofilin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Aminofilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar aminofilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tertera jumlah aminofilin anhidrat.

TABLET LEPAS TUNDA AMINOFILIN
Aminophylline Delayed-Released Tablet

Tablet Lepas Tunda Aminofilin mengandung aminofilin, setara dengan teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket *[Catatan Tablet lepas tunda aminofilin yang disimpan dalam wadah tertutup rapat, bila dibuka akan memberikan bau amoniak yang kuat. Ini disebabkan terbentuknya uap dari etilendiamin].*

Baku pembanding *Teofilin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

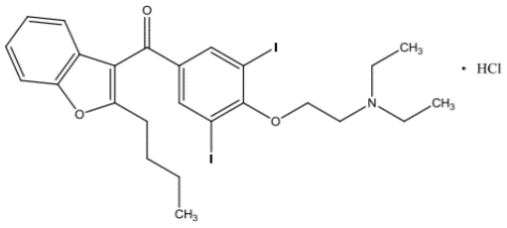
Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit untuk tablet lepas tunda (salut enterik), lakukan penetapan seperti tertera pada *Tablet Salut Enterik.*

Syarat lain Tablet lepas tunda menunjukkan reaksi seperti tertera pada uji *Identifikasi* dan memenuhi syarat *Keseragaman sediaan, Kandungan etilendiamin* dan *Penetapan kadar* seperti tertera pada *Tablet Aminofilin.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tertera kandungan teofilin anhidrat.

AMIODARON HIDROKLORIDA
Amiodarone Hydrochloride



2-Butil-3-benzofuranil 4-[2-(dietilamino)etoksi]-3,5-diiodofenil keton hidroklorida [19774-82-4]
2-Butil-3-benzofuranil 4-[2-(dietilamino)etoksi]-3,5-diiodofenil keton [1951-25-3]
$C_{25}H_{29}I_2NO_3.HCl$ BM 681,77

Amiodaron hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{25}H_{29}I_2NO_3.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur halus, putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam metilen klorida; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Amiodaron Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis D Amiodaron BPFI. Senyawa Sejenis E Amiodaron BPFI. Senyawa Sejenis H Amiodaron BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amiodaron Hidroklorida BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,2 dan 3,8. Lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 g zat dalam air dan panaskan pada suhu 80°, kemudian dinginkan. Encerkan dengan air hingga 20 mL.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat, keringkan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 2,25 mmHg, pada suhu 50º selama 4 jam.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; warna coklat pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari pada *Larutan baku*. *[Catatan Jika hasil yang didapat sulit untuk dinilai, saring larutan menggunakan penyaring membran dengan porositas 3 µm. Saring perlahan dan seragam, gunakan tekanan konstan dan sedang. Bandingkan bercak yang didapat pada penyaring dari larutan berbeda.]*

Dapar Timbang saksama lebih kurang 25 g *amonium asetat P*, larutkan dengan 25 mL air, tambahkan 38 mL *asam hidroklorida 70%*. Jika perlu, atur pH hingga lebih kurang 3,5 dengan penambahan *asam hidroklorida encer LP* atau larutan *amonia encer LP*. Encerkan dengan air hingga 100 mL.

Larutan baku timbal persediaan (Pb 1000 bpj) Timbang saksama sejumlah *timbal(II) nitrat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,6 mg per mL.

Larutan baku timbal Pipet sejumlah *Larutan baku timbal persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 bpj. *[Catatan Larutan dibuat segera sebelum digunakan.]*

Larutan fenolftalein Timbang 0,1 g *fenolftalein P*, larutkan dengan 80 mL *etanol P*, dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Larutan tioasetamida Timbang saksama sejumlah *tioasetamida P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 40 g per L. Pipet 0,2 mL larutan ini, tambahkan 1 mL campuran *gliserol 85%-natrium hidroksida 1 N*-air (4:3:1). Panaskan dalam tangas air selama 20 detik.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam krus silika bersama dengan 4 mL *magnesium sulfat P* (timbang sejumlah *magnesium sulfat P*, larutkan dan encerkan dengan *asam sulfat encer LP* hingga kadar lebih kurang 250 g per L). Campur menggunakan batang pengaduk kaca, dan panaskan hati-hati. Jika campuran berbentuk cairan, uapkan hati-hati hingga kering dalam tangas air. Panaskan secara bertahap hingga berpijar, dan lanjutkan pemanasan hingga didapatkan residu berwarna hampir putih atau abu-abu. Lakukan pemijaran pada suhu tidak lebih dari 800°. Dinginkan. Basahkan residu

dengan beberapa tetes *asam sulfat encer LP*. Uapkan dan pijarkan kembali, dan dinginkan. Total waktu pemijaran tidak lebih dari 2 jam. Larutkan residu dalam dua bagian, masing-masing dengan 5 mL larutan *asam hidroklorida P* 20%. Tambahkan 0,1 mL *Larutan fenolftalein* dan larutan *ammonia P* 25% dalam air hingga terjadi warna merah muda. Dinginkan, tambahkan *asam asetat glasial P* hingga warna larutan hilang, dan tambahkan 0,5 mL *asam asetat glasial P* berlebih. Jika perlu saring, bilas penyaring, dan encerkan dengan air hingga 20 mL.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* menggunakan 2 mL *Larutan baku timbal*. Tambahkan 2 mL *Larutan uji* ke dalam 10 mL larutan yang didapat.

Larutan pembanding Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, tambahkan 2 mL *Larutan baku* ke dalam 1 g zat.

Blangko Gunakan 10 mL air dan 2 mL *Larutan uji*.

Prosedur Tambahkan 2 mL *Dapar* ke dalam masing-masing 12 mL *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Blangko*, dan *Larutan pembanding*, campur, kemudian tambahkan 1,2 mL *Larutan tioasetamida*, dan segera campur. Uji larutan setelah 2 menit: uji tidak valid jika *Larutan baku* tidak menunjukkan warna agak coklat dibandingkan dengan *Blangko* atau jika *Larutan pembanding* tidak bisa dibandingkan dengan *Larutan baku*.

Iodida Tidak lebih dari 150 bpj.

Larutan A Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan ke dalam 40 mL air pada suhu 80°, kocok hingga larut sempurna. Dinginkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 15 mL *Larutan A*, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Tambahkan 1,0 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, 1,0 mL *kalium iodida LP* dengan kadar 88,2 mg per mL, dan 1,0 mL *kalium iodat 0,05 M*. Encerkan dengan air sampai tanda, diamkan selama 4 jam dan terlindung cahaya.

Larutan uji Pipet 15 mL *Larutan A*, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Tambahkan 1,0 mL *asam hidroklorida 0,1 N* dan 1,0 mL *kalium iodat 0,05 M*. Encerkan dengan air sampai tanda, diamkan selama 4 jam dan terlindung cahaya.

Prosedur Pipet 15 mL *Larutan A* dan 1,0 mL *asam hidroklorida 0,1 N,* masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Encerkan dengan air sampai tanda. Gunakan sebagai blangko. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 420 nm: serapan *Larutan uji* tidak lebih dari setengah serapan *Larutan baku*.

Cemaran organik *[Catatan Zat memenuhi persyaratan untuk kedua prosedur.]*

Prosedur 1 Tidak lebih dari 0,02%,

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metilen klorida P-metanol P-asam format anhidrat P* (17:2:1).

Larutan kalium iodobismutat Timbang saksama 100 g *asam tartrat P*, larutkan dalam 400 mL air dan tambahkan 8,5 g *bismut subnitrat P*. Kocok selama 1 jam, tambahkan 200 mL larutan *kalium iodida P* dengan kadar 400 g per L, dan kocok. Diamkan selama 24 jam, saring, dalam wadah terlindung cahaya.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis H Amiodaron BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metilen klorida P* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan baku B Gunakan campuran *Larutan baku A* dan *Larutan uji* (1:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metilen klorida P* hingga kadar lebih kurang 100 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah 50 µL *Larutan baku A*, 100 µL *Larutan baku B*, dan 50 µL *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *Silika gel* F_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tidak kurang dari dua pertiga tinggi lempeng, angkat lempeng, dan biarkan kering di udara dingin. Semprot dengan *Larutan kalium iodobismutat* kemudian dengan larutan *hidrogen peroksida 3%*. Segera amati bercak di bawah sinar matahari: bercak dari *Larutan baku B* terlihat jelas disebabkan senyawa sejenis H amiodaron. Setiap bercak dengan R_f yang sama dengan senyawa sejenis H amiodaron dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku A*.

Prosedur 2 Total cemaran tidak lebih dari 0,5%.

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

Dapar Pipet 3 mL *asam asetat glasial P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 800 mL air. Atur pH hingga lebih kurang 4,9 dengan penambahan larutan *amonia encer P*, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar* (4:3:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah sama masing-masing *Senyawa Sejenis D Amiodaron BPFI*, *Senyawa Sejenis E Amiodaron BPFI*, dan *Amiodaron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dalam sejumlah *metanol P* hingga kadar tertentu.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *Senyawa Sejenis D Amiodaron BPFI*, *Senyawa Sejenis E Amiodaron BPFI*, dan *Amiodaron Hidroklorida BPFI* masing-masing lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar amiodaron hidroklorida lebih kurang 5 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis D amiodaron dan senyawa sejenis E amiodaron tidak kurang dari 3,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 2 kali waktu retensi amiodaron, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak amiodaron dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Amiodaron Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar amiodaron hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A amiodaron	0,26	0,2
Senyawa sejenis D amiodaron	0,29	0,2
Senyawa sejenis E amiodaron	0,37	0,2
Senyawa sejenis B amiodaron	0,49	0,2
Senyawa sejenis C amiodaron	0,55	0,2
Senyawa sejenis G amiodaron	0,62	0,2
Senyawa sejenis F amiodaron	0,69	0,2
Amiodaron hidroklorida	1,00	-
Cemaran lain	-	0,1

Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%.

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

Dapar Timbang saksama 6,80 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 900 mL air dan tambahkan 1,0 mL *trietilamin P*. Atur pH hingga lebih kurang 6,0 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Amiodaron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P*, hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L26*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase amiodaron hidroklorida, $C_{25}H_{29}I_2NO_3$.HCl, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak amiodaron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Amiodaron Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar amiodaron hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

INJEKSI AMIODARON HIDROKLORIDA
Amiodarone Hydrochloride Injection

Injeksi Amiodaron hidroklorida adalah larutan steril Amiodaron hidroklorida. Mengandung Amiodaron hidroklorida, $C_{25}H_{29}I_2NO_3$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung pengawet yang sesuai.

Baku pembanding *Amiodaron Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis D Amiodaron BPFI. Senyawa Sejenis E Amiodaron BPFI. Benzil alkohol BPFI. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 8,33 unit Endotoksin FI per mg Amiodaron hidroklorida.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat, seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Iodida Tidak lebih dari 250 bpj *[Catatan Larutan dibuat segar dalam wadah coklat].* Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri UV-Vis* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191>.

Larutan kalium iodat Timbang saksama sejumlah kalium iodat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 10,7 gram per L.

Larutan kalium iodida Timbang saksama sejumlah kalium iodida, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 88,2 mg per L.

Larutan persediaan Amiodaron Pipet sejumlah volume zat ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan air dengan kadar 5 mg per mL.

Larutan baku Pipet masing-masing 15 mL *Larutan persediaan amiodaron*; 1 mL *asam hidroklorida 0,1 N*; 1 mL *Larutan kalium iodida*, 1 mL *Larutan kalium iodat* dan 2 mL air, campur dan diamkan selama 4 jam, terlindung cahaya.

Larutan uji Pipet 15 mL *Larutan persediaan amiodaron*, masing-masing 1 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, 1 mL *Larutan kalium iodat*, dan 3 mL air, campur dan diamkan selama 4 jam, terlindung cahaya.

Blangko Pipet masing-masing 15 mL *Larutan persediaan amiodaron*, 1 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, dan 4 mL air, campur dan diamkan selama 4 jam, terlindung cahaya.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* menggunakan sel 1-cm pada panjang gelombang 420 nm. Hitung jumlah iodida dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$\frac{(A_U - A_B)}{(A_S - A_B) - (A_U - A_B)} \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{126{,}90}{166{,}00}\right)$$

A_U, A_B dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji*, *Blangko*, dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar kalium iodida dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar amiodaron hidroklorida dalam g per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *126,90* dan *166,00* berturut-turut adalah bobot molekul iodida dan kalium iodida.

Benzil Alkohol (Jika ada) Antara 90 dan 110 %. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *fenol P*, larutkan dan encerkan dalam *isopropil alkohol P* hingga kadar 1 mg per mL.

Blangko Pipet 5 mL *Larutan baku internal,* masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda. Kadar larutan 0,2 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang sejumlah *Benzil alkohol BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *isopropil alkohol P* hingga kadar lebih kurang 1,62 mg per mL.

Larutan baku Pipet masing-masing 5 mL *Larutan baku internal* dan 3 mL *Larutan baku persediaan,* masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda.

Larutan uji persediaan Pipet 2 mL injeksi ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 1,61 mg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet masing-masing 5 mL *Larutan baku internal* dan 3 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda. Kadar fenol dan benzil alkohol berturut-turut lebih kurang 0,2 dan 0,19 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 0,32 mm x 30 m dilapisi 1 µm fase diam *G16*, dengan split rasio lebih kurang 10:1. Pertahankan suhu injektor pada 200º, detektor pada 200º, dan suhu kolom 150º. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju

alir 10 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk benzil alkohol terhadap fenol tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase benzil alkohol dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak benzil alkohol terhadap fenol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Benzil alkohol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar benzil alkohol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Dapar Buat larutan 3 mL per L *asam asetat glasial P* yang dibuat sebagai berikut: pada sejumlah volume *asam asetat glasial P* tambahkan 80% air dari volume total labu tentukur yang sesuai. Atur pH hingga 4,9 dengan penambahan *amonia P,* encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran *asetonitril P–metanol P-Dapar* (400:300:300), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P– metanol P-* air (50:30:20).

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Amiodaron Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,001 mg per mL.

Larutan baku B Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis D Amiodaron BPFI* dan *Senyawa sejenis E Amiodaron BPFI* larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,03 mg per mL dan 2 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume zat ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 240 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30° dan laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku A, Larutan baku B,* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 1,5 kali waktu retensi amiodaron dari *Larutan baku,* dan tidak kurang dari 2 kali waktu retensi amiodaron dari *Larutan uji* dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase Senyawa sejenis D amiodaron atau Senyawa sejenis E amiodaron dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis D amiodaron atau senyawa sejenis E amiodaron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku B;* C_S adalah kadar *Senyawa sejenis D Amiodaron BPFI* atau *Senyawa sejenis E Amiodaron BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku B*; C_U adalah kadar amiodaron hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *Larutan baku A;* C_S adalah kadar *Amiodaron Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku A*; C_U adalah kadar amiodaron hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Senyawa sejenis E Amiodaron	0,39	0,2
Senyawa sejenis D Amiodaron	0,55	3,0
Amiodaron	1,00	-
Cemaran lain	-	0,2
Total cemaran	-	3,5

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

Dapar Timbang lebih kurang 1,36 g *kalium fosfat monobasa P,* masukkan ke dalam labu tentukur 1-L, tambahkan 900 mL air dan 1 mL *trietilamin P.* atur pH

hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat P,* encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (800:200), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*–air (60:40).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amiodaron Hidroklorida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,012 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dua kali waktu retensi amiodaron dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase Amiodaron hidroklorida, $C_{25}H_{29}I_2NO_3$.HCl, dalam zat dengan rumus:

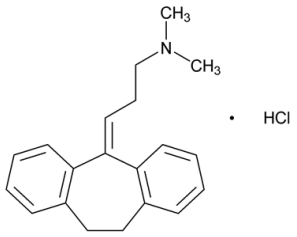
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Amiodaron Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar amiodaron hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, tidak tembus cahaya dan panas berlebih, pada suhu terkendali.

Penandaan Cantumkan pada etiket untuk dilarutkan dengan pembawa parenteral yang sesuai hingga mencapai kekuatan yang diinginkan sebelum digunakan. Cantumkan pada etiket, jenis dan jumlah pengawet yang digunakan, jika tidak menggunakan pengawet cantumkan "tidak mengandung pengawet".

AMITRIPTILIN HIDROKLORIDA
Amitriptyline Hydrochloride



10,11-dihidro-N,N-dimetil-5H-dibenzo[a,d]siklohepten-$\Delta^{5,\gamma}$-propilamin hidroklorida
[549-18-8]
$C_{20}H_{23}N.HCl$ BM 313,86

Amitriptilin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{20}H_{23}N.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur kecil; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam metanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Amitriptilin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara, tidak lebih dari 5mmHg, pada suhu 60° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Amitriptilin BPFI*. *Senyawa Sejenis B Amitriptilin BPFI*. *Siklobenzaprin Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º hingga bobot tetap. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Nortriptilin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amitriptilin Hidroklorida BPFI.*

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

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B,* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

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

Asam fosfat encer, Dapar, Fase gerak, Kesesuaian sistem, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar.*

Larutan baku Gunakan *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Penetapan Kadar.*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis amitriptilin dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis amitriptilin dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak senyawa sejenis amitriptilin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar masing-masing senyawa sejenis amitriptilin dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar amitriptilin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak senyawa sejenis amitriptilin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Amitriptilin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* dan C_U adalah kadar amitriptilin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. *[Catatan: Abaikan puncak dengan waktu retensi relatif kurang dari 0,22.]* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A amitriptilin	0,35	0,05
Senyawa sejenis B amitriptilin	0,52	0,15
Nortriptilin	0,60	0,15
Siklobenzaprin	0,76	0,15
Amitriptilin	1,0	-
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	1,0

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

Asam fosfat encer Campuran *asam fosfat P* - air (1:10).

Dapar Buat larutan *natrium fosfat dibasa P* 1,42 mg per mL, atur pH hingga 7,7 dengan penambahan *Asam fosfat encer.*

Fase gerak Campuran *metanol P* - *Dapar* (7:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amitriptilin Hidroklorida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan persediaan kesesuaian sistem A Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Amitriptilin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan persediaan kesesuaian sistem B Timbang saksama masing-masing sejumlah *Amitriptilin Hidroklorida BPFI, Senyawa Sejenis B Amitriptilin BPFI, Siklobenzaprin Hidroklorida BPFI,* dan *Nortriptilin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,4 mg per mL; 0,6 mg per mL; 0,6 mg per mL; dan 0,6 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Encerkan sejumlah volume *Larutan baku, Larutan persediaan kesesuaian sistem A*, dan *Larutan persediaan kesesuaian sistem B* dengan *Fase gerak* hingga kadar amitriptilin hidroklorida, senyawa sejenis A amitriptilin, senyawa sejenis B amitriptilin, siklobenzaprin hidroklorida dan nortriptilin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 1 µg per mL; 0,5 µg per mL; 1,5 µg per mL; 1,5 µg per mL; dan 1,5 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif senyawa sejenis tertera pada *Tabel*; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B amitriptilin dengan puncak nortriptilin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan

kromatografi selama satu setengah kali waktu retensi amitriptilin, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase amitriptilin hidroklorida, $C_{20}H_{23}N.HCl$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Amitriptilin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar amitriptilin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET AMITRIPTILIN HIDROKLORIDA
Amitriptyline Hydrochloride Tablet

Tablet Amitriptilin Hidroklorida mengandung Amitriptilin hidroklorida, $C_{20}H_{23}N.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amitriptilin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara, tidak lebih dari 5mmHg, pada suhu 60° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg amitriptilin hidroklorida ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *metanol P*, kocok dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring larutan, pipet 10 mL filtrat dan encerkan dengan *metanol P* hingga 100 mL. Spektrum serapan larutan menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Amitriptilin Hidroklorida BPFI.*

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

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N.*

Alat tipe1 : 100 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah amitriptilin hidroklorida, $C_{20}H_{23}N.HCl$, yang terlarut dengan mengukur alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Amitriptilin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{20}H_{23}N.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Dapar Larutkan 11,04 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 mL air, atur pH hingga 2,5 ± 0,5 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (58:42), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amitriptilin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 20 tablet ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan 250 mL *Fase gerak*, kocok selama 1 jam atau sampai tablet hancur. Tambahkan *Fase gerak* sampai tanda dan saring. Encerkan sejumlah volume filtrat (V_F mL) dengan *Fase gerak* (V_A mL) hingga kadar amitriptilin hidroklorida lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

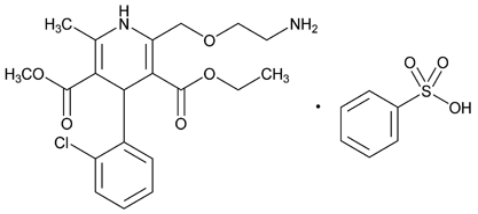
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, amitriptilin hidroklorida, $C_{20}H_{23}N.HCl$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500\left(\frac{C}{20}\right)\left(\frac{V_A}{V_F}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Amitriptilin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; V_A dan V_F berturut-turut adalah volume dalam mL *Fase gerak* dan filtrat pada pengenceran *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak amitriptilin hidroklorida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

AMLODIPIN BESILAT
Amlodipine Besylate



3-Etil5-metil(±)-2-[(2-aminoetoksi)metil]-4-(o-kloro-fenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridin dikarboksilat monobenzen sulfonat [111470-99-6]
$C_{20}H_{25}ClN_2O_5.C_6H_6O_3S$ BM 567,05

Amlodipin Besilat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5.C_6H_6O_3S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam 2-propanol dan dalam air.

Baku pembanding *Amlodipin Besilat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amlodipin Besilat BPFI.*

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

Rotasi optik <1081> Antara −0,10° dan +0,10°; lakukan penetapan pada 20° menggunakan larutan 10 mg per mL dalam *metanol P*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik

Prosedur 1

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metil isobutil keton P*-air-*asam asetat glasial P* (50:25:25), kocok dan biarkan sampai terpisah. Gunakan lapisan atas.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 14 mg *Amlodipin Besilat BPFI,* masukkan ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 0,2 mL *metanol P.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amlodipin Besilat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 7 mg per mL.

Larutan baku 1 Pipet 3 mL *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 1 mL *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 140 mg zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 70 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan baku 1,* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak,* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan panaskan pada suhu 80° selama 15 menit. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 dan 365 nm. Harga R_f bercak lain selain bercak utama *Larutan kesesuaian sistem* berturut-turut adalah lebih kurang 0,18 dan 0,22. Intensitas bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak pada *Larutan baku 1* (0,3%).Tidak lebih dari dua bercak pada *Larutan uji* lebih besar dari bercak pada *Larutan baku 2* (0,1%).

Prosedur 2

Tidak lebih dari 0,3% masing-masing untuk cemaran A amlodipin dan total cemaran lain.Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,0 dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan kesesuaian sistem Larutkan lebih kurang 5 mg zat dalam 5 mL *hidrogen peroksida P,* panaskan pada suhu 70° selama 45 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amlodipin Besilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem.* Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak cemaran A amLodipin (3-etil5-metil 2-[(2-aminoetoksi) metil]-4-(2-

klorofenil)-6-metilpiridin-3,5-dikarboksilat] dan puncak amlodipin tidak kurang dari 4,5; waktu retensi relatif benzen sulfonat, cemaran A amlodipin dan amLodipin berturut-turut adalah lebih kurang 0,2; 0,5 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama tiga kali waktu retensi amlodipin besilat, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons relatif cemaran A amLodipin dan cemaran lain berturut-turut adalah 0,5 dan 1,0; C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar amlodipin besilat dalam mg per mL *Larutan baku* dan *Larutan uji;* r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak amLodipin besilat dari *Larutan baku.* Abaikan puncak yang lebih kecil dari 0,03% dan puncak benzen sulfonat.

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

Dapar pH 3,0 Larutkan 7,0 mL *trietilamina P* dalam 800 mL air. Atur pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 3,0-metanol P-asetonitril P* (50:35:15), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amlodipin Besilat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam persentase, amlodipin besilat, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5.C_6H_6O_3S$, dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Amlodipin Besilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar amlodipin besilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam suhu ruang.

TABLET AMLODIPIN BESILAT
Amlodipine Besylate Tablets

Tablet Amlodipin Besilat mengandung amlodipin, $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amlodipin Besilat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Amlodipin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat dalam sel setebal 2 cm pada daerah panjang gelombang antara 200 nm dan 400 nm menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Amlodipin Besilat BPFI.* Lakukan penyiapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* seperti tertera pada uji *Disolusi*.

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

Disolusi <1231> *[Catatan Semua larutan yang mengandung amlodipin tidak boleh bersinggungan dengan baja tahan karat karena penguraian amlodipin]*

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,01 N.*

Alat tipe 2: 75 rpm. *[Catatan Gunakan dayung yang dilapisi bahan teflon atau bahan inert lainnya selain baja tahan karat]*

Waktu: 30 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amlodipin Besilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar sebagai berikut:

- 0,00695 mg per mL untuk tablet dengan kadar amlodipin besilat 2,5 mg.

- 0,0139 mg per mL untuk tablet dengan kadar amlodipin besilat 5 mg.
- 0,0278 mg per mL untuk tablet dengan kadar amlodipin besilat 10 mg.

Larutan stabil selama 1 hari.

Larutan uji Saring alikot menggunakan penyaring membran porositas 0,45 µm.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm menggunakan sel kuarsa berukuran 1-cm dan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase amlodipin, $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)\left(\frac{408{,}88}{567{,}05}\right)100DV$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Amlodipin Besilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah kadar amlodipin besilat sesuai etiket; *408,88* dan *567,05* berturut-turut adalah bobot molekul amlodipin dan amlodipin besilat; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; *V* adalah volume *Media disolusi* (500 mL).

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) amlodipin, $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Dapar, Fase gerak, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan uji Ambil sejumlah tablet masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL sehingga diperoleh kadar amlodipin 0,4 mg per mL. Tambahkan 10 mL *Fase gerak.* Kocok hingga tablet hancur, lanjutkan dengan sonikasi selama 5 menit hingga larut sempurna, biarkan hingga suhu ruang. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kocok dengan pengocok magnetik selama 15 menit, saring menggunakan penyaring membran porositas 0,45 µm, buang 5 mL filtrat pertama.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{406{,}86}{522{,}93}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A amlodipin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Amlodipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar amlodipin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 406,86* dan *522,93* berturut-turut adalah bobot molekul senyawa sejenis A amlodipin dan senyawa sejenis A amlodipin fumarat.

Hitung persentase amlodipin-glukosa/galaktosa atau amlodipin-laktosa, jika ada, dan produk degradasi lainnya dalam tablet dengan rumus :

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{408{,}88}{567{,}05}\right)100$$

r_i adalah respons puncak amlodipin-glukosa/galaktosa, amlodipin-laktosa atau produk degradasi lainnya dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak amlodipin dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Amlodipin Besilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar amlodipin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 408,88* dan *567,05* berturut-turut adalah bobot molekul amlodipin dan amlodipin besilat. Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas tidak lebih dari (%)
Senyawa sejenis A Amlodipin[a]	0,50	1,0
Amlodipin-laktosa[b]	0,80	0,5
Amlodipin-glukosa/galaktosa	0,90	0,5
Amlodipin besilat	1,0	-
Produk degradasi lain tidak spesifik	-	0,2

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

Dapar pH 3,0 Larutkan 7,0 mL *trietilamina P* dalam 900 mL air. Atur pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 3,0-metanol P-asetonitril P* (50:35:15), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amlodipin Besilat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Amlodipin Besilat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,0275 dan 0,0025 mg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan 5 tablet dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan 50 mL *Fase gerak* dan kocok hingga tablet hancur. Tambahkan 300 mL *Fase gerak*, tutup dan kocok menggunakan pengocok bolak balik selama 30 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan campur.

Larutan uji Encerkan sejumlah *Larutan uji persediaan* dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar amlodipin lebih kurang 0,02 mg per mL. Saring larutan menggunakan penyaring membran porositas 0,45 µm. Buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom 3,9 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur [Catatan Lakukan kromatografi selama tiga kali waktu retensi puncak amlodipin]*: resolusi, *R*, antara puncak amlodipin dan senyawa sejenis A amlodipin tidak kurang dari 8,5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 untuk masing-masing amlodipin dan senyawa sejenis A amlodipin; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0% untuk senyawa sejenis A amlodipin.

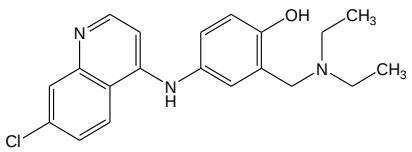
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase amlodipin, $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$ dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{408{,}88}{567{,}05}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak amlodipin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Amlodipin Besilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar amlodipin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 408,88* dan *567,05* berturut-turut adalah bobot molekul amlodipin dan amlodipin besilat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam suhu ruang terkendali.

AMODIAKUIN HIDROKLORIDA
Amodiaquine Hydrochloride



.2HCl.2H$_2$O

4-[(7-kloro-4-kuinolil)amino]-α-(dietilamino)-o-kresol dihidroklorida dihidrat [6398-98-7].

$C_{20}H_{22}ClN_3O.2HCl.2H_2O$ BM 464,81
Anhidrat BM 428,79

Amodiakuin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{20}H_{22}ClN_3O.2HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur warna kuning; tidak berbau dan berasa pahit.

Kelarutan Larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam benzen, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Amodiakuin Hidroklorida BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Kesempurnaan melarut <901> Larutan jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 200 mg zat dalam 10 mL air.

Identifikasi

A. Masukkan 20 mg zat ke dalam corong pisah, larutkan dalam 10 mL air, tambahkan 1 mL *amonium hidroksida P,* ekstraksi dengan 25 mL *kloroform P*.Tampung dan uapkan ekstrak kloroform, kemudian keringkan residu pada 105° selama 2 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amodiakuin Hidroklorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL zat dalam larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Amodiakuin Hidroklorida BPFI.*

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak kurang dari 7,0% dan tidak lebih dari 9,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P* dan *etanol mutlak P* (9:1).

Larutan baku 1 Timbang lebih kurang 20 mg *Amodiakuin Hidroklorida BPFI,* masukkan ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca.Tambahkan 1 mL *kloroform P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P*, kocok kuat selama 2 menit. Biarkan

padatan mengendap, tuang cairan ke dalam tabung kedua.

Larutan baku 2 Encerkan 1 bagian volume *Larutan baku 1* dengan *kloroform P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P* hingga 200 bagian volume larutan.

Larutan uji Timbang lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca. Tambahkan 10 mL *kloroform P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P*, kocok dengan kuat selama 2 menit. Biarkan padatan mengendap, tuang cairan ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca kedua.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku 1, Larutan baku 2* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat. Biarkan kering dan amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*. Tidak terdapat bercak sekunder dari *Larutan uji* yang lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 2.*

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat; gunakan *dimetil sulfoksida LP* sebagai pelarut.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Ukur serapan *Larutan uji* dan larutan *Amodiakuin Hidroklorida BPFI* dalam larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) dengan kadar lebih kurang 15 µg per mL pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 342 nm. Gunakan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, amodiakuin hidroklorida, $C_{20}H_{22}ClN_3O.2HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$20C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Amodiakuin hidroklorida BPFI* dalam µg per mL larutan baku; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET AMODIAKUIN HIDROKLORIDA
Amodiaquine Hydrochloride Tablet

Tablet Amodiakuin Hidroklorida mengandung Amodiakuin Hidroklorida, $C_{20}H_{22}ClN_3O.2HCl.\ 2H_2O$, setara dengan Amodiakuin, $C_{20}H_{22}ClN_3O$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amodiakuin Hidroklorida BPFI*, tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Gerus 1 tablet atau lebih, masukkan serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg amodiakuin ke dalam corong pisah 125 mL. Tambahkan 20 mL air, kocok selama 1 menit. Tambahkan 25 mL *kloroform P* dan 1 mL *amonium hidroksida P*, kocok selama 2 menit dan setelah mengendap saring ekstrak kloroform melalui kapas yang telah dibasahi *kloroform P*, tampung ekstrak ke dalam wadah yang sesuai untuk penguapan. Uapkan kloroform dan keringkan residu pada 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Amodiakuin Hidroklorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan uji yang dibuat seperti pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Amodiakuin Hidroklorida BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL air.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{22}ClN_3O.2HCl.2H_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan Baku Amodiakuin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 342 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{20}H_{22}ClN_3O.2HCl.2H_2O$, setara dengan $C_{20}H_{22}ClN_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 300 mg amodiakuin masukkan ke dalam gelas piala 250-mL, tambahkan 100 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100). Panaskan di atas tangas uap selama lebih kurang 15 menit dengan sekali-sekali digoyang.

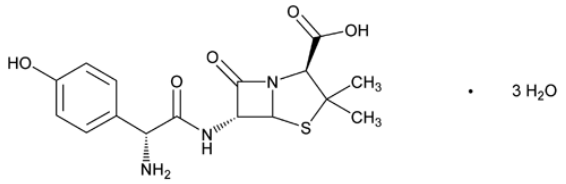
Dinginkan pada suhu ruang, pindahkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Pipet 10 mL beningan ke dalam corong pisah 125-mL. Tambahkan lebih kurang 10 mL *asam hidrokloridaP* (1 dalam 100), bilas dengan 20 mL *kloroform P,* buang lapisan kloroform. Tambahkan 4,5 mL *natrium hidroksida 1 N*, ekstraksi empat kali tiap kali dengan 25 mL *kloroform P*. Ekstraksi kumpulan kloroformtiga kali tiap kali dengan 50 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100). Kumpulkan ekstrak asam dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Pipet 20 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 342 nm, gunakan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) sebagai blangko. Bandingkan dengan *Amodiakuin Hidroklorida BPFI* dengan kadar lebih kurang 15 µg per mL yang diperlakukan sama dengan larutan uji. Hitung jumlah dalam mg amodiakuin hidroklorida, $C_{20}H_{22}ClN_3O.2HCl.2H_2O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$21{,}68C\left(\frac{A_C}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Amodiakuin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL larutan baku dihitung terhadap zat anhidrat; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Kadar amodiakuin, $C_{20}H_{22}ClN_3O$ ditetapkan dengan cara dikalikan dengan 0,7656.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AMOKSISILIN
Amoxicillin



Asam (2S,5R,6R)-6[(R)-(–)-2-amino-2-(p-hidroksifenil)-asetamido]-3,3-dimetil-7 -okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat trihidrat
[61336-70-7]
$C_{16}H_{19}N_3O_5S.3H_2O$ BM 419,45
Anhidrat [26787-78-0] BM 365,41

Amoksisilin mengandung tidak kurang dari 900 µg per mg dan tidak lebih dari 1050 µg per mg, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam metanol; tidak larut dalam benzen, dalam karbon tetraklorida dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, merupakan bentuk trihidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis A Amoksisilin BPFI*. *Senyawa Sejenis D Amoksisilin BPFI*. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Amoksisilin BPFI.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mg amoksisilin, jika pada etiket tertera amoksisilin steril atau harus dilakukan proses sterilisasi untuk pembuatan sediaan injeksi.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Jika pada etiket dinyatakan amoksisilin steril, lakukan penetapan dengan *Inokulasi langsung ke dalam Media* seperti tertera pada *Uji sterilitas sediaan,* sebagai ganti menggunakan *Media Cair Tioglikolat* yang mengandung larutan *polisorbat 80* (5 mg per mL) dan sejumlah penisilinase steril secukupnya untuk menginaktivasi amoksisilin pada masing-masing tabung, gunakan "*Soybean-Casein Digest Medium"* mengandung *polisorbat 80* (5 mg per mL) dan sejumlah penisilinase steril yang cukup untuk menginaktivasi amoksisilin pada masing-masing tabung dan goyang labu sampai larut sempurna sebelum disaring.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 2 mg per mL.

Air <1031>*Metode I* Antara 11,5% dan 14,5%.

Dimetilanilin <362> Memenuhi syarat.

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

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 2,72 mg per mL, atur pH hingga 5,0 ± 0,1 dengan

penambahan *kalium hidroksida 1 N* atau larutan *asam fosfat P* 20%, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *metanol P.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amoksisilin BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 12,5 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing sejumlah *Senyawa Sejenis A Amoksisilin BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Amoksisilin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar masing-masing 12,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per mL *[Catatan simpan larutan ini pada suhu 4° dan gunakan dalam waktu 4 jam.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom dan autoinjektor berturut-turut pada 40° dan 4°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	97	3
10	97	3
22	75	25
26	97	3

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kedua puncak senyawa sejenis A amoksisilin dan senyawa sejenis D amoksisilin tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times F\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak amoksisilin dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar amoksisilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg. Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* dan total cemaran tidak lebih dari 5,0%.

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis I amoksisilin (D-hidroksifenilglisin)	0,32	1,0
Senyawa sejenis D amoksisilin (Amoksisilin cincin terbuka)	0,53	1,0
	0,68	1,0
Senyawa sejenis A amoksisilin (asam 6-aminopenisilanat)	0,78	0,5
Senyawa sejenis B amoksisilin (L-amoksisilin)	0,87	-
Amoksisilin	1,0	-
Senyawa sejenis G amoksisilin (D-hidroksifenil-glisilamoksilin)	2,9	0,1
Senyawa sejenis E amoksisilin (derivat amoksisilin peniloik)	4,5	1,0
Senyawa sejenis M (*N*-(penisilan-6-il) cincin terbuka amoksilinamida)	6,0	1,0
Senyawa sejenis F amoksisilin (Fenilpirazinediol)	6,3	-
Senyawa sejenis C (Produk penyusunan ulang amoksisilin)	6,4	1,0
Senyawa sejenis E amoksisilin (derivat amoksisilin peniloik)	6,7	1,0
Senyawa sejenis J amoksisilin (cincin terbuka dimer amoksisilin)	8,8	1,0
Senyawa sejenis L amoksisilin(*N*-(penisilan-6-il) amoksisilinamida)	9,0	1,0
Cemaran lain	-	1,0

Abaikan respons puncak cemaran yang lebih kecil dari 0,03% respons puncak amoksisilin dalam *Larutan baku*.

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

Pengencer Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar 6,8 mg per mL, atur pH hingga 5,0 ± 0,1 dengan penambahan *kalium hidroksida P* 45%.

Fase gerak Campuran *Pengencer* - *asetonitril P* (24:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amoksisilin BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar setara dengan lebih kurang 1,2 mg per mL. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju

alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dalam µg per mg zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar amoksisilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan *P* adalah potensi amoksisilin dalam µg per mg *Amoksisilin BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.
Penandaan Jika digunakan untuk sediaan injeksi, pada etiket tertera hanya untuk hewan dan steril atau harus mengikuti proses selanjutnya dalam pembuatan sediaan injeksi. Pada etiket amoksisilin lain harus dicantumkan hanya digunakan dalam pembuatan obat non parenteral.

KAPSUL AMOKSISILIN
Amoxicillin Capsules

Kapsul Amoksisilin mengandung amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; dalam bentuk trihidrat, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan Kadar.*

Disolusi <1231>
Uji 1
Media disolusi : 900 mL air.
Alat tipe 1 : 100 rpm untuk kapsul berisi 250 mg.
Alat tipe II : 75 rpm, untuk kapsul berisi 500 mg.
Waktu : 60 menit.
Prosedur Lakukan penetapan persentase amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Amoksisilin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm.
Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2
Media disolusi : 900 mL air.
Alat tipe 1 : 100 rpm.
Waktu : 90 menit.
Prosedur Lakukan penetapan persentase amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Amoksisilin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm.
Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Batas mikroba <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 10^3 unit koloni per g dan total kapang khamir tidak lebih dari 10^2 unit koloni per g.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.
Dapar Timbang saksama sejumlah *kalium fosfat monobasa P,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 6,8 g per L. atur pH hingga 5,0 ± 0,1 dengan penambahan larutan *kalium hidroksida P* 45%.
Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (1:24). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.
Larutan baku Timbang saksama sejumlah A*moksisilin BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.]*
Larutan uji Timbang isi tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 200 mg amoksisilin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan *Dapar* sampai tanda. Jika perlu sonikasi hingga larut sempurna dan gunakan filtrat sebagai *Larutan uji. [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.]*
Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap

Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times F\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar amoksisilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi amoksisilin dalam µg per mg *Amoksisilin BPFI; F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

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

Penandaan Jika tidak menggunakan *Disolusi Uji 1,* cantumkan uji disolusi yang digunakan.

TABLET AMOKSISILIN
Amoxicillin Tablet

Tablet Amoksisilin mengandung Amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% seperti tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, merupakan bentuk trihidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P-kloroform P*-air-*piridin P* (90:80:30:10).

Penampak bercak Larutan *ninhidrin P* 3 mg per mL dalam *etanol P.*

Larutan baku Timbang sejumlah *Amoksisilin BPFI,* larutkan dalam *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 4 mg per mL. Gunakan dalam waktu 10 menit setelah pembuatan.

Larutan uji Pada sejumlah serbuk tablet tambahkan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar setara dengan lebih kurang 4 mg per mL. Gunakan dalam waktu 10 menit setelah pembuatan.

Volume penotolan 5 µL.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Keringkan lempeng dengan udara hangat selama 10 menit. Tandai bercak pada kromatogram dengan menyemprotkan *Penampak bercak*. Keringkan pada 110° selama 5 menit.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL air

Alat tipe 2 : 75 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 5,0 Larutkan lebih kurang 27,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 3 liter air, atur pH hingga 5,0 ± 0,1 dengan penambahan *kalium hidroksida 45% (b/b)*. Encerkan dengan air hingga 4 liter.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 5,0-asetonitril P* (3900:100), saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amoksisilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 5,0* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. Gunakan larutan ini dalam waktu 6 jam setelah pembuatan.

Larutan uji Saring sejumlah larutan disolusi melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,045 mg per mL. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam setelah pembuatan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung 2 mm x 2 cm berisi bahan pengisi *L2*. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit, pertahankan suhu kolom pada 40° ± 1°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogam dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor kapasitas, *k'*, antara 1,1 dan 2,8; efisiensi kolom tidak kurang dari 1700 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ terlarut dengan rumus:

$$0{,}9DCP\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

D adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; *C* adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan*

baku; *P* adalah kandungan amoksisilin dalam µg per mg *Amoksisilin BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk tablet kunyah Lakukan *Prosedur* disolusi seperti di atas.

Untuk tablet kunyah yang mengandung 200 mg atau 400 mg

Waktu : 20 menit

Toleransi : Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk tablet kunyah yang mengandung 125 mg atau 250 mg

Waktu : 90 menit

Toleransi : Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam blender berkecepatan tinggi yang berisi sejumlah volume *Pengencer* yang diukur saksama hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL amoksisilin anhidrat. Blender selama 4 ± 1 menit, Biarkan lebih kurang 5 menit dan sentrifus sebagian campuran. *[Catatan Jika volume Pengencer yang tersedia lebih dari 500 mL, masukkan 5 tablet ke dalam labu tentukur dengan kapasitas tertentu hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL amoksisilin anhidrat, tambahkan Pengencer lebih kurang tiga per empat kapasitas labu, sonikasi selama 5 menit dan encerkan dengan Pengencer sampai tanda dan aduk dengan pengaduk magnetik selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus sebagian campuran].*Saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil. Gunakan larutan ini dalam waktu 6 jam setelah pembuatan.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amoksisilin.* Hitung jumlah dalam mg amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{V}{5000}\right)CP\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah kandungan amoksisilin dalam µg per mg *Amoksisilin BPFI*; *V* adalah volume *Pengencer* dalam mL yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

Penandaan Etiket tablet kunyah menyatakan bahwa harus dikunyah sebelum ditelan. Tablet yang ditujukan hanya untuk obat hewan juga harus diberi etiket, hanya untuk penggunaan hewan.

AMOKSISILIN UNTUK SUSPENSI ORAL
Amoxicillin for Oral Suspension

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

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, merupakan bentuk trihidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

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

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

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

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

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

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

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

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

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

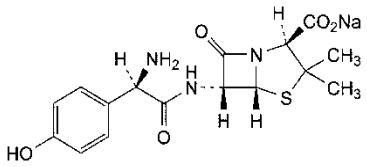
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dalam suspensi dengan rumus:

$$\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times P \times F \times 100$$

C_S adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar amoksisilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *P* adalah potensi amoksisilin dalam µg per mg *Amoksisilin BPFI; F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

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

AMOKSISILIN NATRIUM
Amoxicillin Sodium



Natrium-(2S,5R,6R)-6-[[(2R)-2-amino-2-(4-hidroksifenil asetil]amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3,2,0]heptan-2-karboksilat [34642-77-8]
$C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$ BM 387,4

Amoksisilin Natrium mengandung tidak kurang dari 89,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih; sangat higroskopik.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol mutlak; sangat sukar larut dalam aseton.

Baku pembanding *Amoksisilin Natrium BPFI*; *Amoksisilin Trihidrat BPFI; Ampisilin Trihidrat BPFI; Sefadroksil BPFI; Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Lakukan identifikasi *A, D* atau *B, C, D*

A. Timbang 250 mg zat, larutkan dalam 5 mL air, tambahkan 0,5 mL *asam asetat encer LP*, aduk dan diamkan dalam tangas es selama 10 menit. Saring dan bilas residu dengan 2 sampai 3 mL campuran air - *aseton P* (1:9). Keringkan dalam oven pada suhu 60° selama 30 menit. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Amoksisilin Trihidrat BPFI*.

B. Lakukan penetapan secara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <281>.

Fase gerak Campuran *aseton P* dan larutan *amonium asetat P* 15,4%, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P* (10:90).

Larutan baku A Larutkan 25,0 mg *Amoksisilin Trihidrat BPFI* dalam 10 mL larutan *natrium bikarbonat P* 4,2%.

Larutan baku B Larutkan 25,0 mg *Amoksisilin Trihidrat BPFI* dan 25,0 mg *Ampisilin Trihidrat BPFI* dalam 10 mL larutan *natrium bikarbonat P* 4,2%.

Larutan uji Larutkan 25 mg zat dalam 10 mL larutan *natrium bikarbonat P* 4,2%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 1,0 µL *Larutan baku A*, *Larutan Baku B* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi campuran *silika gel P* yang tersilanisasi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan lempeng kering di udara dan paparkan dengan uap *iodum P* hingga bercak tampak. Bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* mempunyai harga R_f, warna dan ukuran yang sama dengan bercak utama yang diperoleh dari *Larutan baku A*. Kromatogram *Larutan baku B* menunjukkan dua bercak yang terpisah dengan sempurna.

C. Masukkan lebih kurang 2 mg zat ke dalam tabung reaksi dengan ukuran panjang lebih kurang 150 mm dan diameter dalam 15 mm. Basahkan dengan 0,05 mL air dan tambahkan 2 mL *asam sulfat-formaldehid LP* goyangkan tabung: larutan praktis tidak berwarna. Panaskan tabung dalam tangas air selama 1 menit: terjadi warna kuning tua.

D. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan <881> Tidak lebih opalesen dari *Suspensi padanan II*; Timbang saksama lebih kurang

1,0 g zat, larutkan dalam 10,0 mL air: larutan tidak boleh lebih keruh dari *Suspensi padanan II*. Larutan awal berwarna merah muda, setelah 5 menit, ukur serapan pada 430 nm: serapan tidak lebih besar dari 0,20.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0 g zat dalam 20 mL *air bebas karbon dioksida P*.

Rotasi jenis <1081> Antara +240º dan +290º dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan 62,5 mg zat yang dilarutkan dalam larutan *kalium biftalat P* 0,4% hingga 25,0 mL.

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

Dapar Larutan *kalium fosfat monobasa 0,2 N*, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *natrium hidroksida encer LP*. Encerkan 25 mL larutan hingga 100 mL.

Fase gerak A Campuran *asetonitril P - Dapar* (1:99).

Fase gerak B Campuran *asetonitril P - Dapar* (1:4).

Fase gerak Gunakan variasi *Fase gerak A* dan *Fase gerak B* seperti tertera pada *Sistem kromotografi.*

Larutan baku A Timbang saksama 30,0 mg *Amoksisilin Trihidrat BPFI*, masukan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak A* sampai tanda.

Larutan baku B Timbang saksama 4,0 mg *Sefadroksil BPFI*, masukan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak A* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku A*, encerkan dengan dengan *Fase gerak A* sampai tanda.

Larutan baku C Pipet 2 mL *Larutan baku a* ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Fase gerak A* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Fase gerak A* sampai tanda.

Larutan baku D Timbang saksama 200 mg Amoksisilin trihidrat BPFI, tambahkan 1,0 mL air, kocok dan tambahkan tetes demi tetes *natrium hidroksida encer LP*, sampai larut. pH larutan kurang lebih 8,5. Simpan larutan pada suhu ruang selama 4 jam. Pipet 0,5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak A* sampai tanda.

Blangko Gunakan *Fase gerak A.*

Larutan uji A Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak A* sampai tanda.

Larutan uji B Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukan ke dalam labu tentukur 20-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak A* sampai tanda. Buat larutan segera sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Fase gerak A (%)	Fase gerak B (%)
0 - t_R	92	8
t_R – (t_R + 25)	92 → 0	8 → 100
(t_R + 25) - (t_R + 40)	0	100
(t_R + 40) - (t_R + 55)	92	8

t_R adalah waktu retensi amoksisilin yang diperoleh dari *Larutan baku C.*

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak amoksisilin dan sefadroksil tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku B, Larutan baku C,* mengikuti eluasi isokratik; dan *Larutan baku D, Larutan uji B,* dan *Blangko* mengikuti eluasi gradien ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Dari kromatogram *Larutan baku D* lakukan identifikasi cemaran: waktu retensi relatif cemaran C, amoksisilin dimer (cemaran J; n=1), dan amoksisilin trimer (cemaran J n=2), berturut-turut lebih kurang 3,4; 4,1 dan 4,5 relatif terhadap amoksisilin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak; resolusi, *R*, antara puncak amoksisilin dan sefadroksil minimum 2,0; Jika perlu, atur perbandingan *Fase gerak A* dan *Fase gerak B*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Batas
Cemaran J (n=1)	Tidak lebih dari 3 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (3 %)
Cemaran lain	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (2 %)
Total cemaran	Tidak lebih dari 9 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (9 %)

Abaikan respons puncak 0,1 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,1%).

Dimetilanilin <362> Tidak lebih dari 20 bpj.

Asam 2-etilheksanoat Tidak lebih dari 0,8%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas*, seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan 100 mg 3-asam sikloheksilpropionat dalam 100 mL *sikloheksan P.*

Larutan baku Larutkan 75 mg asam 2-etil heksanoat dalam *Larutan baku internal* hingga 50,0 mL. Pipet 1 mL larutan, tambahkan 4,0 mL *asam hidroklorida P*. Kocok kuat selama 1 menit. Biarkan lapisan memisah, jika perlu lakukan sentrifugasi, gunakan lapisan atas.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur, tambahkan 4,0 mL *asam hidroklorida P*. Kocok kuat dengan 1 mL *Larutan baku internal* selama 1 menit. Biarkan lapisan memisah, jika perlu lakukan sentrifugasi, gunakan lapisan atas.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,53 mm x 10 meter dilapisi makrogol 20.000 2-nitrotereftalat (*G35)* setebal 1,0 µm. Gunakan gas *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 10 mL per menit. Suhu injektor 200°, suhu detektor 300° dan atur suhu kolom sebagai berikut:

waktu (menit)	suhu (°)	kenaikan suhu (°/menit)	Keterangan
0-2	40	-	isotermal
2-7,3	40 → 200	30	gradien linear
7,3-10,3	200	-	isotermal

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam 2-etilheksanoat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam 2-etilheksanoat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar 2-etilheksanoat dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Logam berat <371> *Metode IV* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dan 2 mL *Larutan baku timbal (10 bpj).*

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan menggunakan 400 mg.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Pirogen <231> Memenuhi syarat, lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1 mL per kg yang mengandung 20 mg zat uji per mL dalam *air untuk injeksi P.*

Endotoksin Bakteri <201> Tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mg, jika digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral tanpa prosedur sterilisasi lebih lanjut.

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

Dapar, Fase gerak A, Fase gerak B, Larutan baku A, Larutan uji A, Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Cemaran organik. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak, seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang 6 kali tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku A* dan *Larutan uji A* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase Amoksisilin natrium, $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{387{,}4}{365{,}41}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji A* dan *Larutan baku A*; C_S adalah kadar *Amoksisilin Trihidrat BPFI* setara amoksisilin dalam mg per mL *Larutan baku A*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji A* berdasarkan bobot yang ditimbang; *387,4* dan *365,41* berturut-turut adalah bobot molekul amoksisilin natrium dan amoksisilin.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Jika bahan steril, simpan dalam wadah steril tertutup rapat dan bersegel.

TABLET AMOKSISILIN DAN KALIUM KLAVULANAT
Amoxicillin and Potassium Clavulanate Tablets

Tablet Amoksisilin dan Kalium Klavulanat mengandung amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dan asam klavulanat, $C_8H_9NO_5$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; dalam bentuk trihidrat, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Litium Klavulanat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin.

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

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi : 900 mL air.

Alat tipe 2 : 75 rpm.

Waktu : 30 menit; atau 45 menit untuk tablet yang pada etiket tertera sebagai tablet kunyah.

Lakukan penetapan persentase amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dan asam klavulanat, $C_8H_9NO_5$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Gunakan alikot.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama Hitung persentase amoksisilin ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) dan asam klavulanat ($C_8H_9NO_5$), yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dan tidak kurang dari 80% (Q) $C_8H_9NO_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Untuk tablet kunyah dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dan $C_8H_9NO_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2

Media disolusi, Alat tipe 2 dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Uji 1.*

Waktu: 45 menit untuk amoksisilin dan 30 menit untuk asam klavulanat.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dan dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_8H_9NO_5$ dari jumLah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I*

Kekuatan tablet amoksisilin (mg per tablet)	Batas, tidak lebih dari (%)
≤250	7,5
>250 dan ≤500	10,0
>500	11,0

Untuk tablet kunyah

Kekuatan tablet amoksisilin (mg per tablet)	Batas, tidak lebih dari (%)
≤125	6,0
>125	8,0

Batas mikroba <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 10^3 unit koloni per g dan total kapang khamir tidak lebih dari 10^2 unit koloni per g.

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

Dapar, Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral.*

Larutan uji persediaan Larutkan tidak kurang dari 10 tablet dalam air dengan bantuan pengaduk mekanik, pindahkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan air sampai tanda. Saring sejumlah tertentu larutan ini, buang 10 mL filtrat pertama.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji* persediaan, encerkan hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL amoksisilin. Gunakan *Larutan uji* dalam waktu satu jam.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amoksilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral*. Hitung persentase amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_3S$, dalam tablet, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times F\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak amoksisilin *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar amoksisilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi *Amoksisilin BPFI* dalam µg per mg*; F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg. Hitung persentase, asam klavulanat ($C_8H_9NO_5$) dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam klavulanat *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Litium Klavulanat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam klavulanat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi asam klavulanat dalam mg per mg *Litium Klavulanat BPFI.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada tablet kunyah cantumkan "dapat dikunyah sebelum ditelan". Jika tidak menggunakan *Disolusi Uji 1,* cantumkan uji disolusi yang digunakan.

AMOKSISILIN DAN KALIUM KLAVULANAT UNTUK SUSPENSI ORAL
Amoxicillin and Potassium Clavulanate for Oral Suspension

Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral mengandung amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, dan mengandung asam klavulanat, $C_8H_9NO_5$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung satu atau lebih dapar, pewarna, perisa, pengawet, penstabil, pemanis dan bahan pensuspensi.

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; dalam bentuk trihidrat, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Litium Klavulanat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin.

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk serbuk kemasan tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk serbuk kemasan ganda.

pH <1071> Antara 3,8 dan 6,6; lakukan penetapan menggunakan suspensi segera setelah dikonstitusi sesuai etiket.

Batas mikroba <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 10^3 unit koloni per g dan total kapang khamir tidak lebih dari 10^2 unit koloni per g.

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

Dapar Larutkan 7,8 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 mL air, atur pH hingga 4,4 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 10 N* encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Campuran *Dapar-metanol P* (19:1). Saring melalui penyaring yang sesuai dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Amoksisilin BPFI* dan *Litium Klavulanat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 0,2 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral yang telah dikonstitusi, encerkan dengan air hingga kadar amoksisilin lebih kurang 0,5 mg per mL. Aduk dengan pengaduk mekanik selama 10 menit dan saring. Gunakan filtrat dalam waktu 1 jam setelah suspensi dikonstitusi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom ukuran 4 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 sampai 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak amoksisilin dan asam klavulanat tidak kurang dari 3,5; faktor ikutan masing-masing puncak analit tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif asam klavulanat dan amoksisilin berturut-turut 0,5 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dalam suspensi oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times F\times 100$$

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak amoksisilin *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar amoksisilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi amoksisilin dalam µg per mg *Amoksisilin BPFI; F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg. Hitung persentase asam klavulanat, $(C_8H_9NO_5)$, dalam suspensi oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam klavulanat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Litium Klavulanat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam klavulanat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi asam klavulanat dalam mg per mg *Litium Klavulanat BPFI*.

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

AMONIA
Ammonia

Amonia [7664-41-7]
NH_3 BM 17,03

Amonia adalah larutan NH_3 yang mengandung tidak kurang dari 27,0% dan tidak lebih dari 31,0% b/b NH_3. Di udara terbuka amonia cepat hilang. *[Perhatian Penanganan amonia harus hati-hati sebab larutan*

bersifat kaustik dan uapnya bersifat iritasi. Dinginkan wadah sebelum dibuka dan tutup dengan kain atau sejenisnya pada waktu membuka. Jangan dicicipi dan cegah penghirupan uap].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; berbau khas, menusuk kuat. Bobot jenis kurang dari 0,90.

Identifikasi Letakkan batang pengaduk kaca yang telah dibasahi dengan *asam hidroklorida P* dekat permukaan larutan: terbentuk kabut tebal putih.

Sisa tidak menguap Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan dengan menguapkan 10 mL dalam cawan platina atau cawan porselen yang telah ditara hingga kering dan keringkan pada suhu 105º selama 1 jam.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 13 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: uapkan 1,7 mL di atas tangas uap hingga kering. Larutkan sisa dalam 2 mL *asam asetat 1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

Zat mudah teroksidasi Pada campuran 4,0 dan 6,0 mL air tambahkan *asam sulfat 2 N* sampai sedikit asam dan 0,10 mL *kalium permanganat 0,1 N:* warna merah muda tidak hilang sempurna dalam 10 menit.

Penetapan kadar Masukkan dengan cepat sejumlah zat ke dalam wadah bertutup, berdinding tebal (dapat digunakan botol tahan tekanan) hingga tinggi cairan lebih kurang 20 cm, tutup. Kemudian dinginkan wadah dan isi hingga suhu 10º atau lebih rendah. Timbang saksama labu Erlenmeyer 125 mL bersumbat kaca yang berisi 35,0 mL *asam sulfat 1 N LV*. Masukkan pipet ukur ke dalam amonia yang telah didinginkan, biarkan cairan naik ke dalam pipet tanpa dihisap, angkat pipet dan bersihkan cairan yang menempel dan buang 1 mL larutan pertama. Letakkan ujung pipet tepat diatas permukaan *asam sulfat 1 N* dalam labu Erlenmeyer dan alirkan lebih kurang 2 mL ke dalam labu. Tutup labu, campur dan timbang kembali untuk memperoleh bobot contoh. Titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *merah metil LP.* Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titrasi residual* dalam *Titrimetri* <711>.

Tiap mL asam sulfat 1 N
setara dengan 17,03 mg NH_3

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada suhu tidak lebih dari 25º.

AMONIUM KLORIDA
Ammonium Chloride

Amonium klorida [12125-02-9]

NH_4Cl BM 53,49

Amonium Klorida mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% NH_4Cl, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur halus atau kasar putih; dalam keadaan dingin rasa asin dan bersifat higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam gliserin; lebih mudah larut dalam air mendidih; agak sukar larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Amonium* dan *Klorida* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,6 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, tambahkan 1 mL *asam sulfat P*, panaskan hati-hati hingga menguap sempurna; sisa berwarna putih, kemudian pijarkan hingga bobot tetap.

Tiosianat Asamkan 10 mL larutan zat (1 dalam 10) dengan *asam hidroklorida P*, tambahkan beberapa tetes *besi(III) klorida LP*: tidak terjadi warna merah jingga.

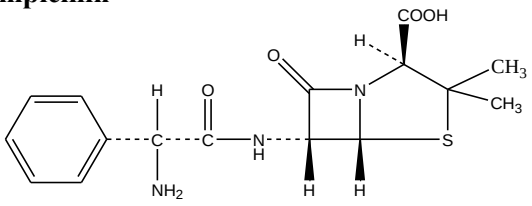
Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer dan larutkan dalam 10 mL air, tambahkan berturut-turut 10 mL *asam asetat glasial LP,* 75 mL *metanol P* dan 0,5 mL *eosin Y LP*, titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna merah muda.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,349 mg NH_4Cl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AMPISILIN
Ampicillin



Asam(2S,5R,6R)-6-[(R)-2-Amino-2-fenilasetamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat [69-53-4]
$C_{16}H_{19}N_3O_4S$ (anhidrat) BM 349,41
Trihidrat [7177-48-2] BM 403,46

Ampisilin berbentuk anhidrat atau trihidrat. Mengandung tidak kurang dari 900 µg dan tidak lebih dari 1050 µg per mg, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian serbuk hablur putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam metanol; tidak larut dalam benzen, dalam karbon tetraklorida dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Ampisilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin, lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering. *Ampisilin Trihidrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, di tempat yang dingin dan kering. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ampisillin BPFI* .

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit Endotoksin FI per mg ampisilin, jika pada etiket menyatakan ampisilin steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut untuk sediaan injeksi.

Sterilitas <71> Jika pada etiket menyatakan Ampisilin steril, maka harus memenuhi syarat jika dilakukan *Uji Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas produk*, kecuali larutkan 6 g zat dalam 800 mL *Cairan D* yang mengandung penisilinase steril yang cukup untuk menginaktivasi ampisilin dan goyang labu sampai larut sempurna sebelum disaring.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Air <1031**>** *Metode I* Tidak lebih dari 2,0% jika pada etiket tertera ampisilin anhidrat. Antara 12,0% dan 15,0% jika pada etiket tertera ampisilin trihidrat.

Dimetilanilin <362> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P-kalium fosfat monobasa 1 M-asam asetat 1 N* (909:80:10:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campur 10 mL *kalium fosfat monobasa 1 M* dan 1 mL *asam asetat 1 N*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ampisilin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL, gunakan pengocokan dan sonikasi hingga larut sempurna. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 100 mg ampisilin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 75 mL *Pengencer*, jika perlu kocok dan sonikasi hingga larut sempurna, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah kafein dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, pra-kolom 4 mm x 5 cm dan kolom analisis 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 hingga 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kafein dan ampisilin tidak kurang dari 2,0. Waktu retensi relatif ampisilin dan kafein berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak lebih dari 2,5; faktor ikutan tidak lebih dari 1,4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam tiap mg ampisilin dengan rumus:

$$100\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Ampisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Ampisilin BPFI* dalam µg per mg; *W* adalah bobot dalam mg ampisilin yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Etiket menunjukkan bentuk anhidrat atau trihidrat. Jika pada sediaan disebutkan jumlah ampisilin maka yang dimaksud adalah ampisilin anhidrat. Jika digunakan untuk sediaan injeksi pada etiket disebutkan ampisilin trihidrat dan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

KAPSUL AMPISILIN
Ampicillin Capsules

Kapsul Ampisilin mengandung sejumlah ampisilin (anhidrat atau trihidrat) setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ampisillin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin; lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *aseton P*-air-*toluena P-asam asetat glasial P* (650:100:100:25).

Pelarut Campuran *aseton P-asam hidroklorida 0,1 N* (4:1)

Larutan baku Timbang sejumlah *Ampisilin BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 0,5%.

Larutan uji Timbang sejumlah zat larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 0,5%.

Penampak bercak Larutan *ninhidrin P* 0,3% dalam *etanol P.*

Prosedur Totolkan masing-masing 2 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan panaskan lempeng pada suhu 90º selama 15 menit; harga, R_f, dari bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL air.

Alat Tipe 1 : 100 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot secara spektrofotometri, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan bandingkan dengan serapan *Larutan Baku Ampisilin BPFI* dalam media yang sama.

Toleransi Dalam 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman kesediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0% jika kapsul mengandung ampisilin anhidrat, atau antara 10,0% dan 15,0% jika kapsul mengandung ampisilin trihidrat.

Penetapan kadar

Larutan baku Buat seperti tertera pada *Larutan baku* pada *Penetapan kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>, menggunakan *Ampisilin BPFI*.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 5 kapsul ampisilin ke dalam tabung blender kaca berkecepatan tinggi yang berisi sejumlah air yang diukur saksama, blender selama 4 ± 1 menit. Encerkan sejumlah volume larutan ini yang diukur saksama secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 1,25 mg ampisilin per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Prosedur pada *Penetapan Kadar Antibiotik Secara Iodometri* <521>. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, pada tiap kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{T}{D}\right)\left(\frac{F}{2000}\right)(B-I)$$

T adalah kadar ampisilin dalam mg per kapsul seperti yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar ampisilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah per kapsul yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Etiket pada kapsul menunjukkan ampisilin anhidrat atau trihidrat.

TABLET AMPISILIN
Ampicillin Tablet

Tablet Ampisilin mengandung sejumlah Ampisilin (anhidrat atau trihidrat) setara dengan tidak kurang

dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0%, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ampisilin anhidrat BPFI;* Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Ampisilin trihidrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembapan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.*

Fase gerak Campuran *aseton P-toluena P-asam asetat glasial P*-air (650:100:25:100).

Pengencer Campuran *aseton P-asam hidroklorida 0,1 N* (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ampisilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Penampak bercak Larutan *ninhidrin P* 3 mg per mL dalam *etanol P.*

Prosedur Totolkan masing-masing 2 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan panaskan lempeng pada suhu 90º selama 15 menit: harga R_f, bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat Tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah ampisilin $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Ampisilin BPFI* dalam media yang sama secara spektorofotmetri.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Kadar air dalam masing-masing jenis tablet tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Jenis tablet	Bentuk ampisilin	Batas (%)
Bukan tablet kunyah	Anhidrat	Tidak lebih dari 4,0
Bukan tablet kunyah	Trihidrat	9,5-12,0
Tablet kunyah	Anhidrat	Tidak lebih dari 3,0
Tablet kunyah	Trihidrat	Tidak lebih dari 5,0

Penetapan kadar

Larutan baku Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>, menggunakan *Ampisilin BPFI.*

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ampisilin ke dalam bejana blender kaca berkecepatan tinggi yang berisi sejumlah air yang diukur saksama, blender selama 4±1 menit. Pipet sejumlah volume larutan ini, encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>. Hitung persentase ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, pada tiap tablet dengan rumus:

$$(B-I)\times\left(\frac{F_1}{2}\right)\times\left(\frac{1}{C_U}\right)\times F_2\times 100$$

B adalah volume dalam mL *natrium tiosulfat 0,01 N LV* yang digunakan pada penetapan *Blangko*; *I* adalah volume dalam mL *natrium tiosulfat 0,01 NLV* yang digunakan pada *Inaktivasi* dan *Titrasi Larutan uji;* F_1 adalah faktor yang dihitung dalam *Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>; C_U adalah kadar ampisilin dalam mg per mL *Larutan uji* seperti yang tertera pada etiket; F_2 adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

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

Penandaan Pada etiket dicantumkan bentuk ampisilin anhidrat atau trihidrat. Etiket untuk tablet kunyah menyatakan tablet harus dikunyah sebelum ditelan.

AMPISILIN UNTUK INJEKSI
Ampicillin for Injection

Ampisilin untuk Injeksi mengandung ampisilin natrium setara denganampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ampisilin Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Ampisilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin. Sebelum digunakan, lakukan

pengeringan sampai bobot tetap dalam hampa udara dengan *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan larutan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit *Endotoksin FI* per mg ampisilin.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.
Prosedur untuk keseragaman kandungan Lakukan pengujian dalam wadah terpisah menggunakan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* atau keduanya, jika diperlukan.

Bahan partikulat <751> memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Identifikasi*, *Sifat hablur*, *pH, Air* seperti tertera pada *Ampisilin Natrium.* Juga memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71> dan penandaan seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Fase gerak, *Pengencer*, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin.*

Larutan uji 1 (Bila dianggap sebagai wadah dosis tunggal). Konstitusikan ampisilin untuk injeksi dalam volume *Pengencer* yang telah diukur saksama, sesuai volume pelarut yang tertera pada etiket. Keluarkan semua isi menggunakan jarum dan alat suntik hipodermik yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL ampisilin. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Larutan uji 2 (Jika pada etiket tertera jumlah ampisilin dalam volume larutan terkonstitusi yang ditetapkan). Konstitusikan isi 1 wadah dalam volume *Pengencer* yang diukur saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Encerkan sejumlah larutan terkonstitusi yang telah diukur saksama dengan *Pengencer* secara bertahap hingga diperoleh kadar ampisilin lebih kurang 1 mg per mL. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin.* Hitung jumlah dalam mg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CP}{1000}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dalam mg yang tertera pada etiket di wadah atau volume larutan terkonstitusi yang digunakan; *D* berturut-turut adalah kadar ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dalam mg per mL *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket di wadah atau dalam larutan terkonstitusi yang digunakan dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Ampisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; P* adalah potensi *Ampisilin BPFI* dalam µg per mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*. Hindari larutan konstitusi dari pembekuan.

AMPISILIN UNTUK SUSPENSI ORAL
Ampicillin for Oral Suspension

Ampisilin untuk Suspensi Oral mengandung sejumlah ampisilin (anhidrat atau trihidrat) setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket, bila dikonstitusi sesuai petunjuk. Mengandung satu atau lebih dapar yang sesuai, bahan pewarna, penyedap, pengawet dan pemanis.

Baku pembanding *Ampisilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin, lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering.

Identifikasi Larutkan sejumlah zat dalam campuran *aseton P-asam korida 0,1 N* (4:1) hingga kadar 5 mg ampisilin per mL: larutan yang diperoleh menunjukkan uji Identifikasi seperti tertera pada l *Kapsul Ampisilin.*

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk zat padat terkemas dalam satuan tunggal.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5 lakukan penetapan menggunakan suspensi yang dibuat sesuai petunjuk pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,5%, atau tidak lebih dari 5,0% bila mengandung ampisilin trihidrat dan mengandung setara dengan 100 mg ampisilin per mL bila dikonstitusi sesuai petunjuk pada etiket.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku Buat *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>, menggunakan *Ampisilin BPFI.*

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral yang dibuat segar sesuai petunjuk pada etiket dan bebas dari gelembung udara, encerkan bertahap secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 1,25 mg ampisilin per mL.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, tiap mL suspensi yang digunakan, dengan rumus :

$$\left(\frac{T}{D}\right)\left(\frac{F}{2000}\right)(B-I)$$

T adalah jumah ampisilin dalam mg per mL suspensi yang dibuat sesuai petunjuk pada etiket; *D* adalah kadar ampisilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan ampisilin yang digunakan dalam bentuk anhidrat atau trihidrat.

AMPISILIN NATRIUM
Ampicillin Sodium

Mononatrium D-(-)-6-(2-amino-2-fenilasetamido)-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0] heptan-2-karboksilat [69-52-3]

$C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$ BM 371,39

Ampisilin Natrium mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 845 µg dan tidak lebih dari 988 µg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, per mg, dihitung sebagai zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih, tidak berbau atau praktis tidak berbau, higroskopik.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, dalam larutan natrium hidroklorida isotonik dan dalam larutan dekstrosa.

Baku pembanding *Ampisilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin. Sebelum digunakan, lakukan pengeringan sampai bobot tetap pada vakum diatas *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Ampisilin Natrium BPFI*; *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ampisillin Natrium BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat. *[Catatan Kecuali untuk Ampisilin Natrium dalam bentuk beku-kering, tidak perlu memenuhi pesyaratan ini.]*

Endotoksin bakteri <201> Jika pada etiket tertera ampisilin natrium steril, atau jika pada etiket tertera ampisilin natrium harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, Tidak lebih dari 0,15 unit *Endotoksin FI* per mg ampisilin.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan dengan larutan yang mengandung 10,0 mg per mL.

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 2,0%.

Uji Sterilitas <71> Jika pada etiket tertera ampisilin natrium steril, memenuhi syarat.

Dimetillanilin <1071> Memenuhi syarat.

Metilen klorida Tidak lebih dari 0,2%.

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan *dioksan P* dalam *dimetil sulfoksida P* hingga kadar lebih kurang 2,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *metilen klorida P,* larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 166,7 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 4 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 10% *G39* dengan partikel penyangga *S1A* yang tidak tersilanisasi. Pertahankan suhu kolom, suhu injektor dan suhu detektor berturut-turut pada suhu lebih kurang 65°, 100° dan 260°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa, dengan laju alir lebih kurang 60 mL per menit. Suntikkan *Larutan baku* ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Waktu retensi relatif metilen klorida dan dioksan berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R,* antara puncak metilen klorida dan puncak dioksan tidak kurang dari 4 dan

simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak metilen klorida dan dioksan. Hitung persentase metilen klorida dalam ampisilin natrium yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metilen klorida terhadap respons puncak dioksan yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan Baku;* C_S adalah kadar metilen klorida dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar ampisilin natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

Pengencer Buat campuran air-*kalium fosfat monobasa 0,1 M-asam asetat 1 N* (989:10:1).

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air-*kalium fosfat monobasa 0,1 M-asam asetat 1 N* (80:909:10:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ampisilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL, jika perlu kocok dan sonikasi untuk melarutkan. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah kafein, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per mL.

Larutan uji [Catatan Ampisilin natrium bersifat higroskopis, hindari paparan terhadap udara dan timbang segera.] Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar setara dengan lebih kurang 1 mg per mL ampisilin anhidrat. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, prakolom 4 mm x 5 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 sampai 10 µm dan kolom 4 mm x 30 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 sampai 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kafein dengan puncak ampisilin tidak kurang dari 2,0; waktu retensi relatif ampisilin dan kafein berturut-turut 0,5 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,4; faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam tiap mg zat uji dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ampisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar ampisilin natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi ampisilin dalam µg per mg *Ampisilin BPFI.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

AMPISILIN DAN SULBAKTAM UNTUK INJEKSI
Ampicillin and Sulbactam for Injection

Ampisilin dan Sulbaktam untuk Injeksi adalah suatu campuran ampisilin natrium dan sulbaktam natrium kering dan steril. Mengandung ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dan sulbaktam, $C_8H_{11}NO_5S$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Perbandingan ampisilin dan sulbaktam pada etiket adalah 2:1. Mengandung ampisilin dan sulbaktam, berturut-turut tidak kurang dari 563dan 280 µg per mg, dihitung terhadap zat kering.

Baku pembanding *Ampisilin BPFI* bentuk anhidrat*;* keringkan dalam hampa di atas *fosforpentaoksida P* pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Sulbaktam BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,17 unit Endotoksin FI dalam zat yang setara dengan 1 mg campuran ampisilin dan sulbaktam (berturut-turut 0.67 dan 0.33 mg).

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, seperti tertera pada *Penyaring Membran* dalam *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071**>** Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung ampisilin 10 mg per mL dan sulbaktam 5 mg per mL.

Kadar air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* pada *Injeksi.*

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

Tetrabutilamonium hidroksida 0,005 M Encerkan 6,6 mL *Larutan tetrabutilamonium hidroksida 40%* dengan air hingga 1800 mL. Atur pH hingga 5,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat 1 M.* Encerkan dengan air hingga 2000 mL.

Fase gerak Buat campuran *tetrabutilamonium hidroksida 0,005M-asetonitril P* (1650:350), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ampisilin BPFI* dan *Sulbaktam BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar ampisilin dan sulbaktam berturut-turut lebih kurang 0,6dan 0,3 mg per mL. *[Catatan Segera suntikkan larutan ini].*

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *SulbaktamBPFI*, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,01 N* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL, diamkan selama 30 menit. Atur pH hingga 5,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 4,25 mL *asetonitril P*, encerkan dengan *tetrabutilamonium hidroksida 0,005 M* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL kedua, tambahkan 15 mg *Ampisilin BPFI,* encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. *[Catatan Segera suntikkan larutan ini].*

Larutan uji 1 Homogenkan isi satu wadah ampisilin dan sulbaktam untuk injeksi. Timbang saksama sejumlah serbuk, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.*[Catatan Segera suntikkan larutan ini].*

Larutan uji 2 (Untuk kemasan dosis tunggal). Konstitusikan satu wadah ampisilin dan sulbaktam untuk injeksi dengan sejumlah volume air yang diukur saksama sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Pipet semua kandungan isi wadah menggunakan alat suntik dan jarum hipodermis, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar ampisilin dan sulbaktam berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 0,3 mg per mL. *[Catatan Segera suntikkan larutan ini].*

Larutan uji 3 (Jika pada etiket tertera jumlah ampisilin dan sulbaktam dalam volume tertentu larutan konstitusi). Konstitusikan satu wadah ampisilin dan sulbaktam untuk injeksi dengan sejumlah volume air yang diukur saksama sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap larutan yang terkonstitusi dengan *Fase gerak* hingga kadar larutan ampisilin dan sulbaktam berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 0,3 mg per mL. *[Catatan Segera suntikkan larutan ini].*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk Ampisilin lebih kurang 0,7 dan untuk hasil degradasi alkali sulbaktam adalah 1,0; resolusi, *R*, antara ampisilin dan hasil degradasi alkali sulbaktam tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif Ampisilin dan sulbaktam berturut-turut lebih kurang 0,35 dan 1,0; efisiensi kolom puncak sulbaktam tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dan sulbaktam, $C_8H_{11}NO_5S$, dalam serbuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C_S P}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Ampisilin BPFI* atau *Sulbaktam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah kandungan

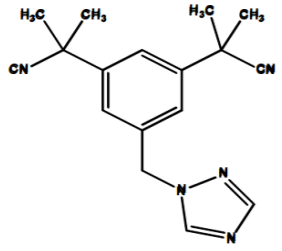
Ampisilin BPFI atau *Sulbaktam BPFI* dalam µg per mg; C_U adalah kadar ampisilin atau sulbaktam untuk injeksi dalam mg per mL *Larutan uji 1*; r_U dan r_S adalah respons puncak analit dari *Larutan uji 1* dan *Larutan baku.* Hitung jumlah ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dan sulbaktam, $C_8H_{11}NO_5S$, dalam wadah atau dalam volume larutan konstitusi dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right)(C_S P)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah ampisilin atau sulbaktam dalam mg seperti yang tertera pada etiket, dalam wadah atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; *D* adalah kadar ampisilin atau sulbaktam dalam mg per mL *Larutan uji 2* atau *Larutan uji 3*, berdasarkan jumlah dalam mg ampisilin atau sulbaktam yang tertera pada etiket; r_U adalah respons puncak *Larutan uji 2* atau *Larutan uji 3* dan r_S adalah respons puncak *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam *Wadah padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

ANASTROZOL
Anastrozole



α, α, α', α',- Tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-m-benzendiasetonitril [120511-73-1]
$C_{17}H_{19}N_5$ BM 293,37

Anastrozol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{17}H_{19}N_5$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam asetonitril; mudah larut dalam metanol, dalam aseton, dalam etanol, dan dalam tetrahidrofuran.

Baku pembanding *Anastrozol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

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

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Air <1031> *Metode Ic* Tidak lebih dari 0,3%

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Anastrozol BPFI,* larutkan dalam *asetonitril P* lebih kurang 40% dari volume akhir labu tentukur yang sesuai, dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar larutan lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar 0,02 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 10 mL *asetonitril P*. Encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 2 mg per mL.

Blangko Pipet 10 mL *asetonitril P* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku, Larutan uji,* dan *Blangko* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak masing-masing cemaran dan anastrozol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Anastrozol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar anastrozol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Desmetil anastrozol	0,6	0,2
Anastrozol	1,0	-
Anastrozol dimer	2,0	0,2
5-Bromometil anastrozol	4,3	0,1
5-Dibromometil anastrozol	5,4	0,1
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	0,5

Abaikan puncak yang lebih kecil dari 0,05%. *[Catatan Atur puncak area untuk pengganggu dari Blangko.]*

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

Larutan A Campuran *asetonitril P–metanol P-asam trifloroasetat P*-air (100:300:0,5:600).

Larutan B Campuran *asetonitril P–metanol P-asam trifloroasetat P*-air (150:450:0,5:400).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Anastrozol BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* lebih kurang 40% dari volume akhir labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 25 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 20 mL *asetonitril P* dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom berukuran 3,2 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L42* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,75 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
10	100	0
40	0	100
41	100	0
56	100	0

[Catatan Waktu elusi gradien dapat disesuaikan dengan mengurangi waktu tunda untuk mencapai pemisahan.]

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan antara 0,9 dan 1,4; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase anastrozol, $C_{17}H_{19}N_5$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Anastrozol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar anastrozol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang.

TABLET ANASTROZOL
Anastrozole Tablets

Tablet anastrozol mengandung, $C_{17}H_{19}N_5$, tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Anastrozol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 8 mg anastrozol, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 10 mL *dietil eter P* dan sonikasi selama 5 menit. Saring melalui penyaring nilon dengan ukuran partikel 0,45 µm ke dalam wadah yang sesuai mengandung 400 mg *kalium bromida P.* Uapkan hingga kering menggunakan gas nitrogen. Keringkan pada hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam. Tambahkan kembali 400 mg *kalium bromida P* untuk membuat pelet: spektrum serapan bilangan gelombang yang diperoleh dari zat uji pada lebih kurang 2235, 1606, 1500, 1359, 1205, 1137, 1013, dan 875 cm^{-1} menunjukkan bilangan gelombang yang sama seperti pada *Anastrozol BPFI.*

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

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 mL air, awaudarakan.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 15 menit

Lakukan penetapan persentase anastrozol, $C_{17}H_{19}N_5$, terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (40:60), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (50:50).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Anastrozol BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar (*L*/1000). *L* adalah kadar dalam mg per tablet sesuai dengan yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikot menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase anastrozol, $C_{17}H_{19}N_5$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Anastrozol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku,* koreksi kadar air*; L* adalah jumlah anastrozol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi,* 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), anastrozol, $C_{17}H_{19}N_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2 *[Catatan Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 2].*

Media disolusi: 1000 mL air, awaudarakan.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 15 menit

Lakukan penetapan persentase anastrozol, $C_{17}H_{19}N_5$, terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-asam trifluoroasetat P*-air (300:1:700), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Anatrozol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *asetonitril P* setara dengan 8% volume akhir labu. Sonikasi sampai larut, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar (*L*/1000). *L* adalah kadar dalam mg per tablet sesuai dengan yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikot menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Buang beberapa mL filtrat pertama

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 3,2 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L42* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,75 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,9 dan 1,4; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase anastrozol, $C_{17}H_{19}N_5$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Anastrozol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku,* koreksi kadar air*; L* adalah jumlah anastrozol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi,* 1000 mL.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), anastrozol, $C_{17}H_{19}N_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Larutan A Campuran *metanol P-asetonitril P-asam trifluoroasetat P*-air (200:100:0,7:700).

Larutan B Campuran *metanol P-asetonitril P-asam trifluoroasetat P*-air (500:250:0,7:250).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B.*

Pengencer Campuran *asetonitril P-asam trifluoroasetat P*-air (200:0,8:800).

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Anastrozol BPFI* dan *etil-4-hidroksibenzoat P*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dengan *Pengencer* sebanyak 50% volume akhir labu. Sonikasi sampai larut,

encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 mg per mL dan 0,3 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *Anastrozol BPFI* dan *etil-4hidroksibenzoat P* berturut-turut lebih kurang 10 µg per mL dan 6 µg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Anastrozol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer* sebanyak 50% volume akhir labu, sonikasi sampai larut, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *Anastrozol BPFI* 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 25 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg anastrozol, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sonikasi selama 30 menit dan diamkan sampai dingin pada suhu ruang. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa mL filtrat pertama. Jika filtrat belum jernih, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,2 µm, buang beberapa mL filtrat pertama. Kadar larutan lebih kurang 1,0 mg per mL anastrozol.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 3,2 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L42,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Waktu analisa lebih kurang 25 menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
25	100	0
25,1	0	100
30	0	100
31	100	0
40	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *etil 4-hidroksibenzoat* dan anastrozol lebih besar dari 4; faktor ikutan puncak anastrozol antara 0,9 dan 1,3; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5% untuk anastrozol. *[Catatan Waktu retensi relatif etil 4-hidroksibenzoat dan anastrozol berturut-turut adalah 0,7 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak anastrozol dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Anastrozol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar anastrozol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel.

Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Anastrozol-diamida	0,11	0,5
Anastrozol monoasid monoamida	0,26	0,5
Anastrozol monoamida mononitril	0,30	0,5
Desmetil anastrozol	0,51	-
Anastrozol diasid	0,71	0,5
Anastrozol monoasid mononitril	0,87	0,5
Anastrozol	1,00	-
Cemaran lain	-	0,5
Total cemaran	-	1,0

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,1%.

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

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (40:60), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (50:50).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Anastrozol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL. Jika perlu sonikasi.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan air sebanyak 40% volume akhir labu. Kocok dengan pengocok putar selama 10 menit untuk menghancurkan tablet. Tambahkan *asetonitril P* lebih kurang 40% volume akhir labu, sonikasi selama 15 menit dengan sesekali di kocok. Atur suhu sonikator pada 25°. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus sejumlah larutan ini pada 3500 rpm selama 10 menit. Gunakan beningan. Kadar larutan lebih kurang 40 µg per mL anastrozol.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL

per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase anastrozol, $C_{17}H_{19}N_5$, dalam tablet dengan rumus:

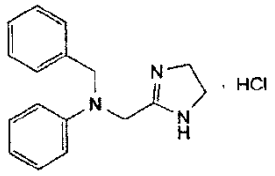
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak anastrozol *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Anastrozol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar anastrozol dalam mg per mL *Larutan* uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

ANTAZOLIN HIDROKLORIDA
Antazoline Hydrochloride



N- benzil-N-[(4,5 dihidro-1H-imidazol-2-il)metil] anilina hidroklorida [2508-72-7]
$C_{17}H_{19}N_3.HCl$ BM 301,8

Antazolin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{17}H_{19}N_3.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol; sukar larut dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Antazolin Hidroklorida BPFI*; *Xilometazolin Hidroklorida BPFI.*

Identifikasi
Lakukan identifikasi *A* dan *D* atau *B, C* dan *D.*

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Antazolin Hidroklorida BPFI*.

B. Amati Kromatogram yang diperoleh pada uji *Cemaran organik*. Letak, warna dan ukuran bercak utama *Larutan uji B* sesuai dengan bercak *Larutan baku B*.

C. Pada 5 mL larutan zat yang disiapkan sebagai berikut: larutkan 2,0 g zat dalam *air bebas karbon dioksida P,* jika perlu panaskan pada suhu 60°, dinginkan dan encerkan sampai 100 mL dengan pelarut yang sama, tambahkan *natrium hidroksida P* 8,5% tetes demi tetes hingga larutan alkalis, saring. Bilas endapan dua kali, tiap kali dengan 10 mL air, keringkan dengan tekanan udara rendah dalam desikator, meleleh pada suhu 119° - 123°.

D. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan yang disiapkan sebagai berikut: larutkan 2,0 g zat dalam *air bebas karbon dioksida P,* jika perlu panaskan pada suhu 60°, dinginkan dan encerkan sampai 100 mL dengan pelarut yang sama.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W7*; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Suhu lebur <1021> *Metode II* Lebih kurang 240º, disertai peruraian.

Keasaman-kebasaan Pada 10 mL larutan seperti tertera pada *Kejernihan larutan,* tambahkan 0,2 mL *larutan merah metil P*. Dibutuhkan tidak lebih dari 0,1 mL asam hidroklorida 0,01 N atau natrium hidroksida 0,01 N untuk mengubah warna indikator.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%. Gunakan residu hasil susut pengeringan.

Logam berat <371> *Metode IV* Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan dengan menggunakan 1 g zat dan 2 mL *Larutan baku timbal* 10 bpj.

Cemaran organik. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *dietilamin P-metanol P-etil asetat P* (5:10:85).

Penjerap Campuran *silika gel P* GF 254. Panaskan pada suhu 110° selama 15 menit sebelum digunakan.

Penampak bercak Buat campuran *besi(III) klorida P* 20% dan kalium *besi(III) sianida P* 0,5% (1:1).

Larutan uji A Larutkan dan encerkan 100 mg zat dalam 5,0 mL *metanol P*.

Larutan uji B Pipet 1 mL *Larutan uji A* dan encerkan dengan *metanol P* hingga 5,0 mL.

Larutan baku A Pipet 0,5 mL *Larutan uji A* dan encerkan dengan *metanol P* hingga 100,0 mL.

Larutan baku B Larutkan dan encerkan 20 mg *Antazolin Hidroklorida BPFI* dalam 5,0 mL *metanol P*.

Larutan baku C Larutkan 20 mg *Xilometazolin Hidroklorida BPFI* dalam 1,0 mL *Larutan uji A* dan encerkan dengan *metanol P* hingga 5,0 mL.

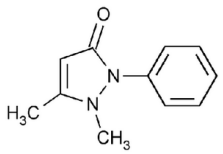
Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji A, Larutan uji B, Larutan baku A, Larutan baku B* dan *Larutan baku C* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap selama 15 menit. Amati dibawah cahaya ultraviolet 254 nm: *Larutan baku C* harus memberikan dua bercak utama yang terpisah. Semprot dengan *Penampak bercak* dan amati segera: bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku A* (0,5%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 100 mL *etanol P, tambahkan 0,1 mL fenoftalein LP* dan titrasi dengan *kalium hidroksida etanolat 0,1 N LV*.

Tiap mL kalium hidroksida etanolat 0,1 N LV setara dengan 30,18 mg $C_{17}H_{19}N_3.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

ANTIPIRIN
Antipyrine



2,3- Dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on [60-80-0]
$C_{11}H_{12}N_2O$ BM 188,23

Antipirin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{11}H_{12}N_2O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, hablur tidak berwarna atau putih, tidak berbau dan agak pahit. Larutan netral terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Antipirin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Kesempurnaan melarut dan warna larutan Larutan zat dalam 1 bagian air dingin, jika diamati secara melintang dalam tabung yang berdiameter lebih kurang 20 mm, larutan tampak tidak berwarna atau tidak lebih tua dari kuning muda.

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat dalam *metanol P* yang mengandung 20 µg per mL menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Antipirin BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada larutan zat tambahkan *asam tanat LP*: terbentuk endapan putih.

Jarak lebur <1021> Antara 110° dan 112,5°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 2 mL *asam asetat 1 N*, dan tambahkan air hingga 25 mL.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *kloroform P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *kloroform P*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-aseton P-butil alkohol P-asam format P* (60:15:15:15).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak *nomor 1*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam labu iodum 250 mL, larutkan dalam 25 mL air. Tambahkan 2 g *natrium asetat P*, 1 mL *asam asetat encer LP* dan 20,0 *iodum 0,1 N LV*, biarkan di tempat gelap dan sejuk selama 20 menit. Tambahkan 25 mL *etanol P* hingga endapan larut. Titrasi kelebihan iodum dengan *natrium tiosulfat 0,1 LV*, menggunakan *kanji LP* sebagai indikator.

Tiap mL iodum 0,1 N
setara dengan 9,412 mg $C_{11}H_{12}N_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ARANG JERAP
Activated Charcoal

Arang Jerap adalah residu destilasi destruktif dari beberapa bahan organik yang telah diberi perlakuan untuk mempertinggi daya serap.

Pemerian serbuk halus, bebas dari butiran, hitam; tidak berbau; tidak berasa.

Kelarutan praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol.

Keasaman-kebasaan Didihkan 3,0 g zat dengan 60 mL air selama 5 menit, biarkan dingin, tambahkan air sampai volume semula, saring: filtrat tidak berwarna dan netral terhadap *lakmus P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 15,0% lakukan pengeringan pada suhu 120° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 4,0% lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Senyawa larut asam Tidak lebih dari 3,5%. Didihkan 1,0 g zat dengan campuran 20 mL air dan 5 mL *asam hidroklorida P* selama 5 menit. Saring ke dalam krus yang telah ditimbang, bilas residu dengan 10 mL air panas, kumpulkan bilasan dengan filtrat, tambahkan 1 mL *asam sulfat P*. Uapkan hingga kering dan pijarkan hingga bobot tetap. Residu tidak lebih dari 35 mg.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 10 mL filtrat yang diperoleh pada uji *Keasaman-kebasaan*: tidak lebih keruh dibandingkan larutan pembanding yang mengandung 1,5 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 10 mL filtrat yang diperoleh pada uji *Keasaman-kebasaan*: tidak lebih keruh dibandingkan larutan pembanding yang mengandung 1,0 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Sulfida Didihkan perlahan-lahan 500 mg zat dengan 20 mL air dan *5* mL *asam hidroklorida P* dalam labu Erlenmeyer kecil: terbentuk uap yang tidak menghitamkan kertas saring yang dibasahi dengan *timbal(II) asetat LP*.

Senyawa sianogen Masukkan 5 g zat, 50 mL air dan 2 g *asam tartrat P* ke dalam labu destilasi yang dihubungkan dengan pendingin dilengkapi dengan adaptor yang dipasang rapat, dengan salah satu ujung tercelup di dalam campuran 2 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 10 mL air di dalam labu kecil yang direndam es. Panaskan campuran di dalam labu destilasi sampai mendidih dan diperoleh destilat lebih kurang 25 mL. Encerkan destilat dengan air hingga 50 mL, campur. Pada 25 mL enceran destilat, tambahkan 12 tetes *besi(II) sulfat LP*, panaskan hingga hampir mendidih, dinginkan dan tambahkan 1 mL *asam hidroklorida P*: tidak terjadi warna biru.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Didihkan 1,0 g zat dengan campuran 20 mL *asam hidroklorida 3 N* dan 5 mL *brom LP* selama 5 menit, saring dan bilas dengan 50 mL air mendidih. Uapkan filtrat dan air bilasan sampai kering, pada residu tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 1 N*, 20 mL air dan 5 mL *asam sulfit P*. Didihkan larutan sampai seluruh belerang dioksida hilang, saring jika perlu, encerkan dengan air hingga 50 mL. Pada 20 mL larutan tambahkan air hingga 25 mL.

Zat tak terarangkan Didihkan 250 mg zat dengan 10 mL *natrium hidroksida 1 N* selama 5 detik, saring: filtrat tidak berwarna.

Daya jerap

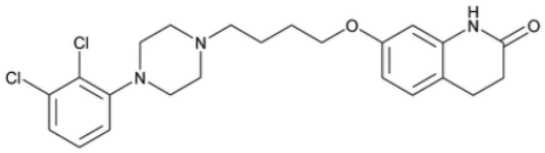
Alkaloid Kocok 1 g zat yang telah dikeringkan pada 120º selama 4 jam dengan larutan 100 mg *striknin sulfat P* dalam 50 mL air selama 5 menit, saring dan buang 10 mL filtrat pertama. Pada 10 mL filtrat, tambahkan 1 tetes *asam hidroklorida P* dan 5 tetes *kalium raksa(II) iodida LP*: tidak terjadi kekeruhan.

Zat warna Pipet 50 mL larutan *biru metilen P* (1 dalam 1000) masing-masing ke dalam dua labu 100 mL bersumbat kaca. Tambahkan 250 mg zat yang ditimbang saksama ke dalam salah satu labu, tutup dan kocok selama 5 menit. Saring isi masing-masing labu melalui penyaring kering, buang 20 mL dari masing-masing filtrat pertama. Pipet 25 mL masing-masing filtrat ke dalam dua labu tentuktur 250-mL. Tambahkan 50 mL larutan *natrium asetat P* (1 dalam 10) ke dalam masing-masing labu, campur; tambahkan melalui buret 35,0 mL *iodum 0,1 N LV*, sambil digoyang. Tutup labu, biarkan selama 50 menit, kocok kuat dengan selang waktu 10 menit. Encerkan masing-masing campuran dengan air sampai tanda, campur, diamkan selama 10 menit, saring melalui penyaring kering, buang masing-masing 30 mL filtrat pertama. Titrasi kelebihan iodum dalam masing-masing 100 mL filtrat dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* menggunakan 3 mL *kanji LP* sebagai indikator. Hitung jumlah mL *iodum 0,1 N* yang diperlukan pada masing-masing titrasi: perbedaaan antara kedua volume tidak kurang dari 0,7 mL.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung S*almonella sp* dan *Escherichia coli*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ARIPIPRAZOL
Aripiprazole



7-[4-[4-(2,3-Diklorofenil)-1-piperazinil]butoksi]-3,4-dihidrokarbostiril [129722-12-9]

$C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ BM 448,39

Aripiprazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan tidak larut dalam air dan dalam metanol; mudah larut dalam diklorometan; agak sukar larut dalam toluen,

Baku pembanding *Aripiprazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis F Aripiprazol BPFI.*

Identifikasi

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

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan harus terlindung dari cahaya.]*

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi, dan *Larutan Kesesuaian Sistem.* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak aripiprazol dalam *Larutan uji;* F adalah faktor respons relatif. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif (menit)	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis G aripiprazol	0,9	0,72	0,1
Aripiprazol	1,0	-	-
Senyawa sejenis F aripiprazol	1,1	1,0	0,1
Aripiprazol 4,4'-dimer	1,3	1,0	0,1
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,5

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan harus terlindung dari cahaya.]*

Larutan A Campuran *asetonitril P–asam trifloroasetat P* 0,05% (10:90).

Larutan B Campuran *asetonitril P–asam trifloroasetat P* 0,05% (90:10).

Pengencer Campuran *asetonitril P-metanol P*-air-*asam asetat P* (30:10:60:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Aripiprazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Aripiprazol BPFI* dan *Senyawa sejenis F Aripiprazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom

berukuran 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
2	80	20
10	65	35
20	10	90
25	10	90
26	80	20
35	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif aripiprazol dan *Senyawa sejenis F Aripiprazol BPFI* berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,1; resolusi, *R*, antara aripiprazol dan senyawa sejenis F aripiprazol tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk aripiprazol tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase aripiprazol, $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Aripiprazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar aripiprazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

TABLET ARIPIPRAZOL
Aripiprazole Tablets

Tablet Aripiprazol mengandung aripiprazol, $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Aripiprazol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis F Aripiprazol BPFI; Senyawa Sejenis G Aripiprazol BPFI; Propilparaben BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah residu *Baku* dan *Uji* yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama.

Baku Tambahkan 30 mL *etil asetat P* ke dalam 30 mg *Aripiprazol BPFI*. Kocok selama 10 menit, sentrifus tidak kurang dari 5 menit, dan saring beningan melalui penyaring membran yang sesuai. Tambahkan 15 mL air ke dalam filtrat, kocok selama 5 menit, dan sentrifus tidak kurang dari 10 menit. Pindahkan 20 mL lapisan atas ke dalam wadah dan tambahkan *magnesium sulfat anhidrat P* secukupnya. Kocok baik, saring melalui penyaring membran yang sesuai, dan uapkan *etil asetat P* pada tangas air di bawah tekanan rendah. Gunakan residu. *[Catatan Kecepatan sentrifugasi yang sesuai pada 2000 rpm.]*

Uji Timbang dan serbukkan sejumlah tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 30 mg aripiprazol, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 30 mL *etil asetat P*, kocok selama 10 menit, sentrifus tidak kurang dari 5 menit, dan saring beningan melalui penyaring membran yang sesuai. Tambahkan 15 mL air ke dalam filtrat, kocok selama 5 menit, dan sentrifus tidak kurang dari 10 menit. Pindahkan 20 mL lapisan atas ke dalam wadah dan tambahkan sejumlah *magnesium sulfat anhidrat P*. Kocok baik, saring melalui penyaring membran yang sesuai, dan uapkan *etil asetat P* pada tangas air di bawah tekanan rendah. Gunakan residu. *[Catatan Kecepatan sentrifugasi yang sesuai pada 2000 rpm]*.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *Dapar asam hidroklorida pH 1,2* yang dibuat sebagai berikut: masukkan 250 mL larutan air *kalium klorida P*, (14,9 g per L) ke dalam labu tentukur 1-L, tambahkan 425 mL *asam hidroklorida 0,2 N* dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring dan awaudarakan melalui penyaring hampa udara.

Alat tipe 2: 60 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan persentase aripiprazol, $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$, terlarut dengan cara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> atau *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Spektrofotometri

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Aripiprazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, larutkan dalam sejumlah *Media* hingga

kadar lebih kurang *L* per 900 mg per mL dimana *L* adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg per Tablet.

Larutan uji Saring sejumlah alikot dengan penyaring yang sesuai, buang 5 mL filtrat pertama.

Blangko Gunakan *Media*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah aripiprazol, $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 249 dan 325 nm terhadap larutan blangko. Hitung persentase aripiprazol, $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\frac{A_U}{A_S} \times C_S \times V \times \frac{1}{L} \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah selisih serapan pada panjang gelombang 249 dan 325 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Aripiprazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah aripiprazol dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*.

Kromatografi

Larutan A Gunakan *natrium sulfat anhidrat P* 2,8 g per L.

Larutan B Timbang sejumlah *asam asetat glasial P* dan *natrium asetat P*, encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 13,9 g per L dan 23,9 g per L.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-*metanol P*-*Larutan A*-*asam asetat glasial P* (40:10:50:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *Larutan B*-*metanol P* (50:50).

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Propilparaben BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,67 µg per mL.

Larutan baku persediaan A Timbang saksama sejumlah *Aripiprazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku persediaan B Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan A*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas tidak lebih dari 0,5 µm, buang 6 mL filtrat pertama.

Larutan baku Campurkan masing-masing 5 mL *Larutan baku persediaan B* dan *Larutan baku internal*, hingga kadar *Aripiprazol BPFI* lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan uji persediaan Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas tidak lebih dari 0,5 µm. Buang tidak kurang dari 6 mL filtrat pertama.

Larutan uji Campurkan masing-masing 2 mL *Larutan uji persediaan* dan *Larutan baku internal*.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif aripiprazol dan propilparaben berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,8; resolusi, *R*, antara aripiprazol dan propilparaben tidak kurang dari 10,0; simpangan baku relatif perbandingan respons puncak aripiprazol terhadap propilparaben tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan ukur repons puncak tidak kurang dari 2 kali waktu retensi aripiprazol. Hitung persentase aripiprazol, $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\frac{R_U}{R_S} \times C_S \times V \times \frac{1}{L} \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak aripiprazol terhadap propilparaben *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Aripiprazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah aripiprazol dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (*Q*) aripiprazol, $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran Organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]*

Dapar Timbang sejumlah *amonium sitrat dibasa P*, *asam sitrat P*, dan *natrium dodesil sulfat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 9,6 g per L; 1,6 g per L; dan 2,9 g per L. Jika diperlukan, atur pH hingga 4,7 dengan penambahan *amonia sitrat dibasa P* dalam air dengan kadar 11 g per L atau larutan *asam sitrat anhidrat P* dalam air dengan kadar 9,6 g per L.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-*Dapar* (45:55), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air-*asam asetat glasial P* (40:60:1).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Aripiprazol BPFI*; *Senyawa Sejenis F Aripiprazol BPFI*, dan *Senyawa Sejenis G Aripiprazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 mg per mL; 0,5 µg per mL; dan 0,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan tidak kurang dari 4 mg aripirazol, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan sejumlah volume *Pengencer* hingga kadar larutan 0,5 mg per mL. Jika perlu, kocok selama 10 menit dan sentrifus. Saring beningan melalui penyaring yang sesuai dengan porositas tidak lebih dari 0,5 µm, buang 1 mL filtrat pertama, dan gunakan filtrat selanjutnya.

Sistem kromatografi Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatrogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis G aripiprazol dan puncak aripiprazol tidak kurang dari 3; perbandingan "*signal to noise"* untuk puncak senyawa sejenis F aripiprazol dan senyawa sejenis G aripiprazol tidak kurang dari 10. *[Catatan Waktu retensi relatif dapat dilihat pada Tabel.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram 2 kali waktu retensi aripiprazol dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak tiap hasil degradasi dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah respons puncak dari *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis F aripiprazol	0,54	0,3
Senyawa sejenis G aripiprazol	0,81	0,3
Aripiprazol	1,0	-
Cemaran lain	-	0,2
Total cemaran	-	1,0

Abaikan puncak cemaran yang kurang dari 0,1% puncak aripiprazol.

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

Larutan A Timbang saksama sejumlah *Natrium sulfat anhidrat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2,8 g per L.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-metanol P-Larutan A-asam asetat glasial P* (33:11:56:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Propilparaben BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Aripiprazol BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet masing-masing 10 mL *Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar aripiprazol lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Fase gerak* 40% dan *Larutan baku internal* sebanyak 20% volume labu. Kocok selama 10 menit dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Sentrifus, jika perlu saring beningan melalui penyaring yang sesuai dengan porositas tidak lebih dari 0,5 µm, buang 1 mL filtrat pertama, dan gunakan filtrat selanjutnya.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif aripiprazol dan propilparaben berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,5; resolusi, *R*, antara aripiprazol dan propilparaben tidak kurang dari 8; faktor ikutan untuk aripiprazol dan propilparaben tidak lebih dari 1,7; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk aripiprazol dan propilparaben tidak lebih dari 2,0%.

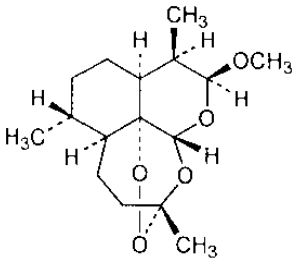
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 2 kali waktu retensi aripiprazol dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase aripiprazol, $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$, berdasarkan bobot yang tertera pada tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak aripiprazol terhadap propilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Aripiprazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar aripiprazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

ARTEMETER
Artemether



(3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-Dekahidro-10-metoksi-3,6,9-trimetil-3,12-epoksi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-benzodioksepin [71963-77-4]
$C_{16}H_{26}O_5$ BM 298,4

Artemeter mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{16}H_{26}O_5$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat mudah larut dalam diklorometan dan dalam aseton; mudah larut dalam etil asetat dan dalam etanol mutlak.

Baku pembanding *Artemeter BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama pada *Artemeter BPFI.*

B. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *eter minyak tanah P - etil asetat P* (7 : 3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Artemeter BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang (a) 10 mg per mL, (b) 0,10 mg per mL, (c) 0,05 mg per mL, (d) 0,025 mg per mL.

Penampak bercak Gunakan larutan *vanilin P* 5% dalam *asam sulfat P.*[*Catatan Gunakan larutan dalam waktu 48 jam.*]

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan seri *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan. Semprot dengan *Penampak bercak*: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Pada 30 mg zat, tambahkan 1 mL *etanol mutlak P* dan 0,1 g *kalium iodida P*. Panaskan campuran dalam tangas air: terjadi warna kuning.

D. Larutkan 30 mg zat dalam 6,0 mL *etanol mutlak P*. Teteskan campuran pada cawan porselen putih dan tambahkan 1 tetes larutan *vanilin P* 5% dalam *asam sulfat P*: terjadi warna merah muda.

Jarak lebur <1021> Antara 86,0° dan 90,0°.

Rotasi optik <1081> Antara +166º dan +173º; lakukan penetapan menggunakan 10 mg per mL zat dalam *etanol mutlak P.*

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 20 mmHg, di atas *fosfor pentoksida P*.

Cemaran organik

Prosedur 1

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

Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Enceran larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cara A* dalam *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku, Larutan uji, Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Pada kromatogram *Larutan uji*: respons puncak selain respons puncak utama tidak lebih besar dari respons puncak utama *Enceran larutan uji* (0,5%); tidak lebih dari satu respons puncak lebih besar dari 0,5 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji* (0,25%); jumlah respons puncak selain respons puncak utama tidak lebih besar dari 2 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji* (1,0%). Abaikan respons puncak kurang dari 0,1 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji.*

Prosedur 2

Lakukan seperti *Uji B* pada *Identifikasi*. Setiap bercak yang diperoleh dari larutan (a) selain bercak utama tidak lebih intensif dari yang diperoleh dari larutan (b) (0,5%), tidak satupun bercak selain bercak utama lebih intensif dari larutan (c) (0,25%)

Penetapan kadar

Cara A

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

Fase gerak Campuran *asetonitril P* – air (62:38), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Artemeter BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom berukuran 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase artemeter, $C_{16}H_{26}O_5$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Artemeter BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar artemeter dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Cara B

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *etanol absolut P* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan asam hidroklorida-etanol 1M sampai tanda. Sumbat labu, masukkan ke dalam tangas air pada suhu 55º selama 5 jam. Dinginkan hingga suhu ruang.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Artemeter BPFI*, lakukan seperti pada *Larutan uji*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 254 nm. Hitung persentase $C_{16}H_{26}O_5$ dalam zat yang digunakan dengan pembanding *Artemeter BPFI* kering.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Penandaan Jika dimaksudkan untuk digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus terera steril atau harus dilakukan proses sterilisasi dalam pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI ARTEMETER
Artemether Injection

Injeksi Artemeter adalah larutan steril dalam minyak untuk injeksi yang sesuai. Mengandung artemeter, $C_{16}H_{26}O_5$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Artemeter BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah terlindung cahaya, dalam lemari pendingin

Identifikasi

A. Pada sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg artemeter, tambahkan 25 mL *aseton P*, campur, dan saring. Uapkan filtrat pada suhu rendah dan keringkan residu di atas desikan *silika gel P* selama satu malam. Spektrum serapan inframerah residu yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Artemeter BPFI.*

B. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *eter minyak tanah P - etil asetat P* (7:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Artemeter BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang (a) 10 mg per mL, (b) 0,10 mg per mL, (c) 0,05 mg per mL, (d) 0,025 mg per mL.

Penampak bercak Gunakan larutan *vanilin P* 5% dalam *asam sulfat P*.[*Catatan Gunakan larutan dalam waktu 48 jam.*]

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µL *Larutan baku* dan seri *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan. Semprot dengan *Penampak bercak*: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Pada sejumlah volume injeksi setara 30 mg artemeter, tambahkan 6 mL *etanol mutlak P*. Teteskan beberapa tetes pada cawan porselen dan tambahkan satu tetes larutan *vanilin P* 5% dalam *asam sulfat P*: terjadi warna merah muda.

Cemaran organik *[Catatan Uji tidak dapat dilakukan jika sediaan mengandung minyak kacang.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan uji*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan pembanding Pipet sejumlah volume *Larutan uji*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar artemeter lebih kurang 0,05 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Pada kromatogram *Larutan uji*: tidak ada respons puncak selain respons puncak utama lebih besar dari respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,5%); tidak lebih dari satu respons puncak lebih besar dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,25%); jumlah respons puncak selain respons puncak utama tidak lebih besar dari 2 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (1,0%). Abaikan puncak cemaran kurang dari 0,1 kali respons puncak utama *Larutan pembanding*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.
Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (62:38), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Artemeter BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar artemeter lebih kurang 10 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom berukuran 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase artemeter, $C_{16}H_{26}O_5$, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Artemeter BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar artemeter dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Penandaan Pada etiket tertera minyak untuk injeksi yang digunakan.

TABLET ARTEMETER DAN LUMEFANTRIN
Arthemeter and Lumefantrine Tablets

Tablet Artemeter dan Lumefantrin mengandung artemeter, $C_{16}H_{26}O_5$, dan lumefantrin, $C_{30}H_{32}Cl_3NO$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Artemeter BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Lumefantrin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali. *Senyawa Sejenis A Artemeter BPFI; Senyawa Sejenis B Artemeter BPFI (Artenimol); Senyawa Sejenis C Artemeter BPFI; Senyawa Sejenis D Artemeter BPFI (α-Artemeter).*

Identifikasi

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

Fase gerak Campuran *eter minyak tanah P – etil asetat P – asam asetat glasial P* (8:2:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Artemeter BPFI* dan *Lumefantrin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar artemeter dan lumefantrin berturut-turut lebih kurang 1 mg per mL dan 6 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg artemeter (atau 60 mg lumefantrin), tambahkan 10 mL *aseton P*, kocok selama 5 menit, saring dan gunakan filtrat jernih.

Penampak bercak 1 Secara hati-hati tambahkan 10 mL *asam sulfat P* ke dalam 90 mL *metanol P*, pertahankan larutan sedingin mungkin, campur perlahan.

Penampak bercak 2 Gunakan uap *iodum P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi campuran *silika gel 60* F_{254} atau *silika gel 60*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara atau gunakan aliran udara dingin. Amati kromatogram di bawah cahaya 254 nm: bercak pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* (identifikasi lumefantrin). Semprot lempeng dengan *Penampak bercak 1* dan panaskan lempeng pada suhu 140° selama 10 menit: bercak pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* (identifikasi artemeter; mungkin tampak bercak tipis lumefantrin). Jika menggunakan lempeng *silika gel 60*, semprot dengan *Penampak bercak 1,* panaskan lempeng pada suhu 140° selama 10 menit, biarkan dingin. Paparkan dengan *Penampak bercak 2* selama 20 menit, amati segera: harga R_f dari bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

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

Senyawa sejenis artemeter *[Catatan Lindungi zat dari cahaya, juga selama proses kromatografi.]* Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *eter minyak tanah P – etil asetat P – asam asetat glasial P* (8:12:1).

Penampak bercak Larutan 1 g *vanilin P* dalam 100 mL *etanol P,* tambahkan 2 mL *asam sulfat P* tetes demi tetes secara hati-hati. *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 48 jam.]*

Pengencer Campuran air – *asetonitril P* (1:1).

Larutan baku persediaan Timbang saksama masing-masing lebih kurang 5 mg *Artemeter BPFI*, *Senyawa Sejenis B Artemeter BPFI*, dan *Senyawa Sejenis D Artemeter BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku 1 Pipet 2 mL *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 3 mL *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku 3 Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku 4 Pipet 1 mL *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga 2,0 mL.

Larutan baku 5 Pipet 3 mL *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga 4,0 mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg artemeter, tambahkan 20,0 mL *Pengencer,* sonikasi selama 15 menit dan sentrifus. Saring sejumlah volume beningan melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa mL filtrat pertama.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 20 µL *Larutan uji, Larutan baku 1, Larutan baku 2, Larutan baku 3, Larutan baku 4* dan *Larutan baku 5* pada lempeng kromatografi *silika gel 60*, keringkan dengan aliran udara dingin selama 15 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang 12 cm dari titik awal penotolan. Angkat lempeng, keringkan di udara atau gunakan aliran udara dingin. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Penampak bercak.* Panaskan lempeng pada suhu 140° selama 10 menit, amati bercak: *Larutan baku 1* menunjukkan 3 bercak yang terpisah sempurna. Harga *Rf* bercak artemeter dan senyawa sejenisnya masing–masing tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Cemaran	Harga R_f
Senyawa sejenis A artemeter	0,25
Senyawa sejenis B artemeter	0,3
Senyawa sejenis C artemeter	0,35
Senyawa sejenis D artemeter	0,4
Artemeter	0,55

Pada kromatogram *Larutan uji*: bercak senyawa sejenis A artemeter tidak lebih intensif dari bercak utama pada kromatogram *Larutan baku 5* (1,5%); bercak senyawa sejenis B artemeter tidak lebih intensif dari bercak senyawa sejenis B artemeter pada kromatogram *Larutan baku 4* (1,0%); bercak senyawa sejenis C artemeter tidak lebih intensif dari bercak utama pada kromatogram *Larutan baku 3* (0,5%); bercak senyawa sejenis D artemeter tidak lebih intensif dari bercak senyawa sejenis D artemeter pada kromatogram *Larutan baku 2* (0,3%); bercak lain yang diperoleh tidak lebih intensif dari bercak utama pada kromatogram *Larutan baku 1* (0,2%). Abaikan bercak yang masih terdapat pada tempat penotolan.

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

Dapar Timbang lebih kurang 5,65 g *natrium heksansulfonat P* dan 2,75 g *natrium fosfat monobasa P,* larutkan dalam 900 mL air. Atur pH hingga 2,3 dengan penambahan *asam fosfat P,* encerkan dengan air hingga 1000 mL dan saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak A Campuran *Dapar – asetonitril P* (7:3), saring dan awaudarakan.

Fase gerak B Campuran *Dapar – asetonitril P* (3:7), saring dan awaudarakan.

Pengencer Campuran 200 mL *Dapar*, 60 mL air dan 200 mL *1-propanol P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Buat dan simpan larutan pada suhu tidak di bawah 20°. *[Catatan Pertahankan suhu tidak di bawah 20° selama penyiapan dan penyimpanan Larutan uji dan Larutan baku.]*

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Artemeter BPFI* dan 120 mg *Lumefantrin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan lebih kurang 85 mL *Pengencer*, sonikasi sampai larut, biarkan sampai suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg artemeter (atau 120 mg lumefantrin), masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 85 mL *Pengencer,* sonikasi selama 20 menit, biarkan sampai suhu ruang dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm untuk 28 menit pertama dan detektor 380 nm untuk menit selanjutnya; kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,3 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Fase gerak A (%)	Fase gerak B (%)
0 – 28	60	40
28 – 29	60 – 0	40 – 100
29 – 45	0	100
45 – 46	0 – 60	100 – 40
46 - 55	60	40

Lakukan kromatografi pada *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi artemeter dan lumefantrin berturut-turut lebih kurang 19 menit dan 34 menit, simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

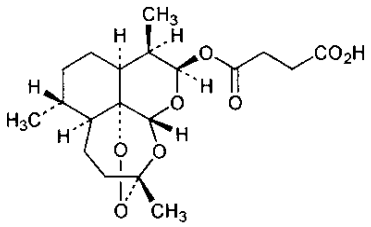
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase artemeter, $C_{16}H_{26}O_5$, dan lumefantrin, $C_{30}H_{32}Cl_3NO$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak artemeter atau lumefantrin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Artemeter BPFI* atau *Lumefantrin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar artemeter atau lumefantrin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk injeksi yang sesuai, tertutup baik, terlindung cahaya.

ARTESUNAT
Artesunate



(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, 12R, 12aR)-Dekahidro-3,6,9-trimetil-3,12-epoksi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-benzodioksepin-10-ol,hidrogen suksinat. [88495-63-0]

$C_{19}H_{28}O_8$ BM 384,4

Artesunat mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{28}O_8$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam diklorometan; mudah larut dalam etanol dan dalam aseton.

Baku pembanding *Artesunat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Artesunat BPFI. Senyawa Sejenis B Artesunat BPFI. Senyawa Sejenis C Artesunat BPFI. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

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

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

Fase gerak Campuran *etanol P–toluen P – ammonia P* (70:30:1,5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Artesunat BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Penampak bercak Pada 55 mL *metanol P*, tambahkan perlahan 10 mL *asam asetat glasial P* dan 5 mL *asam sulfat P,* dinginkan hingga suhu ruang. Secara terpisah tambahkan 0,5 mL *anisaldehida P* pada 30 mL *metanol P.* Campur kedua larutan segera. Simpan larutan dalam wadah terlindung cahaya, buat larutan segera sebelum digunakan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 1 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng *silika gel 60 P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara atau gunakan aliran udara dingin. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan panaskan lempeng pada suhu 120° selama 5 menit, amati: bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Larutkan lebih kurang 0,1 g zat dalam 40 mL *etanol mutlak P,* kocok dan saring. Pada sebagian filtrat, tambahkan lebih kurang 0,5 mL *hidroksilamin klorida LP* dan 0,25 mL *natrium hidroksida P* 8%. Didihkan di atas tangas air, dinginkan, tambahkan 5 tetes *asam hidroklorida 2 N* dan 2 tetes *besi(III) klorida P* 5%: terjadi warna cokelat kemerahan.

D. Uapkan sebagian larutan yang diperoleh pada *Uji C* di atas tangas air hingga volume lebih kurang 5 mL. Teteskan beberapa tetes larutan ke dalam cawan porselen putih, tambahkan satu tetes larutan *vanilin P* 5% dalam *asam sulfat P* yang dibuat segera sebelum digunakan: terjadi warna merah.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per mg artesunat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Air <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan 10 mg per g suspensi zat dalam air.

Rotasi optik <1081> Antara +4,5° dan +6,5°; lakukan penetapan menggunakan 10 mg per mL larutan zat dalam diklormetan.

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

Larutan uji Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan pembanding Pipet lebih kurang 1 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Artesunat BPFI, Senyawa Sejenis B Artesunat BPFI,* dan *Artesunat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per mL; 0,1 mg per mL; dan 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif cemaran organik terhadap artesunat tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Cemaran organik	Waktu retensi relatif
10-epi-artenimol	0,58
Senyawa sejenis A artesunat	0,91
Senyawa sejenis B artesunat	1,30
Senyawa sejenis C artesunat	2,7

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram lebih kurang 4 kali waktu retensi artesunat dan ukur semua respons puncak. Pada kromatogram *Larutan uji*: respons puncak 10-epi-artenimol dan senyawa sejenis A artesunat tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan pembanding* (1,0%); respons puncak senyawa sejenis B artesunat tidak lebih besar dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,5%); respons puncak senyawa sejenis C artesunat dikali dengan faktor koreksi 0,07 tidak lebih besar dari 0,2 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,2%); respons puncak cemaran lain selain puncak utama tidak lebih besar dari 0,2 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,2%); jumlah respons puncak cemaran lain selain puncak utama tidak lebih besar dari 2 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (2,0%). Abaikan respons puncak kurang dari 0,05 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,05%).

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

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 1,36 mg per L, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P– Dapar* (44:56), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Artesunat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram lebih kurang 4 kali waktu retensi artesunat dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase artesunat, $C_{19}H_{28}O_8$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Artesunat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar artesunat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya, dan disegel.

Penandaan Jika sesuai, pada etiket dicantumkan zat bebas bakteri endotoksin dan/atau steril.

ARTESUNAT UNTUK INJEKSI
Artesunate for Injection

Artesunat untuk Injeksi adalah serbuk steril mengandung artesunat, $C_{19}H_{28}O_8$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Artesunat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Artesunat BPFI. Senyawa Sejenis B Artesunat BPFI. Senyawa Sejenis C Artesunat BPFI. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Artesunat BPFI.*

B. Lakukan seperti tertera pada *Uji B* dalam *Artesunat*.

C. Lakukan seperti tertera pada *Uji C* dalam *Artesunat*.

D. Lakukan seperti tertera pada *Uji D* dalam *Artesunat*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per mg artesunat.

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

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan pembanding Pipet lebih kurang 1 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Artesunat BPFI, Senyawa Sejenis B Artesunat BPFI* dan *Artesunat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per mL; 0,1 mg per mL dan 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 5,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif cemaran organik terhadap artesunat tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Cemaran organik	Waktu retensi relatif
10-epi-artenimol	0,58
Senyawa sejenis A artesunat	0,91
Senyawa sejenis B artesunat	1,30
Senyawa sejenis C artesunat	2,7

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram lebih kurang 4 kali waktu retensi artesunat, dan ukur semua respons puncak. Pada kromatogram *Larutan uji*: respons puncak 10-epi-artenimol dan senyawa sejenis A artesunat tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan pembanding* (1,0%); respons puncak senyawa sejenis B artesunat tidak lebih besar dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,5%); respons puncak senyawa sejenis C artesunat dikalikan dengan faktor koreksi 0,07 tidak lebih besar dari 0,3 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,3%); respons puncak cemaran lain selain puncak utama tidak lebih besar dari 0,3 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,3%); total cemaran tidak lebih besar dari 2 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (2,0%). Abaikan respons puncak kurang dari 0,1 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,1%).

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

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 1,36 mg per L, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P–Dapar* (44:56), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Artesunat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan, dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama isi tidak kurang dari 10 kemasan, campur homogen. Timbang saksama isi kemasan setara dengan lebih kurang 40 mg artesunat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 7 mL asetonitril, kocok sampai larut, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram lebih kurang 4 kali waktu retensi artesunat, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase artesunat dalam serbuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Artesunat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar artesunat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau wadah dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II, dan disegel.

ASAM ALGINAT
Alginic Acid

Asam alginat [9005-32-7]

Asam Alginat adalah karbohidrat koloid hidrofilik yang diekstraksi dengan alkali encer dari berbagai spesies rumput laut cokelat (Familia *Phaeophyceae).*

Pemerian Serbuk berserat putih hingga putih kekuningan; tidak berbau atau praktis tidak berbau; tidak berasa.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam pelarut organik; larut dalam larutan alkali.

Identifikasi

A. Pada 5 mL larutan dalam *natrium hidroksida 0,1 N* (1 dalam 150), tambahkan 1 mL *kalsium klorida LP*: terbentuk endapan ruah menyerupai jeli.

B. Pada 5 mL larutan dalam *natrium hidroksida 0,1 N* (1 dalam 150), tambahkan 1 mL *asam sulfat 4 N*: terbentuk endapan berat menyerupai jeli.

C. Masukkan lebih kurang 5 mg ke dalam tabung reaksi, tambahkan 5 mL air, 1 mL larutan segar *1,3-naftalendiol P* 1% dalam *etanol P* dan 5 mL *asam hidroklorida P.* Panaskan hingga mendidih, didihkan perlahan-lahan selama 3 menit, dinginkan hingga suhu lebih kurang 15°. Pindahkan ke dalam corong pisah 30 mL dengan 5 mL air. Ekstraksi dengan 15 mL *isopropil eter P:* lapisan isopropil eter menunjukkan warna lebih ungu dibandingkan warna blangko yang dibuat dengan cara yang sama.

Batas mikroba <51> Jumlah angka kuman tidak lebih dari 200 per g: uji *Salmonella sp* dan *Escherrichia coli* negatif.

pH <1071> Antara 1,5 dan 3,5; lakukan penetapan menggunakan 3% zat yang terdispersi dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 15,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Kadar abu Tidak lebih dari 4,0%; lakukan *Penetapan kadar abu* seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671>. Pijarkan hati-hati, lebih kurang 4 g zat yang ditimbang saksama dalam cawan platina yang sudah ditara hingga residu mengarang sempurna (lebih kurang 5 menit). Kemudian pijarkan di dalam tanur pada suhu 800° ± 25° hingga semua arang terbakar habis (20-35 menit).

Arsen <321> *Metode II* tidak lebih dari 3 bpj.

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj; tambahkan 1,0 g zat pada 20 mL *asam nitrat P* dalam labu Erlenmeyer 250 mL, campur dan panaskan perlahan-lahan hingga larut. Lanjutkan pemanasan hingga volume menjadi lebih kurang 7 mL. Dinginkan cepat hingga suhu ruang, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pada sejumlah 50,0 mL larutan ini tambahkan 15 mL *Larutan Amonium sitrat*, 3 mL *Larutan kalium sianida* dan 500 µl *Larutan hidrosilamina hidroklorida.* Setelah ekstraksi pertama dengan ditizon, bilas kumpulan ekstrak kloroform dengan 5 mL air, buang lapisan air dan lanjutkan penyarian dengan 20 mL *asam nitrat 0,2 N.*

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 40 bpj; lakukan penetapan menggunakan krus platina dan gunakan *asam nitrat P* sebagai pengganti *asam sulfat P.*

Bilangan asam Tidak kurang dari 230 dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, suspensikan dalam campuran 50 mL air dan 30,0 mL larutan*kalsium asetat P* (11 dalam 250). Kocok kuat-kuat, biarkan selama 1 jam, tambahkan *fenoftalein LP*, titrasi asam asetat yang dibebaskan dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV.* Lakukan penetapan blangko, hitung bilangan asam dengan rumus:

$$\left(\frac{5{,}611(A-B)}{W}\right)$$

5,611 adalah sepersepuluh bobot molekul kalium hidroksida; *A* dan *B* berturut-turut adalah volume dalam mL *natrium hidroksida 0,1 N* yang digunakan dalam titrasi *Larutan uji* dan *Larutan blangko*; *W* adalah bobot dalam g asam alginat yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ASAM AMINOKAPROAT
Aminocaproic acid

$NH_2CH_2(CH_2)_3CH_2COOH$

Asam 6-aminoheksanoat [60-32-2]
$C_6H_{13}NO_2$ BM 131,17

Asam Aminokaproat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_6H_{13}NO_2$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur halus putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau. Larutannya bereaksi netral terhadap lakmus; melebur pada suhu lebih kurang 205º.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam asam, dalam alkali; sukar larut dalam metanol dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Asam Aminokaproat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 30 menit sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105º selama 30 menit dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Aminokaproat BPFI.*

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0.1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

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

Larutan A Timbang lebih kurang 550 mg *natrium 1-heptansulfonat P,* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan air sampai tanda.

Fase gerak Timbang lebih kurang 10 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam gelas piala 1000 mL, larutkan dalam 300 mL *Larutan A*, tambahkan 250 mL *metanol P*, kemudian tambahkan lagi 300 mL *Larutan A* dan campur. Atur pH campuran menjadi 2,2 dengan *asam fosfat* P. Pindahkan campuran ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan *Larutan A* sampai tanda dan campur. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> .

Larutan baku internal Buat larutan metionin dalam air hingga kadar 1,25 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Asam Aminokaproat BPFI*,larutkan dalam air hingga kadar 12,5 mg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 2,0 mL

Larutan baku internal, tambahkan air sampai tanda dan campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,25 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dalam air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal*, dan tambahkan air sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan pada suhu 30º. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara asam aminokaproat dan metionin tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan biarkan *Larutan uji* tereluasi tidak kurang dari dua kali waktu retensi asam aminokaproat. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Waktu retensi asam aminokaproat dan metionin berturut-turut 0,76 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, $C_6H_{13}NO_2$, dengan rumus:

$$2C \times \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Asam Aminokaproat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam aminokaproat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

TABLET ASAM AMINOKAPROAT
Aminocaproic Acid Tablet

Tablet Asam Aminokaproat mengandung Asam Aminokaproat, $C_6H_{13}NO_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Aminokaproat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Triturasi 2 tablet dengan 10 mL air, dan saring ke dalam 100 mL *aseton P.* Goyang campuran, biarkan selama 15 menit hingga menghablur sempurna. Saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang dan bilas hablur dengan 25 mL *aseton P*. Hilangkan sisa pelarut dalam hampa udara dan keringkan pada suhu 105° selama 30 menit, dinginkan. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Aminokaproat BPFI.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Dapar Larutkan 6,185 g *asam borat P* dan 7,930 g *kalium klorida P* dalam lebih kurang 1000 mL air, tambahkan 60 mL *natrium hidroksida 1,0 N*, campur. Encerkan dengan air hingga 2000 mL, campur dan jika perlu atur pH hingga 9,5±0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 1,0 N*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Aminokaproat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Saring sejumlah alikot dengan penyaring yang sesuai.

Blangko Gunakan air

Prosedur Pipet masing-masing 1 mL *Larutan uji, Larutan baku,* dan *Blangko*, masukkan ke dalam 3 labu tentukur 50-mL yang terpisah. Tambahkan ke dalam masing-masing labu 20,0 mL *Dapar* dan 3,0 mL larutan segar *β-naftokuinon 4-natrium sulfonat P* (1 dalam 500), goyang hingga tercampur, dan letakkan ketiga labu tentukur di dalam tangas air pada suhu 65±5º selama 45 menit. Dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Lakukan pentapan jumlah asam aminokaproat, $C_6H_{13}NO_2$,yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 460 nm terhadap larutan blangko.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) asam aminokaproat,$C_6H_{13}NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

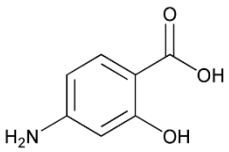
Keseragaman sediaan <911>Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam aminokaproat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan lebih kurang 100 mL *asam asetat glasial P,* panaskan perlahan-lahan hingga larut dan dinginkan. Tambahkan 10 tetes larutan *kristal violet P* dalam *klorobenzen P* (1 dalam 500), titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* dalam *dioksan P* hingga terjadi warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 13,12 mg $C_6H_{13}NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM AMINOSALISILAT
Aminosalicylic Acid



Asam 4-aminosalisilat [65-49-6]
$C_7H_7NO_3$ BM 153,14

Asam Aminosalisilat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_7H_7NO_3$, dihitung terhadap zat anhidrat. *[Catatan Jangan gunakan larutan jika warna larutan lebih gelap dari larutan yang dibuat segar.]*

Pemerian Serbuk voluminus putih atau praktis putih, menjadi gelap bila terkena cahaya dan udara; tidak berbau atau sedikit berbau cuka.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam eter; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam benzen.

Baku pembanding *Asam Aminosalisilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih dari 30°. *m-Aminofenol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Larutkan 250 mg zat dalam 3 mL *natrium hidroksida 1 N,* masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 250-mL berisi 12,5 mL *dapar fosfat pH 7*, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan maksimum pada panjang gelombang 265 ± 2 nm dan 299 ± 2 nm menggunakan larutan dapar fosfat sebagai blangko. Perbandingan serapan A_{265}/A_{299} antara 1,50 dan 1,56.

B. Timbang lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu beralas bulat kecil dan tambahkan 10 mL *asam asetat anhidrat P*. Panaskan labu di atas tangas uap selama 30 menit, tambahkan 40 mL air, campur, saring, dinginkan, dan biarkan hingga terbentuk hablur derivat diasetil. Kumpulkan hablur pada penyaring, bilas dengan air dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: jarak lebur derivat diasetil antara 191° dan 197°.

C. Kocok 100 mg zat dengan 10 mL air, saring. Pada 5 mL filtrat tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna ungu.

Kejernihan dan warna larutan Timbang 1 g zat, larutkan dalam 10 mL larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 15): larutan jernih dan warna larutan tidak lebih dari warna kuning lemah. Timbang 1 g zat, larutkan dalam campuran segar 50 mL *asam nitrat 1,6 M* yang dibuat segar: diperoleh larutan jernih dan hampir tidak berwarna.

pH <1071> Antara 3,0 dan 3,7; lakukan penetapan menggunakan larutan jenuh.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Klorida dan Sulfat <361> *Klorida* tidak lebih dari 0,042%. Lakukan penetapan menggunakan larutan 25 mg per mL dalam campuran *asam nitrat P* – air (1:3): tidak lebih keruh dari 0,30 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

m-Aminofenol Tidak lebih dari 0,25%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku internal Buat larutan sulfanilamid dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *m-Aminofenol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 12 µg per mL.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* dan 10 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-mL, tambahkan 50 mL *Fase gerak* dan goyang hingga larut. Tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak m-aminofenol dan sulfanilamid tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 7%. Waktu retensi relatif sulfanilamid dan m-aminofenol masing-masing adalah lebih kurang 0,66 dan 1,0.

Prosedur [Catatan setelah digunakan, bilas kolom selama 30 menit dengan campuran metanol P-air-asam fosfat P (77:23:0,6) yang telah disaring dan diawaudarakan, kemudian bilas selama 30 menit

dengan campuran metanol P-air (1:1) yang telah disaring dan diawaudarakan.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase m-aminofenol terhadap asam aminosalisilat yang digunakan dengan rumus :

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak m-aminofenol dan sulfanilamid dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *m-Aminofenol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar asam aminosalisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hidrogen sulfida, Belerang dioksida dan Amil alkohol Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 5 mL *natrium hidroksida 1 N,* tambahkan 6 mL *asam hidroklorida 3 N* dan aduk kuat: tidak berbau hidrogen sulfida atau belerang dioksida dan tidak lebih dari bau lemah amil alkohol dan tidak mengubah warna kertas saring yang dibasahi dengan larutan timbal asetat.

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

Larutan A Timbang saksama sejumlah *tetrabutilamonium hidroksida P,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 12,7 mg per mL.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A- natrium fosfat dibasa 0,05 M-natrium fosfat monobasa 0,05 M* (150:425:425). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan asetaminofen dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12,5 mg *Asam Aminosalisilat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 25-mL, tambahkan 15 mL *Fase gerak,* goyang untuk melarutkan. Tambahkan 2,5 mL *Larutan baku internal*, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 12,5 mg zat. Masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 25-mL, tambahkan 15 mL *Fase gerak,* goyang untuk melarutkan. Tambahkan 2,5 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara asam aminosalisilat dan asetaminofen tidak kurang dari 1,7 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang dari perbandingan respons puncak asam aminosalisilat dan asetaminofen tidak lebih dari 1,0%. Waktu retensi relatif asetaminofen dan asam aminosalisilat berturut-turut adalah 0,83 dan 1,0.

Prosedur [Catatan setelah digunakan, bilas kolom selama 30 menit dengan campuran metanol P-air-asam fosfat P (77:23:0,6) yang telah disaring dan diawaudarakan, kemudian bilas selama 30 menit dengan campuran metanol P-air (1:1) yang telah disaring dan diawaudarakan.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam aminosalisilat, $C_7H_7NO_3$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam aminosalisilat dan asetaminofen dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam Aminosalisilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar asam aminosalisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat**,** tidak tembus cahaya, pada suhu tidak lebih dari 30°.

TABLET ASAM AMINOSALISILAT
Aminosalicylic Acid Tablets

Tablet Asam Aminosalisilat mengandung asam aminosalisilat, $C_7H_7NO_3$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Aminosalisilat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50º selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih dari 30º. *m-Aminofenol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat dingin.

Identifikasi

Zat uji Larutkan sejumlah serbuk tablet setara dengan 2 g asam aminosalisilat dalam 50 mL campuran *aseton P-kloroform P* (1:2), saring. Uapkan filtrat dengan udara hangat hingga kering.

A. Timbang lebih kurang 1 g *Zat uji*, masukkan ke dalam labu beralas bulat kecil dan tambahkan 10 mL *asam asetat anhidrat P*. Panaskan labu di atas tangas uap selama 30 menit, tambahkan 40 mL air, campur, saring, dinginkan dan biarkan hingga terbentuk hablur derivat diasetil. Kumpulkan hablur pada penyaring, bilas dengan air dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: jarak lebur derivat diasetil antara 191° dan 197°.

B. Kocok 100 mg *Zat uji* dengan 10 mL air, saring. Pada 5 mL filtrat tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP* : terjadi warna ungu.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 7,5*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_7H_7NO_3$ yang terlarut seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_7H_7NO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

m-Aminofenol Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar.*

Larutan baku internal Buat larutan sulfanilamid dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *m-Aminofenol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 12 µg per mL.

Larutan baku Pipet masing-masing 10 mL *Larutan baku persediaan* dan 10 mL *Larutan baku internal*, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Buat *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali menggunakan 10,0 mL sulfanilamid sebagai *Larutan baku internal.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak m-aminofenol dan sulfanilamid tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 7%. Waktu retensi relatif sulfanilamid dan m-aminofenol masing-masing adalah lebih kurang 0,66 dan 1,0.

Prosedur [Catatan setelah digunakan, bilas kolom selama 30 menit dengan campuran metanol P-air-asam fosfat P (77:23:0,6) yang telah disaring dan diawaudarakan, kemudian bilas selama 30 menit dengan campuran metanol P-air (1:1) yang telah disaring dan diawaudarakan.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase m-aminofenol dalam tablet dengan rumus :

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara m-aminofenol dan sulfanilamid dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *m-Aminofenol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar asam aminosalisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket seperti yang dibuat pada *Penetapan kadar.*

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

Larutan A Timbang saksama sejumlah *tetrabutilamonium hidroksida P,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 12,7 mg per mL.

Fase gerak Campuran *Larutan A-natrium fosfat dibasa 0,05 M-natrium fosfat monobasa 0,05 M* (150:425:425). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan asetaminofen dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12,5 mg *Asam Aminosalisilat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 25-mL, tambahkan 15 mL *Fase gerak,* goyang untuk melarutkan. Tambahkan 2,5 mL *Larutan baku internal*, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam aminosalisilat. Masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-mL. Tambahkan 50 mL *Fase gerak* dan kocok selama 5 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring.

Larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-mL yang berisi 10 mL *Larutan baku internal*, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak asam aminosalisilat dan asetaminofen tidak kurang dari 1,7 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang dari perbandingan respons puncak asam aminosalisilat dan asetaminofen tidak lebih dari 1,0%. Waktu retensi relatif asetaminofen dan asam aminosalisilat berturut-turut adalah 0,83 dan 1,0.

Prosedur [Catatan Setelah digunakan, bilas kolom selama 30 menit dengan campuran metanol P-air-asam fosfat P (77:23:0,6) yang telah disaring dan diawaudarakan, kemudian bilas selama 30 menit dengan campuran metanol P-air (1:1) yang telah disaring dan diawaudarakan.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam aminosalisilat, $C_7H_7NO_3$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara asam aminosalisilat dan asetaminofen dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam Aminosalisilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar asam aminosalisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat**,** tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu tidak lebih dari 30°.

ASAM ASETAT
Acetic Acid

CH_3COOH

Asam asetat [64-10-7]
$C_2H_4O_2$ BM 60,05

Asam Asetat mengandung tidak kurang dari 36,0% dan tidak lebih dari 37,0% b/b $C_2H_4O_2$.

Pemerian Cairan jernih tidak berwana; bau khas, menusuk; rasa asam yang tajam.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan etanol dan dengan gliserol.

Identifikasi Menunjukkan reaksi Asetat seperti tertera pada pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Klorida <361> Pada 10 mL larutan zat (1 dalam 10) tambakan 5 tetes *perak nitrat LP*: tidak terbentuk opalesensi.

Sulfat <361> Pada 10 mL larutan zat (1 dalam 10) tambahkan 5 tetes *barium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,005%; lakukan penetapan sebagai berikut: uapkan 20 mL zat dalam cawan porselen yang telah ditara di atas tangas uap dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Larutan baku dan *Larutan uji* Buat *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per mL dan buat *Larutan baku* dengan kadar dua kali kadar yang ditetapkan.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 10 mL larutan yang dibuat sebagai berikut: pada sisa yang diperoleh dari sisa penguapan tambahkan 8 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, hangatkan perlahan-lahan sampai larut sempurna, encerkan dengan air hingga 100 mL.

Zat mudah teroksidasi Encerkan 4,0 mL zat dengan 20 mL air dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 0,30 mL *kalium permanganat 0,10 N:* warna merah muda tidak segera berubah menjadi cokelat dan cairan tidak seluruhnya menjadi cokelat atau tidak menjadi merah muda dalam waktu kurang dari 30 detik.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 6 mL zat dalam labu bersumbat kaca yang telah ditara. Tambahkan 40 mL air dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *Fenolftalein LP*.

Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan60,05 mg $C_2H_4O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM ASETAT GLASIAL
Glacial Acetic Acid

CH_3COOH

Asam Asetat [64-19-7]
$C_2H_4O_2$ BM 60,05

Asam Asetat Glasial mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% b/b $C_2H_4O_2$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; bau khas, menusuk; rasa asam jika diencerkan dengan air.

Mendidih pada suhu ebih kurang 118°. Bobot jenis lebih kurang 1,05.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan etanol dan dengan gliserol.

Identifikasi Campuran 1 bagian volume zat dengan 100 bagian volume air menunjukkan reaksi Asetat seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Suhu beku Tidak lebih rendah dari 15,6°.

Klorida dan Sulfat <361> Encerkan 1,0 mL dengan 20 mL air dan tambahkan 5 tetes *perak nitrat LP*: tidak terjadi opalesensi.

Sulfat Encerkan 1,0 mL dengan 10 mL air dan tambahkan 1 mL *barium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 1,0 mg; lakukan penetapan dengan menguapkan 20 mL zat dalam cawan yang telah ditara dan keringkan pada suhu 105º selama 1 jam.

Logam berat Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan menguapkan 20 mL larutan zat yang dibuat sebagai berikut: Pada sisa yang diperoleh dari *Sisa penguapan* tambahkan 8 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, hangatkan perlahan-lahan sampai larut sempurna, encerkan dengan air hingga 100 mL, gunakan 20 mL larutan.

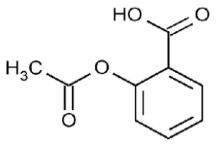
Zat mudah teroksidasi Encerkan 2,0 mL zat dengan 10 mL air dalam labu bersumbat kaca dan tambahkan 0,10 mL *kalium permanganat 0,10 N*: warna merah muda tidak berubah menjadi cokelat dalam waktu 2 jam.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 mL zat dalam labu bersumbat kaca yang berisi lebih kurang 20 mL air yang telah ditara. Tambahkan 20 mL air dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *Fenolftalein LP.*

Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan 60,05 mg $C_2H_4O_2$

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

ASAM ASETILSALISILAT
Asetosal
Acetylsalicylic Acid



Asam asetilsalisilat [50-78-2]
$C_9H_8O_4$ BM 180,16

Asam Asetilsalisilat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_9H_8O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur putih, umumnya seperti jarum atau lempengan tersusun, atau serbuk hablur putih; tidak berbau atau berbau lemah. Stabil di udara kering; di dalam udara lembap secara bertahap terhidrolisa menjadi asam salisilat dan asam asetat.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol; larut dalam kloroform dan dalam eter; agak sukar larut dalam eter mutlak.

Baku pembanding *Asam asetilsalisilat BPFI*; lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 5 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Panaskan larutan zat selama beberapa menit, dinginkan dan tambahkan 1 atau 2 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna merah ungu.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Asetilsalisilat BPFI.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 mL *asam sulfat LP*: warna larutan tidak lebih intensif dari *larutan padanan Q*

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Zat tidak larut dalam natrium karbonat LP Larutkan 500 mg zat dalam 10 mL larutan *natrium karbonat LP* hangat: larutan jernih.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan dengan mendidihkan 1,5 g zat dalam 75 mL air selama 5 menit, dinginkan, tambahkan air secukupnya untuk memperoleh volume semula dan saring. Sejumlah 25 mL filtrat tidak lebih keruh dari larutan pembanding yang mengandung 0,10 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Sulfat Tidak lebih dari 0,04%; lakukan penetapan dengan melarutkan 6,0 g zat dalam 37 mL *aseton P,*

tambahkan 3 mL air. Titrasi secara potensiometrik dengan *timbal(II) perklorat 0,02 M LV,* yang dibuat dengan melarutkan 9,20 g *timbal(II) perklorat P* dalam air hingga 1000 mL. Gunakan pH meter yang mempunyai kemampuan reprodusibilitas minimum ±0,1 mV, dilengkapi dengan sistem elektroda yang terdiri dari elektroda timbal dan elektroda pembanding kaca perak-perak klorida yang berisi larutan *tetraetilamonium perklorat P* dalam *asam asetat glasial P* (1 dalam 44), seperti tertera pada *Titrimetri* <711>: diperlukan tidak lebih dari 1,25 mL *timbal(II) perklorat 0,02 M [Catatan Setelah pemakaian, bilas elektroda timbal dengan air, keringkan elektroda pembanding, alirkan air, bilas dengan metanol dan biarkan kering].*

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2 g zat dalam 25 mL *aseton P,* tambahkan berturut-turut 1 mL air, 1,2 mL *tioasetamid-gliserin basa LP*, 2 mL *dapar asetat pH 3,5* dan biarkan selama 5 menit: warna yang tidak lebih gelap dari warna larutan pembanding yang dibuat dari campuran 25 mL *aseton P* dan 2 mL *Larutan baku timbal* yang diperlakukan sama.

Asam salisilat bebas Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,5 g zat dalam *etanol P* secukupnya hingga 25,0 mL. Ke dalam sepasang tabung pembanding warna, masukkan masing-masing 48 mL air dan 1 mL larutan segar *besi(III) amonium sulfat LP* yang dibuat dengan cara menambahkan 1 mL *asam hidroklorida 1 N* ke dalam 2 mL *besi(III) amonium sulfat LP,* encerkan dengan air hingga 100 mL. Pipet 1 mL larutan baku asam salisilat dalam air yang mengandung 0,10 mg per mL ke dalam salah satu tabung. Pipet 1 mL larutan zat diatas ke dalam tabung kedua. Campur isi masing-masing tabung: setelah 30 detik, warna pada tabung kedua tidak lebih intensif dari tabung pertama yang mengandung asam salisilat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, masukkan ke dalam labu, tambahkan 50,0 mL *natrium hidroksida 0,5 N LV* dan didihkan secara perlahan selama 10 menit. Tambahkan indikator *fenolftalein LP.* Titrasi kelebihan natrium hidroksida dengan *asam sulfat 0,5 N LV.* Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,5 N
setara dengan 45,04 mg $C_9H_8O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat

TABLET ASAM ASETILSALISILAT
Tablet Asetosal
Acetylsalicylic Acid Tablet

Tablet Asam Asetilsalisilat mengandung Asam Asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Tablet dengan kandungan asam asetilsalisilat lebih besar dari 81 mg tidak mengandung pemanis atau perisa lain. *[Catatan Tablet salut enterik memenuhi syarat Tablet Lepas Tunda Asam Asetilsalisilat].*

Baku pembanding *Asam Asetilsalisilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Asam Salisilat BPFI.*

Identifikasi

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

B. Kocok sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 500 mg asam asetilsalisilat dengan 10 mL *etanol P* selama beberapa menit, sentrifus, tuang beningan dan uapkan hingga kering. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 60° selama 1 jam: Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Asetilsalisilat BPFI.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL *Dapar asetat 0,05 M* yang dibuat dengan mencampur 2,99 g *natrium asetat trihidrat P* dan 1,66 mL *asam asetat glasial P* dengan air hingga 1000 mL dan pH 4,50±0,05.

Alat tipe 1: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah asam asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Asam Asetilsalisilat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang titik isobestik asam asetilsalisilat dan asam salisilat pada 265 nm *[Catatan Larutan baku dibuat segar. Gunakan etanol P tidak lebih dari 1% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan Media disolusi].*

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) asam asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Asam salisilat bebas Tidak lebih dari 0,3%. Untuk tablet salut tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI* dan *Asam Asetilsalisilat*

BPFI, larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 0,015 dan 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,015 mg per mL.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji persediaan* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara asam salisilat dan asam asetilsalisilat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif asam salisilat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0% *[Catatan Waktu retensi relatif asam salisilat dan asam asetilsalisilat berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0]*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*. Hitung persentase asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Salisilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam asetilsalisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak Larutkan 2 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam campuran 850 mL air dan 150 mL *asetonitril P.* Atur hingga pH 3,4 dengan penambahan *asam asetat glasial P.* Saring dan awaudarakan. Lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P-asam format P* (99:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Asetilsalisilat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 100 mg asam asetilsalisilat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 20,0 mL *Pengencer* dan lebih kurang 10 manik kaca; kocok kuat selama lebih kurang 10 menit dan sentrifus.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Simpan sisa larutan persediaan untuk uji *Asam salisilat bebas*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih besar dari 2,0; simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam asetilsalisilat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Asetilsalisilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam asetilsalisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Tablet salut dengan kandungan asam asestilsalisilat lebih kecil atau sama dengan 81 mg yang diberi pemanis dan perisa, disimpan dalam wadah berkapasitas tidak lebih dari 36 tablet.

TABLET ASAM ASETILSALISILAT DIDAPAR
Tablet Asetosal Didapar
Buffered Acetylsalicylic Acid Tablet

Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar mengandung Asam Asetilsalisilat dan bahan pendapar yang sesuai. Tablet mengandung Asam Asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Asetilsalisilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Asam Salisilat BPFI.*

Identifikasi

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

B. Kocok sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam asetilsalisilat dengan 10 mL *kloroform P* selama beberapa menit, sentrifus, tuang beningan yang jernih dan uapkan hingga kering. Keringkan residu dalam hampa udara

pada suhu 60° selama 1 jam: Spektrum serapan inframerah residu yang didisperikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Asetilsalisilat BPFI.*

Disolusi <1231>

Media disolusi : 500 mL *Dapar asetat 0,05 M* yang dibuat dengan mencampur 2,99 g *natrium asetat trihidrat P* dan 1,66 mL *asam asetat glasial P* dengan air hingga 1000 mL dengan pH 4,50±0,05.

Alat tipe 2 : 75 rpm. *[Catatan Untuk tablet multi lapis, jika perlu gunakan baja tahan karat berbentuk spiral untuk menahan tablet].*

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah asam asetilsalisilat yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* pada panjang gelombang titik isobestik asam asetilsalisilat dan asam salisilat pada 265 ± 2 nm. Bandingkan dengan larutan baku *Asam Asetilsalisilat BPFI* yang telah diketahui kadarnya dalam media yang sama. *[Catatan Larutan baku dibuat pada saat akan digunakan. Dapat digunakan metanol tidak melebihi 1% dari volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan media disolusi]*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) asam asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kapasitas penetralan asam <451> Tidak kurang dari 1,9 mEq asam diperlukan untuk tiap 325 mg asam asetilsalisilat dalam tablet.

Asam salisilat bebas Tidak lebih dari 3,0%.

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

Fase gerak dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI* dan *Asam Asetilsalisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 0,015 dan 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,015 mg per mL.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji persediaan* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif asam salisilat dan asam asetilsalisilat berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara asam salisilat dan asam asetilsalisilat tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif asam salisilat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*. Hitung persentase asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Salisilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam asetilsalisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak Larutkan 2 g *natrium 1- heptansulfonat P* dalam campuran 850 mL air dan 150 mL *asetonitril P,* tambahkan *asam asetat glasial P* hingga pH 3,4. Lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P* dan *asam format P* (99:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Asam Asetilsalisilat BPFI* yang ditimbang saksama, dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 100 mg asam asetilsalisilat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 20,0 mL *Pengencer* dan lebih kurang 10 manik kaca; kocok kuat-kuat selama lebih kurang 10 menit dan sentrifus.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan* encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Simpan sisa larutan persediaan untuk uji *Asam salisilat bebas*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam asetil salisilat, $C_9H_8O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam asetilsalisilat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Asetilsalisilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam asetilsalisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET EFERVESEN ASAM ASETILSALISILAT UNTUK LARUTAN ORAL
Tablet Efervesen Asetosal untuk Larutan Oral
Acetylsalicylic Acid Effervescent Tablet for Oral Solution

Tablet Efervesen Asam Asetilsalisilat untuk Larutan Oral mengandung Asam Asetilsalisilat dan campuran efervesen asam organik yang sesuai dan logam alkali bikarbonat dan/ atau karbonat. Tablet mengandung $C_9H_8O_4$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Asetilsalisilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Asam Salisilat BPFI*.

Identifikasi

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

B. Tambahkan lebih kurang setengah tablet pada 50 mL air dalam labu, tutup segera dengan sumbat yang dilengkapi dengan pipa sehingga gas yang terbentuk mengalir ke dalam *kalsium hidroksida LP:* terbentuk endapan putih.

Waktu larut Dua tablet larut sempurna dalam 180 mL air pada suhu 17,5±2,5º dalam waktu 5 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kapasitas penetralan asam <451> Tidak kurang dari 5,0 mEq asam yang diperlukan untuk 1 tablet.

Salisilat bebas Tidak lebih dari 8,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada uji *Asam salisilat bebas* dalam *Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar*.

Penetapan kadar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tablet Asam Asetilsalisilat Didapar*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET LEPAS TUNDA ASAM ASETILSALISILAT
Acetylsalicylic Acid Tablet Delayed-Release

Tablet Lepas Tunda Asam Asetilsalisilat mengandung asam asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Asetilsalisilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Asam Salisilat BPFI.*

Identifikasi

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

B. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam asetilsalisilat dengan 10 mL *etanol P* selama beberapa menit, sentrifus, tuang beningan dan uapkan hingga kering, keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 60º selama 1 jam: Spektrum serapan inframerah residu yang didisperikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Asetilsalisilat BPFI.*

Disolusi <1231> *Prosedur, Alat tipe 1 dan Alat tipe 2, Sediaan Lepas Tunda, Prosedur Metode B*

Alat tipe 1 : 100 rpm.

Waktu: 2 jam, untuk Tahap asam dan 90 menit, untuk Tahap dapar.

Pengencer Campuran *asam hidroklorida 0,1 N* dan *natrium fosfat tribasa 0,2 M* (3:1), jika perlu atur pH hingga 6,8±0,05 menggunakan *asam hidroklorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Asetilsalisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar tertentu (untuk tahap asam) dan dalam *Pengencer* hingga kadar tertentu (untuk tahap dapar).

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* (untuk tahap asam) dan dengan *Pengencer* (untuk tahap dapar).

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_9H_8O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang titik isobestik asam asetilsalisilat dan asam salisilat (lebih kurang 280 nm untuk *Tahap asam* dan lebih kurang 265 nm untuk *Tahap dapar*).

Toleransi Tahap asam: larut tidak lebih dari 10% (Q) $C_9H_8O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Tahap dapar: harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_9H_8O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Asam salisilat bebas Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI* dan *Asam Asetilsalisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 0,015 dan 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,015 mg per mL.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji persediaan* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* Waktu retensi relatif asam salisilat dan asam asetilsalisilat berturut-turut adalah 0,7 dan 1,0; Simpangan baku relatif respons puncak asam salisilat tidak lebih dari 4,0%; resolusi, *R*, antara puncak asam salisilat dan asam asetilsalisilat tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Hitung persentase asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Salisilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam asetilsalisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak Larutkan 2 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam campuran 850 mL air dan 150 mL *asetonitril P*, atur pH hingga 3,4 menggunakan *asam asetat glasial P.* Lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P* dan *asam format* (99:1).

Larutan baku Timbang sakasama sejumlah *Asam Asetilsalisilat BPFI*, larutkan dalam *Larutan pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg asam asetilsalisilat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 20,0 mL *Pengencer* dan lebih kurang 10 manik kaca, kocok kuat-kuat selama lebih kurang 10 menit dan sentrifus (*Larutan persediaan*). Pipet 1 bagian volume *Larutan persediaan*, encerkan dengan 9 bagian volume *Pengencer (Larutan uji)*. Simpan sisa *Larutan persediaan* untuk uji *Asam salisilat.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

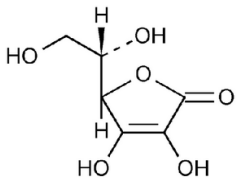
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam asetilsalisilat, $C_9H_8O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam asetilsalisilat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Asetilsalisilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam asetilsalisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM ASKORBAT
Vitamin C
Ascorbic Acid



L-Asam askorbat [50-81-7]
$C_6H_8O_6$ BM 176,12

Asam Askorbat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_8O_6$.

Pemerian Hablur atau serbuk putih atau agak kuning**.** Warna menjadi gelap karena pengaruh cahaya. Dalam keadaan kering, stabil di udara. Dalam larutan cepat teroksidasi. Melebur pada suhu lebih kurang 190°.

Kelarutan mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Asam Askorbat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Askorbat BPFI*.

B. Larutan zat (1 dalam 50) mereduksi *tembaga(II) tartrat alkali LP* secara perlahan pada suhu ruang dan akan lebih cepat bila dipanaskan.

Rotasi jenis <1081> Antara +20,5° dan +21,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *air bebas karbon dioksida P* dengan kadar 1 g per 10 mL. Ukur segera setelah larutan disiapkan.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 25 mL air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam campuran 100 mL air dan 25 mL *asam sulfat 2 N*, tambahkan 3 mL indikator *kanji LP.* Titrasi segera dengan *iodium 0,1 N LV* hingga berwarna biru-violet yang stabil. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase asam askorbat, $C_6H_8O_6$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{(V_S - V_B)N \times F}{W}\right)100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi zat; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi blangko; N adalah normalitas titran dalam mEq per mL; F adalah faktor ekivalensi (88,06 mg per mEq) dan W adalah bobot zat dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI ASAM ASKORBAT
Injeksi Vitamin C
Ascorbic Acid Injection

Injeksi Asam Askorbat adalah larutan steril asam askorbat dalam *Air untuk Injeksi,* yang dibuat dengan penambahan natrium hidroksida, natrium karbonat atau natrium bikarbonat; mengandung asam askorbat, $C_6H_8O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Askorbat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Pada sejumlah volume injeksi setara dengan 40 mg asam askorbat, tambahkan 4 mL *asam hidroklorida 0,1 N* kemudian 4 tetes *biru metilen LP,* hangatkan hingga suhu 40°: warna biru tua berubah menjadi lebih muda atau hilang dalam waktu 3 menit.

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

C. Menunjukkan warna kuning yang intensif pada nyala nonluminous.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,2 unit *Endotoksin FI* per mg asam askorbat.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,0.

Oksalat Encerkan dengan air sejumlah volume injeksi setara dengan 50 mg asam askorbat hingga 5 mL. Tambahkan 0,2 mL *asam asetat P* dan 0,5 mL *kalsium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan dalam waktu 1 menit.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Fase gerak Larutkan 15,6 g *natrium fosfat dibasa P* dan 12,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 2000 mL air, atur pH hingga 2,5±0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*. Lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Askorbat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. *[Catatan Simpan dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya hingga saat digunakan. Larutan stabil selama 24 jam. Suntikkan dalam waktu 3 jam setelah diambil dari lemari pendingin].*

Larutan uji Jika perlu encerkan sejumlah volume injeksi secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. *[Catatan Simpan dalam lemari pendingin dan*

terlindung cahaya hingga saat digunakan. Larutan stabil selama 24 jam. Suntikkan dalam waktu 3 jam setelah diambil dari lemari pendingin].

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm dan kolom 6 mm x 150 mm, berisi bahan pengisi *L39.* Laju alir lebih kurang 0,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 4 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam askorbat, $C_6H_8O_6$, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam askorbat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam Askorbat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam askorbat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

TABLET ASAM ASKORBAT
Tablet Vitamin C
Ascorbic Acid Tablet

Tablet Asam Askorbat mengandung asam askorbat dalam bentuk asam askorbat, $C_6H_8O_6$, natrium askorbat, $C_6H_7NaO_6$, kalsium askorbat dihidrat $C_{12}H_{14}CaO_{12}.2H_2O$, atau campurannya, setara dengan asam askorbat, $C_6H_8O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Askorbat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

Larutan uji Tirturasi sejumlah tablet hingga halus, encerkan dengan *etanol encer LP* secukupnya hingga kadar asam askorbat lebih kurang 20 mg per mL dari jumlah yang tertera pada etiket, saring dan lakukan pengujian sebagai berikut:

A. Pada sejumlah filtrat *Larutan uji* tambahkan *tembaga(II)tartrat alkali LP*: *tembaga(II)tartrat alkali LP* akan tereduksi perlahan-lahan pada suhu ruang, tetapi lebih cepat bila dipanaskan.

B. Pada 2 mL filtrat, tambahkan 4 tetes *biru metilen LP,* hangatkan hingga suhu 40°: warna biru tua menjadi lebih muda atau hilang dalam waktu 3 menit.

C. Pada 1 mL filtrat tambahkan 15 mL larutan *asam triklorasetat P* (1 dalam 20), tambahkan lebih kurang 200 mg *arang aktif P*, kocok kuat-kuat selama 1 menit. Saring melalui kertas saring lipat, jika perlu kembalikan filtrat ke dalam penyaring sampai jernih. Pada 5 mL filtrat tambahkan 1 tetes *pirol P*, goyang hati-hati hingga larut, kemudian panaskan di dalam tangas air pada suhu 50°: terjadi warna biru.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL air.

Alat Tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumLah $C_6H_8O_6$ yang terlarut, menggunakan *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar,* lakukan segera tanpa penundaan. Jika perlu lakukan modifikasi. Hitung persentase asam askorbat, $C_6H_8O_6$ yang terlarut dengan rumus:

$$\left[\left(V_S - V_B\right)\times F\times\frac{\left(\frac{V_M}{a}\right)}{L}\right]\times 100$$

V_S adalah volume titran yang digunakan *Larutan uji;* V_B adalah volume titran yang digunakan *Blangko*; *F* adalah kesetaraan tiap mL *diklorofenol indofenol LV* dengan asam askorbat yang diperoleh pada pembakuan *diklorofenol indofenol LV* dalam mg per mL; V_M adalah volume *Media,* 900 mL; *a* adalah volume alikot yang digunakan untuk *Analisis;* dan *L* adalah jumlah asam askorbat dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_6H_8O_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Waktu hancur <1251>: Memenuhi syarat. *[Catatan Jika dalam etiket direkomendasikan tablet hancur di mulut sebelum ditelan, lakukan uji ini.]*

Media: Air

Waktu: tidak lebih dari 5 menit

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 20 tablet ke dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi 250 mL *asam metafosfat asetat LP,* sumbat labu, kocok secara mekanik selama 30 menit atau hingga tablet hancur sempurna. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pindahkan sebagian *Larutan uji persediaan* ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih. Jika perlu encerkan beningan secara kuantitatif dengan air, hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Blangko Campuran 5,5 mL *asam metafosfat asetat LP* dan 15 mL air.

Prosedur Pipet sejumlah *larutan uji* setara dengan lebih kurang 2 mg asam askorbat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 50-mL, tambahkan 5 mL *asam metafosfat asetat LP,* titrasi dengan *diklorofenol indofenol LV,* hingga terjadi warna merah muda selama paling sedikit 5 detik. Lakukan penetapan menggunakan blangko. Hitung persentase asam askorbat, $C_6H_8O_6$, dalam tiap tablet dengan rumus:

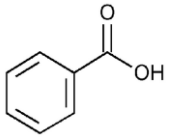
$$\left[\left(V_S - V_B\right) \times \frac{F}{W}\right] \times 100$$

V_S dan V_B masing-masing adalah volume dalam mL *diklorofenol indofenol LV* pada titrasi *Larutan uji* dan penetapan blangko; *F* adalah kesetaraan tiap mL *diklorofenol indofenol LV* dengan asam askorbat yang diperoleh pada pembakuan *diklorofenol indofenol LV* dalam mg per mL; *W* adalah bobot nominal asam askorbat yang digunakan dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Jika tablet ditujukan untuk hancur di mulut sebelum ditelan, pada etiket harus dinyatakan.

ASAM BENZOAT
Benzoate Acid



Asam benzoate [65-85-0]
$C_7H_6O_2$ BM 122,12

Asam Benzoat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_7H_6O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur bentuk jarum atau sisik; putih; sedikit berbau, umumnya bau benzaldehid atau benzoin. Agak mudah menguap pada suhu hangat. Mudah menguap dalam uap air.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Identifikasi

A. Buat larutan jenuh asam benzoat dalam air dan lakukan dua kali penyaringan. Pada filtrat, tambahkan *besi(III) klorida LP*: terbentuk endapan merah muda.

B. Asamkan 10 mL filtrat yang diperoleh dari uji *Identifikasi A,* dengan 1 mL asam sulfat 7 N, campur dan dinginkan: dalam 10 menit akan terbentuk endapan putih yang larut dalam eter.

Jarak lebur <1021> Antara 121° dan 123°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,7%; lakukan penetapan menggunakan pelarut campuran *metanol P-piridina P* (1:2).

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 25 mL *aseton P*, tambahkan 2 mL air dan 1,2 mL *tioasetamida-gliserin basa LP*. Tambahkan 2 mL *Dapar Asetat pH 3,5* dan diamkan selama 5 menit: terjadi warna yang tidak lebih gelap dari warna larutan pembanding yang dibuat dari campuran 2,0 mL *Larutan baku timbal* dalam 25 mL *aseton P* yang diperlakukan yang sama.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 mL *asam sulfat LP:* warna larutan tidak lebih intensif dari warna *Larutan padanan Q.*

Zat mudah teroksidasi Larutkan lebih kurang 1,0 g zat dalam larutan panas yang dibuat dengan menambahkan 1,5 mL *asam sulfat P* pada 100 mL air dan panaskan sampai mendidih. Tambahkan *kalium permanganat 0,1 N* tetes demi tetes sampai warna merah muda tidak hilang selama 30 detik. Titrasi dengan *kalium permanganat 0,1 N LV* hingga warna merah muda tidak hilang selama 15 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,50 mL *kalium permanganat 0,10 N.*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 25 mL *etanol encer P* yang telah dinetralkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N*. Tambahkan indikator *fenolftalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga berwarna merah muda.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 12,21 mg $C_7H_6O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SALEP ASAM BENZOAT DAN SALISILAT
Benzoic and Salicylic Acids Ointment

Salep Asam Benzoat dan Salisilat adalah Asam Benzoat, $C_7H_6O_2$, dan Asam Salisilat,$C_7H_6O_3$, dengan perbandingan lebih kurang 2 banding 1 dalam dasar salep yang sesuai. Mengandung asam benzoat, $C_7H_6O_2$, dan asam salisilat, $C_7H_6O_3$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, $C_7H_6O_2$ dan $C_7H_6O_3$ dari jumlah tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Benzoat BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Asam Salisilat BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-aseton P-isopropil alkohol P-metanol P-amonium hidroksida P* (30:30:15:15:10).

Pelarut Buat campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Asam Benzoat BPFI* dan *Asam Salisilat BPFI* dalam *Pelarut* hingga kadar masing-masing lebih kurang 2,4 dan 1,2 mg per mL.

Larutan uji Larutkan sejumlah salep setara dengan lebih kurang 60 mg asam benzoat dan 30 mg asam salisilat dalam 25 mL *Pelarut.*

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f dan fluoresensi dua bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Isi minimum <816> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar *Pereaksi urea-besi(III) klorida* Pada hari penggunaan, larutkan tanpa pemanasan, 18 g urea dalam campuran 2,5 mL larutan *besi(III) klorida P* (6 dalam 10) dan 12,5 mL *asam hidroklorida 0,05 N.*

Kolom A Masukkan sedikit wol kaca di batas penyempitan tabung kromatografi 2,5 cm x 20 cm. Campur 1 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 0,5 mL *larutan asam fosfat P* (3 dalam 10) sampai homogen. Masukkan campuran halus ke dalam tabung kromatografi, di atas wol kaca, tekan perlahan lahan. Dengan cara sama, campur 4 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 3 mL *Pereaksi urea–besi(III) klorida* dan masukkan ke atas lapisan pertama. Tutup kolom dengan wol kaca.

Kolom B Masukkan sedikit wol kaca di atas batas penyempitan tabung kromatografi 2,5 cm x 20 cm. Campur 4 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 2 mL larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 12) sampai homogen. Masukkan campuran ke atas wol kaca. Tutup kolom dengan wol kaca.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 100 mg asam benzoat dan 50 mg asam salisilat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dalam lebih kurang 150 mL *kloroform P* dengan penghangatan di atas tangas uap. Dinginkan, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Pasang *Kolom A* di atas *Kolom B*, kemudian pipet 10 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam *Kolom A* dan biarkan zat melewati kolom. Bilas kolom dua kali, tiap kali dengan 40 mL *kloroform P,* biarkan bagian pertama surut sampai mencapai bagian atas setiap kolom sebelum ditambah bagian kedua. Buang eluat dan pisahkan kolom-kolom tersebut.

Kadar asam salisilat

Pelarut Buat campuran *asam asetat glasial P* dalam *kloroform P* (3 dalam 100).

Larutan uji 1 Eluasi *Kolom A* dengan 95 mL *Pelarut* kumpulkan eluat dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku asam salisilat Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI,* larutkan dalam *Pelarut*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji 1* dan *Larutan baku asam salisilat* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 311 nm terhadap blangko *Pelarut*. Hitung jumlah dalam mg asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dalam salep yang digunakan dengan rumus:

$$2{,}5C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Asam Salisilat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku asam salisilat*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji 1* dan *Larutan baku asam salisilat*.

Kadar Asam benzoat

Larutan uji 2 Eluasi *Kolom B* dengan 95 mL *Pelarut*, kumpulkan eluat dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku asam benzoat Timbang saksama sejumlah *Asam Benzoat BPFI,* larutkan dalam *Pelarut*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji 2* dan *Larutan baku asam benzoat* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm terhadap blangko

Pelarut. Hitung jumlah dalam mg asam benzoat, $C_7H_6O_2$, dalam salep yang digunakan dengan rumus:

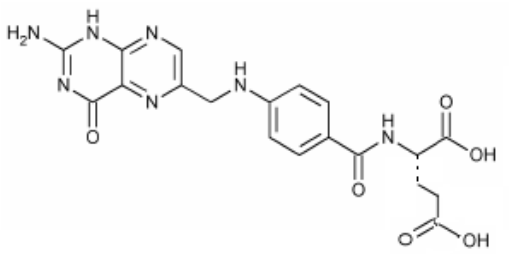
$$2{,}5C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Asam Benzoat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku asam benzoat*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji 2* dan *Larutan baku asam benzoat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan hindarkan dari suhu lebih dari 30°.

Penandaan Etiket mencantumkan kadar asam benzoat dan asam salisilat dan dasar salep berupa larut air atau tidak larut air.

ASAM FOLAT
Folic Acid



AsamN-[p-[[(2-Amino-4-hidroksi-6-pteridinil) metil]amino]-benzoil]-L-glutamat [59-30-3]
$C_{19}H_{19}N_7O_6$ BM 441,40

Asam folat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur kuning, kuning kecokelatan atau jingga kekuningan; tidak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; segera larut dalam alkali hidroksida dan dalam alkali karbonat encer; larut dalam *asam hidroklorida 3 N* panas, dalam *asam sulfat 2 N* panas; larut dalam *asam hidroklorida 3 N* panas dalam *asam sulfat 2 N* panas, dalam asam hidroklorida dan dalam asam sulfat larutan menjadi kuning pucat; tidak larut dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Asam Folat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 10 µg per mL dalam larutan *natrium hidroksida 0,1 N,* menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Asam Folat BPFI*. Perbandingan serapan pada panjang gelombang 256 dan 365 nm adalah antara 2,80 dan 3,00.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,5%; aduk pelarut *metanol P* sebelum dan selama penambahan zat uji dan selama titrasi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Cemaran organik Jumlah semua cemaran tidak lebih besar dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam fosfat 3 N, amonium hidroksida 6 N, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku persediaan, Larutan baku dan *Sistem kromatografi.* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar.*

Larutan uji gunakan *Larutan uji persediaan* seperti tertera pada *Penetapan Kadar.*

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 2 kali waktu retensi asam folat. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase total cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_T}\right)\times 100$$

r_U adalah jumlah semua respons puncak kecuali puncak asam folat; r_T adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> *[Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah]*.

Asam fosfat 3 N Larutkan 9,8 g *asam fosfat P* ke dalam 100 mL air.

Amonium hidroksida 6 N Encerkan 40 mL *amonium hidroksida P* dengan air hingga 100 mL.

Fase gerak Timbang 2 g *kalium fosfat monobasa P,* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dengan lebih kurang 650 mL air. Tambahkan berturut-turut 15 mL *tetrabutil amonium hidroksida 0,5 M* dalam *metanol P;* 7 mL *Asam fosfat 3 N* dan 270 mL *metanol P.* Dinginkan hingga suhu ruang dan atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *Asam fosfat 3 N* atau *Amonium hidroksida 6 N,* encerkan dengan air sampai tanda dan saring. *[Catatan Ukur pH sebelum digunakan]*.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 50 mg metilparaben, masukkan ke dalam labu

tentukur 25-mL. Larutkan dengan 1 mL *metanol P,* encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Asam Folat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. *[Catatan Gunakan 1 mL amonium hidroksida P 10% untuk melarutkan asam folat setiap 100 mL larutan baku persediaan].*

Larutan baku Pipet 4 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 4 mL *Larutan baku internal,* encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan lebih kurang 40 mL *Fase gerak* dan 1 mL *amonium hidroksida P* 10%. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 4 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 4 mL *Larutan baku internal,* encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara puncak metilparaben dan puncak asam folat tidak kurang dari 3,6; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_T}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam folat terhadap respons puncak metilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam Folat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam folat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET ASAM FOLAT
Folic Acid Tablets

Tablet Asam Folat mengandung asam folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumLah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Folat BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan penetapan kadar air pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Asam Folat BPFI.*

Identifikasi Larutkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg asam folat dalam 100 mL larutan *natrium hidroksida P* 0,1 N dan saring. Atur pH hingga 3,0 dengan *asam hidroklorida P,* dinginkan sampai 5º, saring dan bilas endapan dengan air dingin sampai air bilasan terakhir tidak mengandung klorida. Kemudian bilas dengan *aseton P* dan keringkan pada suhu 80° selama 1 jam. Larutkan residu dalam *natrium hidroksida* 0,1 N hingga diperoleh kadar 10 µg per mL; spektrum serapan ultraviolet larutan zat menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Asam Folat BPFI.* Perbandingan serapan pada 256 dan 365 nm adalah antara 2,80 dan 3,00.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 500 mL air.

Alat Tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 45 menit.

Lakukan penetapan persentase asam folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Folat BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati alikot.

Larutan uji Gunakan alikot yang telah disaring. Jika perlu lakukan pengenceran dengan *Media disolusi.*

Prosedur Lakukan penetapan persentase asam folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$ yang terlarut, menggunakan *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar.* Jika perlu lakukan modifikasi. Hitung persentase asam folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(C_S\times D\times\frac{V}{L}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam folat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam Folat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; D* adalah faktor pengenceran dari *Larutan uji; V* adalah volume *Media disolusi*, 500 mL; dan *L* adalah jumlah asam folat dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{19}H_{19}N_7O_6$ dari jumLah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> memenuhi syarat.

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

Fase gerak Timbang saksama sejumlah 35,1 g *natrium perklorat P* dan 1,40 g *kalium fosfat monobasa P,* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 7,0 mL *kalium hidroksida 1 N* dan 40 mL *metanol P,* encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 7,2 dengan penambahan *kalium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat P.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Gunakan larutan dalam air yang mengandung 2 mL *amonium hidroksida P* dan 1 g *natrium perklorat P* tiap 100 mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Asam Folat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Asam Folat BPFI* (kalsium formiltetrahidrofolat), larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,2 mg per mL. Saring dengan penyaring membran dengan porositas 1 μm atau lebih kecil, sebelum digunakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Folat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,20 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga diperoleh kadar larutan setara dengan lebih kurang 0,2 mg per mL asam folat, kocok kuat-kuat untuk membantu kelarutan. Saring dan buang sejumlah filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A asam folat (kalsium formiltetrahidrofolat) dan asam folat tidak kurang dari 3,6. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam folat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam Folat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam folat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ASAM FOSFAT
Phosphate Acid

Asam fosfat [7664-38-2]
H_3PO_4 BM 98,00

Asam Fosfat mengandung tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 88,0% b/b H_3PO_4. *[Perhatian Hindari kontak langsung dapat merusak jaringan dengan cepat].*

Pemerian Cairan kental seperti sirup, tidak berwarna; tidak berbau. Bobot jenis lebih kurang 1,71.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol.

Identifikasi Netralkan hati-hati dengan *natrium hidroksida 1 N* menggunakan indikator *Fenolftalein LP*: menunjukkan reaksi *Fosfat* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Nitrat Encerkan zat dengan 14 bagian volume air, campur 5 mL larutan dengan lebih kurang 0,1 mL *indigo karmin LP,* kemudian tambahkan 5 mL *asam sulfat P*: warna biru tidak hilang dalam waktu 1 menit.

Asam fosfit atau Asam hipofosfit Encerkan zat dengan 14 bagian volume air. Hangatkan hati-hati 5 mL larutan ini, tambahkan 2 mL *perak nitrat LP:* campuran tidak menjadi kecokelatan.

Sulfat <361> Encerkan zat dengan 90 bagian volume air dan tambahkan 1 mL *barium klorida LP*: tidak segera terbentuk endapan.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj.

Alkali Fosfat Masukkan 1 mL ke dalam gelas ukur, tambahkan 6 mL *eter P* dan 2 mL *etanol P:* tidak terjadi kekeruhan.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

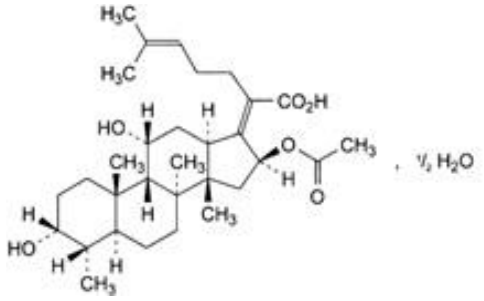
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat dalam labu bersumbat kaca yang telah ditara, encerkan dengan air hingga lebih kurang 120 mL, tambahkan 0,5 mL *timolftalein LP* dan titrasi dengan

natrium hidroksida 1 N LV hingga terjadi warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 1 N setara dengan 49,00 mg H_3PO_4

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM FUSIDAT
Fusidic Acid



Asam ent-(17Z)-16α-(asetiloksi)-3β ,11β -dihidroksi-4β,8,14-trimetil-18-nor-5β,10α-kolesta-17(20),24-dien-21-oat hemihidrat [6990-06-3]
$C_{31}H_{48}O_6.½H_2O$ BM 525,70

Asam Fusidat adalah zat antimikroba yang dihasilkan dari fermentasi *Fusidium coccineum*, mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{31}H_{48}O_6$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Sebuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol.

Baku pembanding *Asam Fusidat untuk Identifikasi Puncak BPFI*; mengandung cemaran senyawa sejenis A, B, C, D, F, G, H dan N asam fusidat. *Campuran Cemaran Asam Fusidat BPFI*; mengandung cemaran senyawa sejenis I, K, L dan M.

Identifikasi

A.Spektrum serapan inframerah larutan 10% dalam *kloroform P* dengan ketebalan 0,1 mm, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Fusidat BPFI*.

B. Pijarkan 1 g zat; residu tidak menunjukkan reaksi *Natrium* cara *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Antara 1,4% dan 2,0%; lakukan penetapan menggunakan 0,50 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Buat larutan segera sebelum digunakan.]*

Pengencer Buat campuran *metanol P-asam fosfat P* 5 g per L-*asetonitril P* (10:40:50).

Larutan A Buat campuran *metanol P-asetonitril P-asam fosfat P* 5 g per L (20:40:40).

Larutan B Buat campuran *asam fosfat P* 5 g per Liter-*metanol P-asetonitril P* (10:20:70).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 2 mg *Asam Fusidat untuk Identifikasi Puncak BPFI*, larutkan dan encerkan dengan 1,0 mL *Pengencer*.

Larutan baku B Pipet 1 mL *Larutan baku A* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku C Pipet 1 mL *Larutan baku B* ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku D Larutkan isi dari satu vial *Campuran Cemaran Asam Fusidat BPFI* dalam 1,0 mL *Pengencer*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0-3	100	0
3-28	100→0	0→100
28-33	0	100

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis G asam fusidat dan puncak senyawa sejenis H asam fusidat tidak kurang dari 1,5; waktu retensi asam fusidat lebih kurang 18 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji, Larutan baku A, Larutan baku B, Larutan baku C,* dan *Larutan baku D* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor koreksi	Batas
Cemaran A	0,4		Tidak lebih dari 3 kali respons puncak *Larutan baku C* (0,3%)
Cemaran B	0,5		Tidak lebih dari 4 kali respons puncak *Larutan baku C* (0,4%)
Cemaran C	0,6	0,7	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran D	0,63	0,7	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran N	0,65		Tidak lebih dari 2 kali respons puncak *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran F	0,7	0,3	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran G	0,82		Tidak lebih dari 0,7 kali respons puncak *Larutan baku B* (0,7%)
Cemaran H	0,85		-
Cemaran I	0,96	0,6	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran K	1,18	0,6	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran L	1,23		Tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak *Larutan baku B* (0,5%)
Cemaran M	1,4		Tidak lebih dari respons puncak *Larutan baku B* (1,0%)
Cemaran lain	-	-	Tidak lebih dari respons puncak *Larutan baku C* (0,10%)
Total cemaran	-	-	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak *Larutan baku B* (2,0%)

Abaikan respons puncak kurang dari 0,5 kali respons puncak *Larutan baku Cs* (0,05%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 10 mL *etanol P* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* menggunakan 0,5 mL indikator *fenolftalein LP*.

1 mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 51,67 mg $C_{31}H_{48}O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya, simpan pada suhu antara 2° dan 8°.

TETES MATA ASAM FUSIDAT
Fusidic Acid Eye Drops

Tetes Mata Asam Fusidat adalah suspensi steril asam fusidat dalam pembawa yang sesuai. Mengandung asam fusidat, $C_{31}H_{48}O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dietanolamin Fusidat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang dengan ventilasi baik. Lakukan pengerjaan di tempat kering.

Identifikasi

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam asetat glasial P-sikloheksan P-kloroform P* (2,5:10:10:80).

Larutan uji Masukkan sejumlah tetes mata setara dengan 20 mg asam fusidat anhidrat, kocok, dan dispersikan dalam 10 mL *etanol 70% P*, saring dan gunakan filtrat.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dietanolamin Fusidat BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *etanol 70% P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel F_{254}*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, dan biarkan merambat sampai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada udara, amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: ukuran dan harga R_F bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

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

pH <1071> Antara 5,2 dan 6,2.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Sediaan obat mata*.

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

Fase gerak dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan 1 Masukkan sejumlah tetes mata ke dalam labu yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar asam fusidat anhidrat lebih kurang 0,075 mg per mL. Kocok kuat selama 15 menit, tambahkan 0,5 g *kalium nitrat P*, dan kocok selama 1 menit. Saring melalui kertas saring yang sesuai, buang beberapa mL filtrat pertama. Encerkan 10 bagian volume filtrat dengan 2,5 bagian volume *asam fosfat 0,05 M*.

Larutan 2 Pipet 1 mL *Larutan 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan 3 Pipet 30 µL *Larutan 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom puncak asam fusidat tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan 3*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *signal to noise* tidak kurang dari 3. *[Catatan waktu retensi asam fusidat lebih kurang 5,1 menit dan waktu retensi relatif asam 3-ketofusidat terhadap asam fusidat lebih kurang 0,7.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan 1, Larutan 2, dan Larutan 3* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 3,5 kali waktu retensi puncak utama dan ukur semua respons puncak: total respons puncak lain tidak lebih besar dari 4 kali respons puncak asam fusidat dari *Larutan 2* (4%). Abaikan respons puncak kurang dari respons puncak *Larutan 3* (0,03%).

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam fosfat 0,05 M-asetonitril P* (10:40:50). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P-asam asetat glasial P 1%-asetonitril P* (10:30:60).

Larutan uji Masukkan sejumlah tetes mata ke dalam labu yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar asam fusidat anhidrat lebih kurang 0,075 mg per mL. Kocok kuat selama 15 menit, tambahkan 0,5 g *kalium nitrat P*, dan kocok selama beberapa menit. Saring melalui kertas saring yang sesuai, buang beberapa mL filtrat pertama. Pipet 10 mL filtrat, tambahkan 2,5 mL *asam fosfat 0,05 M*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dietanolamin Fusidat BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan campuran *Pengencer-asam fosfat 0,05 M* (40:10) hingga kadar lebih kurang 0,075 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom x puncak asam fusidat tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam fusidat, $C_{31}H_{48}O_6$, dalam tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{516{,}72}{621{,}8}\right) \times 100$$

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Dietanolamin Fusidat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar asam fusidat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *516,72* dan *621,8* adalah bobot molekul asam fusidat anhidrat dan dietanolamin fusidat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket cantumkan jumlah zat aktif setara dengan jumlah asam fusidat anhidrat.

ASAM HIDROKLORIDA
Hydrochloric Acid

Asam hidroklorida [7647-01-0]
HCl BM 36,46

Asam hidroklorida mengandung tidak kurang dari 36,5% b/b dan tidak lebih dari 38,0% b/b HCl.

Pemerian Cairan tidak berwarna; berasap; bau merangsang. Jika diencerkan dengan 2 bagian volume air, asap hilang. Bobot jenis lebih kurang 1,18.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Klorida cara A,B dan C* seperti tertera pada *uji Identifikasi Umum* <291>.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 80 bpj; lakukan penetapan menggunakan 20 mL, tambahkan 2 tetes *asam sulfat P*, uapkan hingga kering dan pijarkan sisa tidak lebih dari 2 mg.

Bromida atau iodida, Brom atau klor bebas, Sulfat dan Sulfit Encerkan dengan 2 bagian volume air untuk melakukan uji berikut :

Bromida atau iodida Pada 10 mL enceran, tambahkan 1 mL *kloroform P*, tambahkan dengan hati-hati, tetes demi tetes, *klor LP* yang telah diencerkan dengan air volume sama sambil digoyang kuat-kuat: lapisan kloroform tidak berwarna kuning, jingga atau ungu.

Brom atau klor bebas Pada 10 mL enceran tambahkan 1 mL *kalium iodida LP*, goyang dengan kuat: lapisan *kloroform P* tidak berwarna ungu paling tidak selama 1 menit.

Sulfat Pada campuran 3 mL enceran dan 5 mL air, tambahkan 5 tetes *barium klorida LP*: tidak terjadi kekeruhan atau endapan dalam waktu 1 jam.

Sulfit Pada larutan yang telah digunakan untuk *uji Sulfat*, tambahkan 2 tetes *iodum 0,1 N:* tidak terbentuk kekeruhan atau hilangnya warna iodum.

Arsen <321>*Metode I* Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: pada 2,5 mL (3g) zat, tambahkan 2,5 mL *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air hingga 55mL; larutan memenuhi *Uji batas arsen* tanpa penambahan 20 mL *asam sulfat 7 N* seperti tertera pada *Prosedur*.

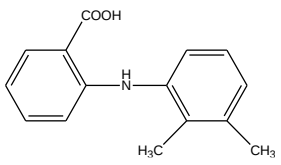
Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Uapkan 3,4 mL (4g) zat di atas tangas`uap hingga kering, tambahkan 2 mL *asam asetat 1 N,* kemudian encerkan dengan air hingga 25 mL.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 3 mL zat, di dalam labu bersumbat kaca berisi lebih kurang 20 mL air, yang telah ditara. Encerkan dengan lebih kurang 25 mL air, titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *merah metil LP.*

Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan36,46 mg HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM MEFENAMAT
Mefenamic acid



Asam N-2,3xililantrannilat [61-68-7]

$C_{15}H_{15}NO_2$ BM 241,29

Asam Mefenamat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{15}H_{15}NO_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih; melebur pada suhu lebih kurang 230° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam larutan alkali hidroksida; agak sukar larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Asam Mefenamat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Mefenamat BPFI.*

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat<371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%; dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Mefenamat BPFI*, larutkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_U}{C_S}\right)\times\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Asam Mefenamat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam mefenamat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*;* r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak asam mefenamat dari *Larutan baku.*

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

Dapar Buat larutan amonium fosfat monobasa 50 mM, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *amonium hidroksida 3 M*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar-tetrahidrofuran P* (23:20:7), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian system* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Mefenamat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncakseperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 8200 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam mefenamat, $C_{15}H_{15}NO_2$, dalam zat dengan rumus:

$$500C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Asam Mefenamat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KAPSUL ASAM MEFENAMAT
Mefenamic Acid Capsules

Kapsul Asam Mefenamat mengandung asam mefenamat, $C_{15}H_{15}NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Mefenamat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Masukkan isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg asam mefenamat ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan lebih kurang 100 mL campuran *kloroform P-metanol P* (3:1), kocok kuat-kuat. Encerkan dengan campuran yang sama sampai tanda, kocok dan saring: filtrat memberikan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281> dengan fase gerak campuran *kloroform P-etilasetat P-asam asetat glasial P* (75:25:1) dan dengan teknik penampak bercak *nomor 17* seperti tertera pada *Cemaran Umum*<481>.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* sesuai dengan *Larutan baku.*

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Disolusi <1231>

Dapar tris 0,05 M Larutkan 60,5 g *tris-(hidroksimetil)aminometana P* dalam 6000 mL air dan encerkan dengan air hingga 10.000 mL. Atur pH hingga 9,0±0,05 dengan penambahan *asam fosfat P.* Masukkan 6000 mL larutan ini ke dalam labu yang lain, tambahkan 100 g *natrium lauril sulfat P* dan campur untuk melarutkan. Pindahkan kembali campuran ke dalam larutan pertama dan campur.

Media disolusi : 900 mL *Dapar tris 0,05 M*

Alat tipe 1 : 100 rpm

Waktu : 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{15}NO_2$ yang terlarut, menggunakan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{15}NO_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Asam Mefenamat.*

Larutan uji Keluarkan isi tidak kurang dari 20 kapsul, timbang dan tentukan bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul yang telah dicampur, setara dengan lebih kurang 100 mg asam mefenamat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan 10,0 mL *tetrahidrofuran P* dan sonikasi lebih kurang 5 menit dengan sekali-sekali diaduk. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur dan saring.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Asam Mefenamat.* Hitung jumlah dalam mg asam mefenamat, $C_{15}H_{15}NO_2$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$500C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Asam Mefenamat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ASAM MEFENAMAT
Mefenamic Acid Tablets

Tablet Asam Mefenamat mengandung asam mefenamat, $C_{15}H_{15}NO_2$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Mefenamat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Larutkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg asam mefenamat dalam 15 mL *kloroform P,* kocok: terjadi fluoresensi hijau kuat jika diamati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm.

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

C. Larutkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg dalam 100 mL campuran *asam hidroklorida 1 N-metanol P* (1:99), saring. Encerkan sejumlah filtrat hingga kadar 20 µg per mL. Spektrum serapan ultraviolet menunjukkan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 279 nm dan 350 nm.

Disolusi <1231>

Media disolusi: Tambahkan 40 mL *etanol P* dalam sejumlah volume *dapar fosfat pH 8,0* hingga 800 mL.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan uji Pipet 3 mL alikot, masukkan de dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah lebih kurang 20 mg *Asam mefenamat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan 5 mL *etanol P,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar 10 µg per mL.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah zat $C_{15}H_{15}NO_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 286 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 60% (Q) $C_{15}H_{15}NO_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Campuran *amonium dihidrogen fosfat 0,05 N* (atur pH pada 5,0 dengan penambahan *amonia P*)-*asetonitril P-tetrahidrofuran P* (40:46:14), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam mefenamat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg asam mefenamat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok dan saring. Pipet 5 mL filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berisi bahan pengisi *L1.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

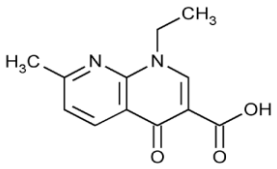
Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam mefenamat, $C_{15}H_{15}NO_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)500C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Asam Mefenamat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan di tempat kering.

ASAM NALIDIKSAT
Nalidixic Acid



Asam 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-okso-1,8-naftiridina-3-karboksilat [389-08-2]
$C_{12}H_{12}N_2O_3$ BM 232,24

Asam Nalidiksat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai kuning sangat pucat; tidak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam eter; larut dalam kloroform, dalam diklorometan, dalam larutan alkali hidroksida dan dalam karbonat; sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam metanol dan dalam toluena.

Baku pembanding *Asam Nalidiksat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Nalidiksat BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *natrium hidroksida 0,01 N* (1 dalam 200.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Asam Nalidiksat BPFI;* daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm: tidak berbeda lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 225° dan 231°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan cemaran total tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *etanol P-kloroform P-amonium hidroksida 5 M* (70:20:10).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Nalidiksat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 0,1; 0,04 dan 0,02 mg per mL setara dengan kadar cemaran 0,5%; 0,2% dan 0,1%.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap dengan aliran udara hangat. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan setiap bercak lain, selain *bercak* utama *Larutan uji* dengan bercak utama *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 30 mL *dimetilformamida P* yang telah dinetralkan dengan *timolftalein LP*. Titrasi dengan *litium metoksida 0,1 N LV* dalam *metanol P* menggunakan pengaduk magnetik dan hindari penyerapan karbon dioksida dari udara.

Tiap mL litium metoksida 0,1 N
setara dengan 23,22 mg $C_{12}H_{12}N_2O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ASAM NALIDIKSAT
Nalidixic Acid Tablets

Tablet Asam Nalidiksat mengandung asam nalidiksat, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Nalidiksat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak asam nalidiksat dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL *dapar pH 8,60*; yang dibuat sebagai berikut: campur 2,3 bagian volume *natrium*

hidroksida 0,2 N; 2,5 bagian volume *kalium fosfat monobasa 0,2 N* dan 2,0 bagian volume *metanol P*. Jika perlu atur pH dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* hingga 8,60±0,05.

Alat tipe 2 : 60 rpm.

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{12}N_2O_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *natrium hidroksida 0,01 N* dan serapan larutan baku *Asam Nalidiksat BPFI* dalam *natrium hidroksida 0,01 N* pada panjang gelombang serapan maksimum 258 nm menggunakan blangko campuran *Media disolusi* dan *natrium hidroksida 0,01 N* dalam perbandingan yang sama seperti larutan uji.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{12}H_{12}N_2O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat larutan 784 mg *Kalium fosfat dibasa P* dalam 325 mL air, tambahkan larutan 2,62 g heksadesiltrimetilamonium bromida dalam 350 mL *metanol P.* Tambahkan 325 mL *metanol P,* saring dan awaudarakan. Larutan mempunyai pH lebih kurang 10. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan *Asam sulfanilat P* dalam *Fase gerak* mengandung lebih kurang 0,8 mg per mL.

Larutan baku Buat larutan *Asam Nalidiksat BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,18 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ini dan 1,0 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 150 mg asam nalidiksat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan lebih kurang 400 mL *metanol P,* sonikasi selama 30 menit. Kocok secara mekanik selama 30 menit, sonikasi kembali selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan saring. Pipet 3 mL filtrat jernih dan 1,0 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam sulfanilat lebih kurang 0,7 dan asam nalidiksat 1,0; resolusi, *R*, antara puncak asam sulfanilat dan asam nalidiksat tidak kurang dari 1, simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam nalidiksat, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{12.500}{3}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Asam Nalidiksat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam nalidiksat dan asam sulfanilat *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM NITRAT
Nitrate Acid

Asam nitrat [7697-37-2]
HNO_3 BM 63,01

Asam Nitrat mengandung tidak kurang dari 69,0% dan tidak lebih dari 71,0% b/b HNO_3
[Perhatian Hindari kontak langsung, dapat merusak jaringan dengan cepat].

Pemerian Cairan berasap; sangat korosif; bau khas, sangat merangsang. Mendidih pada suhu lebih kurang 120°; bobot jenis lebih kurang 1,41. Merusak jaringan hewan menjadi kuning.

Identifikasi Menunjukkan reaksi nitrat cara *A,B* dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5 mg (5 bpj); lakukan penetapan menggunakan 70 mL (100 g) zat dalam krus yang telah ditara, tambahkan 2 tetes *asam sulfat P,* uapkan hingga kering. Pijarkan selama 15 menit.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,5 bpj; lakukan penetapan menggunakan 35 mL larutan (50 g) zat dan bandingkan kekeruhan dengan 35 µL *asam hidroklorida 0,020 N.*

Sulfat <361> Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Pada lebih kurang 28 mL, tambahkan 10 mg *natrium karbonat P*. Uapkan hingga kering, larutkan dalam campuran 4 mL air dan 1 mL

larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 20) dan saring jika perlu. Bilas 2 kali, tiap kali dengan 2 mL air, encerkan dengan air hingga 10 mL, tambahkan 1 mL *barium klorida LP.* Amati 10 menit setelah penambahan larutan barium klorida dan bandingkan kekeruhan dengan 40 µL *asam sulfat 0,020 N.*

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: masukkan 210 mL (300 g) zat ke dalam gelas piala 1000 mL, tambahkan 5 mL *asam sulfat P*, uapkan hingga terbentuk asap tebal belerang trioksida. Dinginkan hati-hati, tambahkan 500 mL air, uapkan kembali hingga terbentuk asap tebal sulfur trioksida. Jika perlu ulangi pengenceran dan penguapan untuk menghilangkan semua asam nitrat. Encerkan hati-hati dengan air hingga 35 mL.

Besi <331> Tidak lebih dari 0,2 bpj; lakukan penetapan menggunakan 35 mL (50 g) zat dan encerkan dengan air hingga 47 mL.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 0,2 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 70 mL (100 g) zat dalam gelas piala 250 mL, tambahkan lebih kurang 10 mg *natrium karbonat P,* uapkan di atas tangas uap hingga kering, tambahkan 25 mL air.

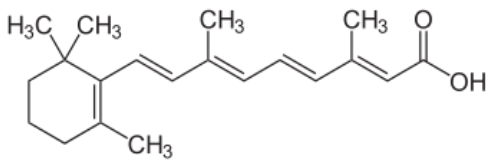
Kejernihan larutan Kocok di dalam wadah asli, pipet 10 mL ke dalam tabung reaksi berukuran 20 mm x 150 mm. Bandingkan dengan air dalam tabung reaksi lain berukuran sama; cairan sama jernih dan bebas dari bahan tersuspensi dan jika dilihat melalui cahaya transmisi, tidak menunjukkan perbedaan warna.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 mL zat dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca yang telah ditara, tambahkan 25 mL air. Titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *merah metil LP.*

Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan63,01 mg HNO_3

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM RETINOAT
Tretinoin
Retinoic Acid



Semua trans-asam retinoat [302-79-4]
$C_{20}H_{28}O_2$ BM 300,44

Asam Retinoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{20}H_{28}O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur kuning sampai jingga muda.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam metanol.

Baku pembanding *Isotretinoin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan ampul pada suhu di bawah 0°, biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan gunakan isi segera setelah ampul dibuka. *Asam Retinoat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan ampul dalam lemari pembeku, terlindung cahaya, biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan gunakan isi segera setelah ampul dibuka. [*Catatan Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini*].

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Retinoat BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet dari larutan 4 µg per mL dalam *isopropil alkohol P* yang diasamkan, yang dibuat dengan mengencerkan 1 mL *asam hidroklorida 0,01 N* dengan *isopropil alkohol P* hingga 1000 mL menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Asam Retinoat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 352 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu ruang selama 16 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Isotretinoin Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *isooktana P-isopropil alkohol P-asam asetat glasial P* (99,65:0,25:0,1) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>* .

Larutan kesesuaian sistem I Timbang saksama sejumlah *Asam Retinoat BPFI,* larutkan dalam sedikit *metilen klorida P*, tambahkan sejumlah *isooktana P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Larutan baku I Timbang saksama sejumlah *Isotritinoin BPFI*, larutkan dengan sedikit *metilen klorida P*, tambahkan *isooktana P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem II Pipet 5 mL *Larutan baku I* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *Larutan kesesuaian sistem I* sampai tanda.

Larutan baku II Pipet 5 mL *Larutan baku I* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *isooktana P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam sedikit *metilen klorida P*, tambahkan *isooktana P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 352 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju aliran lebih kurang 1 mL per menit. Suntikkan pada kromatograf lebih kurang 20 µL *Larutan kesesuaian sistem II*, ukur respons puncak. Waktu retensi relatif isotretinoin dan asam retinoat masing-masing lebih kurang 0,84 dan 1,00. Simpangan baku relatif dari respons puncak isotretinoin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan resolusi, R, isotretinoin dan asam retinoat tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku II* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase isotretinoin dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)10$$

C adalah kadar *Isotretinoin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku II;* W adalah bobot zat uji yang digunakan dalam mg; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak isotretinoin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Logam berat <371 >*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 240 mg zat, larutkan dalam 50 mL *dimetilformamida P*, tambahkan 3 tetes larutan *biru timol P* dalam *dimetilformamida P* (1 dalam 100), titrasi dengan *natrium metoksida 0,1 N LV* hingga warna kehijauan. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium metoksida 0,1 N
setara dengan30,04 mg $C_{20}H_{28}O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, lebih baik di dałam gas inert, terlindung cahaya.

GEL ASAM RETINOAT
Tretinoin Gel
Retinoic Acid Gel

Gel Asam Retinoat mengandung Asam Retinoat, $C_{20}H_{28}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Retinoat BPFI*; simpan ampul pada suhu di bawah 0°, biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan gunakan isi segera setelah ampul dibuka. [*Catatan Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini*].

Identifikasi Spektrum serapan yang diperoleh antara panjang gelombang 300 dan 450 nm dari *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Asam Retinoat BPFI.*

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar [*Catatan Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini*].

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Retinoat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 3,75 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah gel setara dengan lebih kurang 375 µg tretinoin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam lebih kurang 70 mL *kloroform P*, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 365 nm dalam sel 1-cm, menggunakan *kloroform P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam µg, asam retinoat, $C_{20}H_{28}O_2$, dalam gel yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Asam Retinoat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

KRIM ASAM RETINOAT
Tretinoin Cream
Retinoic Acid Cream

Krim Asam Retinoat mengandung Asam Retinoat, $C_{20}H_{28}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Retinoat BPFI*; simpan ampul pada suhu di bawah 0°, biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan gunakan isi segera setelah ampul dibuka. [*Catatan Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini*].

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

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar [*Catatan Hindari kontak dengan cahaya kuat dan gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut ini*. *Gunakan penstabil tetrahidrofuran dalam penyiapan Larutan baku dan Larutan uji]*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam fosfat encer Encerkan 10 mL *asam fosfat P* dengan air hingga 100 mL.

Dapar fosfat Larutkan 1,38 mg *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *Asam fosfat encer*. Saring dan awaudarakan.

Pengencer Campuran air-*Asam fosfat encer* (9:1).

Fase gerak [Catatan Dapar fosfat dan tetrahidrofuran disaring dan diawaudarakan secara terpisah sebelum dicampur]. Buat campuran *Dapar fosfat–tetrahidrofuran P* (58:42). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Retinoat BPFI*, larutkan dalam *tetrahidrofuran P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. Pipet sejumlah volume larutan, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan campuran *tetrahidrofuran P-Pengencer* (3:2) hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 1,0 mg asam retinoat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 20,0 mL *tetrahidrofuran P*. Kocok labu, jika perlu encerkan dengan *tetrahidrofuran P* sampai tanda, saring. Pipet sejumlah volume larutan, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan campuran *tetrahidrofuran P-Pengencer* (3:2) hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 365 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

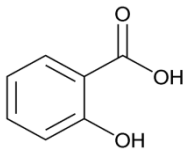
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam retinoat, $C_{20}H_{28}O_2$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

C_S adalah kadar *Asam retinoat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam retinoat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

ASAM SALISILAT
Salicylic Acid



Asam salisilat [69-72-7]
$C_7H_6O_3$ BM 138,12

Asam Salisilat mengandung tidak kurang dari 98,0%dan tidak lebih dari 102,0%, $C_7H_6O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur putih; biasanya berbentuk jarum halus atau serbuk halus putih; rasa agak manis, tajam dan stabil di udara. Bentuk sintetis warna putih dan tidak berbau. Jika dibuat dari metil salisilat alami dapat berwarna kekuningan atau merah muda dan berbau lemah mirip *mint*.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam benzen,larut dalam air mendidih;mudah larut dalam etanol dan dalam eter; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Fenol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari udara dan cahaya, dalam lemari pendingin. *Asam salisilat BPFI;* Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Senyawa sejenis A Asam Salisilat BPFI; Senyawa sejenis B Asam Salisilat BPFI.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam salisilat BPFI.*

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: panaskan 1,5 g zat dalam 75 mL air hingga larut, dinginkan, tambahkan air sampai volume semula dan saring: 25 mL filtrat tidak lebih keruh dari 0,10 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 1,0 g zat dalam campuran *etanol P*-air (1:1): tidak lebih keruh dari 0,2 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 25 mL *aseton P*, tambahkan 2 mL air. Tambahkan 1,2 mL *tioasetamid-gliserin basa LP* dan 2 mL *dapar asetat pH 3,5*, diamkan selama 5 menit: warna yang terjadi tidak lebih gelap dari larutan pembanding yang dibuat dari 25 mL *aseton P* ditambah 2 mL *Larutan baku timbal,* yang diperlakukan sama.

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

Fase gerak Campuran *metanol P- asam asetat glasial P*-air (40:1:60), yang dibuat dengan menambahkan 10 mL *asam asetat glasial P* ke dalam larutan yang berisi 400 mL *metanol P* dan 600 mL air. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P-asam asetat glasial P*-air(70:4:30).

Larutan identifikasi puncak Timbang saksama sejumlah *Fenol BPFI,* larutkan dalam *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing sejumlah *Senyawa sejenis A Asam Salisilat BPFI*, *Senyawa Sejenis B Asam Salisilat BPFI, Fenol BPFI* dan *Asam Salisilat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,05; 0,025; 0,01 dan 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 50 mg per mL. Sonikasi sampai larut sempurna.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan identifikasi puncak*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: r*esolusi*, R,* antara masing-masing puncak terhadap *Larutan baku* tidak kurang dari 2,0. Identifikasi masing-masing puncak menggunakan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A asam salisilat	0,35	0,1
Senyawa sejenis B asam salisilat	0,45	0,05
Fenol	0,50	0,02
Asam salisilat	1,0	-
Cemaran lain	-	0,05
Total cemaran	-	0,2

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dalam *Larutan Uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar baku cemaran dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar asam salisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat yang ditimbang dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji*; r_S adalah respon puncak senyawa sejenis B asam salisilat dari *Larutan baku*; C_S, adalah kadar *Senyawa sejenis B asam salisilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar asam salisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam asetat glasial P-air* (40:1:60), yang dibuat dengan menambahkan 10 mL *asam asetat glasial P* ke dalam larutan yang berisi 400 mL *metanol P* dan 600 mL air. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Salisilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam salisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

SALEP ASAM SALISILAT
Salicylic Acid Ointment

Salep Asam Salisilat mengandung asam salisilat, $C_7H_6O_3$, dalam dasar salep yang dapat dibilas dengan air tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Kocok 1 g salep dengan 10 mL air, saring, tambahkan larutan *besi(II) klorida LP*: terjadi warna ungu kemerahan dengan penambahan *asam asetat 6 M.* Tambahkan *asam hidroklorida 2 N*: warna larutan hilang dan terbentuk endapan hablur putih.

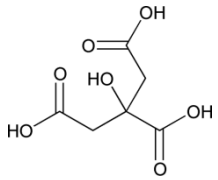
Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 250 mg asam salisilat, larutkan dalam 20 mL *etanol P* yang telah dinetralkan dengan *merah fenol LP* dan tambahkan 20 mL *eter P*. Titrasi dengan larutan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, menggunakan larutan *merah fenol LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 13,81 mg $C_7H_6O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ASAM SITRAT ANHIDRAT
Anhydrous Citric Acid



Asam sitrat [77-92-9]
$C_6H_8O_7$ BM 192,1

Asam Sitrat Anhidrat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_8O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus; putih. Melebur pada suhu lebih kurang 153° yang disertai peruraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Asam sitrat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. Zat ini adalah bentuk anhidrat dari asam sitrat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Sitrat BPFI*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj.

Sulfat Tidak lebih dari 0,015%.

Larutan baku sulfat A Buat larutan kalium sulfat 1,81 mg per mL dalam larutan *etanol P* 30%. Segera sebelum digunakan, pipet 10 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL dan encerkan dengan larutan *etanol P* 30% sampai tanda. Larutan ini mengandung sulfat 10 µg per mL.

Larutan baku sulfat B Buat larutan kalium sulfat 1,81 mg per mL dalam air. Segera sebelum digunakan, pipet 10 mL larutan ini masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL dan encerkan dengan air hingga tanda. Larutan ini mengandung sulfat 10 µg per mL.

Larutan uji persediaan Buat larutan asam sitrat anhidrat dengan kadar 66,7 mg per mL.

Larutan uji Pada 4,5 mL *Larutan baku sulfat A* tambahkan 3 mL larutan *barium klorida P* (1 dalam 4), kocok dan diamkan selama 1 menit. Pada 2,5 mL suspensi yang terbentuk, tambahkan 15 mL *Larutan uji persediaan* dan 0,5 mL *asam asetat 5 N*, campur.

Larutan baku Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji*, kecuali *Larutan uji persediaan* diganti dengan 15 mL *Larutan baku sulfat B*.

Setelah didiamkan selama 5 menit kekeruhan yang terbentuk dari *Larutan uji* tidak lebih keruh dari *Larutan baku*.

Aluminium (jika pada etiket tertera untuk dialisis) Tidak lebih dari 0,2 bpj.

Larutan baku aluminium Timbang 352 mg aluminium kalium sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan sedikit air, goyang hingga larut. Tambahkan 10 mL *asam sulfat encer LP* dan encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum digunakan, pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar asetat pH 6,0 Timbang 50 g amonium asetat, larutkan dalam 150 mL air. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*. Encerkan dengan air sampai 250 mL.

Larutan uji Timbang 20,0 g zat, larutkan dalam 100 mL air dan tambahkan 10 mL *Dapar asetat pH 6,0.* Ekstraksi larutan ini tiga kali, tiap kali dengan 20, 20, dan 10 mL larutan *8-hidroksikuinolin 0,5%* dalam *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan baku Campur 2,0 mL *Larutan baku aluminium*, 10 mL *Dapar asetat pH 6,0,* dan 98 mL air. Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji*.

Blangko Campur 10 mL *Dapar asetat pH 6,0* dan 100 mL air. Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji*.

Prosedur Ukur intensitas fluorosensi *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang eksitasi 392 nm dan panjang gelombang emisi 518 nm: fluorosensi *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Asam oksalat Tidak lebih dari 0,036%.

Larutan uji persediaan Timbang 800 mg zat, larutkan dalam 4 mL air.

Larutan uji Pada *Larutan uji persediaan* tambahkan 3 mL *asam hidroklorida P* dan 1 g zink granul. Didihkan selama 1 menit lalu diamkan selama 2 menit. Pindahkan lapisan atas ke dalam tabung reaksi yang berisi 0,2 mL larutan *fenilhidrazin hidroklorida P* (1 dalam 100) dan panaskan hingga mendidih. Segera dinginkan dan pindahkan ke dalam gelas ukur. Tambahkan *asam hidroklorida P* dengan volume sama dan 0,25 mL larutan *kalium besi(III) sianida P* (1 dalam 20). Kocok dan diamkan selama 30 menit.

Larutan baku Lakukan seperti yang tertera pada Larutan uji, kecuali *Larutan uji persediaan* diganti dengan 4 mL larutan asam oksalat 100 µg per mL, setara dengan *asam oksalat anhidrat* 71,4 µg per mL. *[Catatan Lakukan bersamaan dengan Larutan uji]* Intensitas warna merah muda yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Sesuai dengan persyaratan yang terdapat pada monografi bentuk sediaan yang menggunakan asam sitrat anhidrat. Jika pada penandaan disebutkan asam sitrat anhidrat digunakan untuk diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, maka gunakan persyaratan pada bentuk sediaan tersebut.

Sterilitas <71> (jika pada etiket tertera steril) Memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> sesuai monografi bentuk sediaan yang mengandung asam sitrat anhidrat.

Kejernihan larutan

[Catatan Larutan uji dibandingkan dengan suspensi baku A yang telah terpapar sinar matahari selama 5 menit setelah pembuatan suspensi baku A]

Larutan hidrazina sulfat Buat larutan *hidrazina sulfat* 10 mg per mL dalam air, diamkan selama 4 – 6 jam sebelum digunakan.

Larutan metenamin Timbang 2,5 g metenamin dan masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 100 mL bersumbat kaca. Tambahkan 25,0 mL air, tutup, dan campur hingga larut.

Suspensi opalesen primer Pindahkan 25,0 mL *larutan hidrazina sulfat* ke *Larutan metenamin* dalam labu Erlenmeyer 100 mL bersumbat kaca, campur dan diamkan

selama 24 jam *[Catatan Larutan ini stabil selama 2 bulan, pastikan disimpan dalam wadah gelas yang bebas cacat pada permukaannya. Suspensi tidak boleh melekat pada dinding wadah dan kocok sampai tercampur dengan baik sebelum digunakan]*.

Baku opalesen Encerkan 15 mL *Suspensi opalesen primer* dengan air hingga 1000 mL *[Catatan Gunakan larutan sebelum 24 jam]*.

Suspensi baku A Encerkan 5,0 mL *Baku opalesen* dengan 95 mL air.

Suspensi baku B Encerkan 10,0 mL *Baku opalesen* dengan 90 mL air.

Larutan uji Buat larutan zat 200 mg per mL dalam air.

Prosedur Pindahkan sejumlah volume *Larutan uji* ke dalam tabung reaksi yang memiliki persyaratan tidak berwarna, transparan, dari bahan kaca yang bersifat netral dengan dasar rata, dan diameter dalam 15-25 mm agar tercapai kedalaman tabung sekitar 40 mm. Pindahkan dengan jumlah volume yang sama ke tabung reaksi terpisah *Suspensi baku A, Suspensi baku B*, dan air. Bandingkan secara visual *Larutan uji, Suspensi baku A, Suspensi baku B*, dan air. Di bawah paparan cahaya matahari, amati secara vertikal dengan latar belakang hitam sesuai seperti yang tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191> *[Catatan Difusi cahaya pada Suspensi baku A harus terlihat lebih jelas dari air dan difusi cahaya pada Suspensi baku B harus terlihat lebih jelas dari Suspensi baku A]*: *Larutan uji* menunjukkan kejernihan yang sama dengan air atau opalesensinya tidak lebih dari *Suspensi baku A*.

Warna larutan

Larutan baku persediaan A Buat campuran *besi(III) klorida LK-kobalt(I) klorida LK-asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) (2,4: 0,6: 7,0).

Larutan baku persediaan B Buat campuran *besi(III) klorida LK-kobalt(I) klorida LK-tembaga(II) sulfat LK-asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) (2,4:1,0:0,4: 6,2).

Larutan baku persediaan C Buat campuran *besi (III) klorida LK-kobalt(I) klorida LK-tembaga(II) sulfat LK* (9,6:0
,2:0,2).

[Catatan Buat Larutan baku segera sebelum digunakan]

Larutan baku A Encerkan 2,5 mL *Larutan baku persediaan A* dengan *asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) hingga 100 mL.

Larutan baku B Encerkan 2,5 mL *Larutan baku persediaan B* dengan *asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) hingga 100 mL.

Larutan baku C Encerkan 0,75 mL *Larutan baku persediaan C* dengan *asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) hingga 100 mL.

Larutan uji Buat larutan zat 200 mg per mL dalam air.

Prosedur 1 Pindahkan sejumlah volume *Larutan uji* ke dalam tabung yang memiliki persyaratan tidak berwarna, transparan, dari bahan kaca yang bersifat netral dengan dasar rata, dan diameter dalam 15-25 mm agar tercapai kedalaman tabung sekitar 40 mm. Pindahkan dengan jumlah volume sama ke dalam tabung terpisah yang sesuai untuk air. Bandingkan secara visual *Larutan uji* dan air dalam paparan difusi cahaya matahari, amati secara vertikal dengan latar belakang putih sesuai seperti yang tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>: *Larutan uji* tidak menunjukkan intensitas warna lebih intensif dari air. Jika intensitas warna lebih intensif dari air, lakukan *Prosedur 2*.

Prosedur 2 Pindahkan sejumlah volume sama *Larutan baku A, Larutan baku B,* dan *Larutan baku C* ke dalam tabung yang memiliki persyaratan tidak berwarna, transparan, dari bahan kaca yang bersifat netral dengan dasar rata, dan diameter dalam 15-25 mm agar tercapai kedalaman tabung sekitar 40 mm. Bandingkan secara visual *Larutan uji* dari *Prosedur 1* terhadap *Larutan baku A, Larutan baku B* dan *Larutan baku C* dalam paparan difusi cahaya matahari, amati secara vertikal dengan latar belakang putih seperti yang tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>: *Larutan uji* tidak menunjukkan intensitas warna lebih intensif dari *Larutan baku A, B,* dan *C*.

Zat mudah terarangkan Masukkan 1,0 g zat yang sudah diserbukkan ke dalam tabung dengan ukuran 22 × 175 mm yang telah dibilas dengan 10 mL *asam sulfat P* dan tiriskan selama 10 menit. Tambahkan 10 mL *asam sulfat P,* goyang sampai larut sempurna dan celupkan dalam tangas air pada suhu 90 ± 1° selama 60 ± 0,5 menit, jaga permukaan asam di bawah permukaan air selama pemanasan. Dinginkan tabung dengan air mengalir dan pindahkan larutan asam ke dalam tabung pembanding warna: warna asam tidak lebih tua dari volume sama *Larutan padanan K* seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291> dalam tabung padanan, tabung diamati vertikal dengan latar belakang putih.

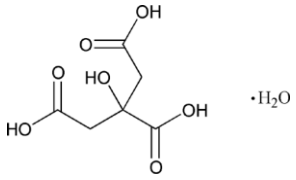
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 550 mg zat. Larutkan dalam 50 mL air, tambahkan 0,5 mL indikator *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV*.

Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan 64,03 mg $C_6H_8O_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tertera jika asam sitrat anhidrat digunakan untuk larutan dialisis atau jika perlu diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi yang mempersyaratkan tingkat endotoksin bakteri. Pada etiket dinyatakan steril, harus sudah dilakukan uji sterilitas.

ASAM SITRAT MONOHIDRAT
Citric Acid Monohydrate



Asam sitrat monohidrat
$C_6H_8O_7.H_2O$ [5949-29-1] BM 210,14

Asam Sitrat Monohidrat mengandung satu molekul air hidrat. Mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_8O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus; putih. Mengembang di udara kering.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Asam sitrat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. Zat ini adalah bentuk anhidrat dari asam sitrat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Sitrat BPFI*.

Air <1031> *Metode I* Antara 7,5% dan 9,0%; lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj.

Sulfat Tidak lebih dari 0,015%.

Larutan baku sulfat A Buat larutan kalium sulfat 1,81 mg per mL dalam larutan *etanol P* 30%. Segera sebelum digunakan, pipet 10 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL dan encerkan dengan larutan *etanol P* 30% hinga tanda. Larutan ini mengandung sulfat 10 µg per mL.

Larutan baku sulfat B Buat larutan kalium sulfat 1,81 mg per mL dalam air. Segera sebelum digunakan, pipet 10 mL larutan ini masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung sulfat 10 µg per mL.

Larutan uji persediaan Buat larutan asam sitrat anhidrat dengan kadar 66,7 mg per mL.

Larutan uji Pada 4,5 mL *Larutan baku sulfat A* tambahkan 3 mL larutan *barium klorida P* (1 dalam 4), kocok dan diamkan selama 1 menit. Pada 2,5 mL suspensi yang terbentuk, tambahkan 15 mL *Larutan uji persediaan* dan 0,5 mL *asam asetat 5 N*, campur.

Larutan baku Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji*, kecuali *Larutan uji persediaan* diganti dengan 15 mL *Larutan baku sulfat B*. Setelah didiamkan selama 5 menit kekeruhan yang terbentuk dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku*.

Aluminium (jika pada etiket tertera untuk dialisis) Tidak lebih dari 0,2 bpj.

Larutan baku aluminium Timbang 352 mg aluminium kalium sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan sedikit air, goyang hingga larut. Tambahkan 10 mL *asam sulfat encer LP* dan encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum digunakan, pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar asetat pH 6,0 Timbang 50 g amonium asetat, larutkan dalam 150 mL air. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*. Encerkan dengan air sampai 250 mL.

Larutan uji Timbang 20,0 g zat, larutkan dalam 100 mL air dan tambahkan 10 mL *Dapar asetat pH 6,0.* Ekstraksi larutan ini tiga kali, tiap kali dengan 20, 20, dan 10 mL larutan *8-hidroksikuinolin 0,5%* dalam *kloroform P*. Gabungkan ekstrak kloroform dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan baku Campur 2,0 mL *Larutan baku aluminium*, 10 mL *Dapar asetat pH 6,0,* dan 98 mL air. Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji*.

Blangko Campur 10 mL *Dapar asetat pH 6,0* dan 100 mL air. Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji*.

Prosedur Ukur intensitas fluorosensi pada panjang gelombang eksitasi 392 nm dan panjang gelombang emisi 518 nm: fluorosensi dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Asam oksalat Tidak lebih dari 0,036%.

Larutan uji persediaan Timbang 800 mg zat, larutkan dalam 4 mL air.

Larutan uji Pada *Larutan uji persediaan* tambahkan 3 mL *asam hidroklorida P* dan 1 g zink granul. Didihkan selama 1 menit lalu diamkan selama 2 menit. Pindahkan lapisan atas ke dalam tabung reaksi yang berisi 0,2 mL larutan *fenilhidrazin hidroklorida P* (1 dalam 100) dan panaskan hingga mendidih. Segera dinginkan dan pindahkan ke dalam gelas ukur. Tambahkan *asam hidroklorida P* dengan volume sama dan 0,25 mL larutan *kalium besi(III)*

sianida P (1 dalam 20). Kocok dan diamkan selama 30 menit.

Larutan baku Lakukan seperti yang tertera pada Larutan uji, kecuali *Larutan uji persediaan* diganti dengan 4 mL larutan asam oksalat 100 µg per mL, setara dengan *asam oksalat anhidrat* 71,4 µg per mL. *[Catatan Lakukan bersamaan dengan Larutan uji]*

Intensitas warna merah muda yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Sesuai dengan persyaratan yang terdapat pada monografi bentuk sediaan dimana asam sitrat monohidrat digunakan. Jika pada penandaan disebutkan asam sitrat monohidrat digunakan untuk diproses selanjutnya dalam pembuatan injeksi, maka gunakan persyaratan pada bentuk sediaan tersebut.

Sterilitas <71> (jika pada etiket tertera steril) Memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> sesuai monografi bentuk sediaan yang mengandung asam sitrat monohidrat.

Kejernihan larutan

[Catatan: Larutan uji dibandingkan dengan suspensi baku A yang telah terpapar sinar matahari selama 5 menit setelah pembuatan suspensi baku A]

Larutan hidrazina sulfat Buat larutan *hidrazina sulfat* 10 mg per mL dalam air, diamkan selama 4 – 6 jam sebelum digunakan.

Larutan metenamin Timbang 2,5 g metenamin dan masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 100 mL bersumbat kaca. Tambahkan 25,0 mL air, tutup, dan campur hingga larut.

Suspensi opalesen primer Pindahkan 25,0 mL *larutan hidrazina sulfat* ke *Larutan metenamin* dalam labu Erlenmeyer 100 mL bersumbat kaca, campur dan diamkan selama 24 jam *[Catatan Larutan ini stabil selama 2 bulan, pastikan disimpan dalam wadah gelas yang bebas cacat pada permukaannya. Suspensi tidak boleh melekat pada dinding wadah dan kocok sampai tercampur dengan baik sebelum digunakan]*.

Baku opalesen Encerkan 15 mL *Suspensi opalesen primer* dengan air hingga 1000 mL *[Catatan Gunakan larutan sebelum 24 jam]*.

Suspensi baku A Encerkan 5,0 mL *Baku opalesen* dengan 95 mL air.

Suspensi baku B Encerkan 10,0 mL *Baku opalesen* dengan 90 mL air.

Larutan uji Buat larutan zat 200 mg per mL dalam air.

Prosedur Pindahkan sejumlah volume *Larutan uji* ke dalam tabung reaksi yang memiliki persyaratan tidak berwarna, transparan, dari bahan kaca yang bersifat netral dengan dasar rata, dan diameter dalam 15-25 mm agar tercapai kedalaman tabung sekitar 40 mm. Pindahkan dengan jumlah volume yang sama ke tabung reaksi terpisah *Suspensi baku A, Suspensi baku B*, dan air. Bandingkan secara visual *Larutan uji, Suspensi baku A, Suspensi baku B*, dan air. Di bawah paparan cahaya matahari, amati secara vertikal dengan latar belakang hitam sesuai seperti yang tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>. *[Catatan Difusi cahaya pada Suspensi baku A harus terlihat lebih jelas dari air dan difusi cahaya pada Suspensi baku B harus terlihat lebih jelas dari Suspensi baku A]*.

Larutan uji menunjukkan kejernihan yang sama dengan air atau opalesensinya tidak lebih dari *Suspensi baku A.*

Warna larutan

Larutan baku persediaan A Buat campuran *besi(III) klorida LK, kobalt(I) klorida LK*, dan *asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) (2,4: 0,6: 7,0).

Larutan baku persediaan B Buat campuran *besi(III) klorida LK, kobalt(I) klorida LK, tembaga(II) sulfat LK* dan *asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) (2,4:1,0:0,4: 6,2).

Larutan baku persediaan C Buat campuran *besi(III) klorida LK, kobalt(I) klorida LK* dan *tembaga(II) sulfat LK* (9,6:0,2:0,2).

[Catatan Buat Larutan baku segera sebelum digunakan]

Larutan baku A Encerkan 2,5 mL *Larutan baku persediaan A* dengan *asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) hingga 100 mL.

Larutan baku B Encerkan 2,5 mL *Larutan baku persediaan B* dengan *asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) hingga 100 mL.

Larutan baku C Encerkan 0,75 mL *Larutan baku persediaan C* dengan *asam hidroklorida P* encer (10 g per liter) hingga 100 mL.

Larutan uji Buat seperti pada uji *Kejernihan larutan.*

Prosedur 1 Pindahkan sejumlah volume *Larutan uji* ke dalam tabung yang memiliki persyaratan tidak berwarna, transparan, dari bahan kaca yang bersifat netral dengan dasar rata, dan diameter dalam 15-25 mm agar tercapai kedalaman tabung sekitar 40 mm. Pindahkan dengan jumlah volume sama ke dalam tabung terpisah yang sesuai untuk air. Bandingkan secara visual *Larutan uji* dan air dalam paparan difusi cahaya matahari, amati secara vertikal dengan latar belakang putih sesuai seperti yang tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>: *Larutan uji* tidak menunjukkan intensitas warna lebih intensif dari air. Jika intensitas warna lebih intensif dari air lakukan *Prosedur 2*.

Prosedur 2 Pindahkan sejumlah volume sama *Larutan baku A, Larutan baku B,* dan *Larutan baku C* ke dalam tabung yang memiliki persyaratan tidak berwarna, transparan, dari bahan kaca yang bersifat netral dengan dasar rata, dan diameter dalam 15-25 mm agar tercapai kedalaman tabung sekitar 40 mm. Bandingkan secara visual *Larutan uji* dari *Prosedur 1* terhadap *Larutan baku A, Larutan baku B* dan *Larutan baku C* dalam paparan difusi cahaya matahari, amati secara vertikal dengan latar belakang putih seperti yang tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>: *Larutan uji* tidak menunjukkan intensitas warna lebih intensif dari *Larutan baku A, B,* dan *C.*

Zat mudah terarangkan Masukkan 1,0 g zat yang sudah diserbukkan ke dalam tabung dengan ukuran 22

x 175 mm yang telah dibilas dengan 10 mL *asam sulfat P* dan tiriskan selama 10 menit. Tambahkan 10 mL *asam sulfat P,* goyang sampai larut sempurna dan celupkan dalam tangas air pada suhu 90 ± 1° selama 60 ± 0,5 menit, jaga permukaan asam di bawah permukaan air selama pemanasan. Dinginkan tabung dengan air mengalir dan pindahkan larutan asam ke dalam tabung pembanding warna: warna asam tidak lebih tua dari volume sama *Larutan padanan K* seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291> dalam tabung padanan, tabung diamati vertikal dengan latar belakang putih.

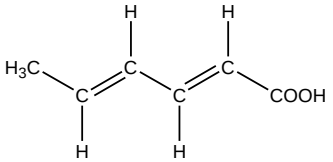
Penetapan kadar Timbang saksama 550 mg zat, larutkan dalam 50 mL air. Tambahkan 0,5 mL indikator *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV*.

Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan 64,03 mg $C_6H_8O_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tertera jika asam sitrat monohidrat digunakan untuk larutan dialisis atau jika diproses selanjutnya dalam pembuatan sediaan injeksi yang mempersyaratkan tingkat endotoksin bakteri. Jika pada etiket dinyatakan steril, harus sudah dilakukan uji sterilitas.

ASAM SORBAT
Sorbic Acid



Asam sorbat [110-44-1]
$C_6H_8O_2$ BM 112,13

Asam Sorbat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_6H_8O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih; mengalir bebas; bau khas.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam eter.

Identifikasi

A. Pada larutan 200 mg zat dalam *etanol P*, tambahkan beberapa tetes *air brom LP*: warna hilang.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *isopropanolol P* (1 dalam 400.000) menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 254± 2 nm.

Jarak lebur <1021> Antara 132° dan 135°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam campuran 50 mL *metanol P* dan 25 mL air, yang sebelumnya telah dinetralkan dengan *natrium hidroksida 0,02 N.* Tambahkan *Fenolftalein LP* sampai terjadi warna merah muda yang stabil selama tidak kurang dari 30 detik.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan11,21 mg $C_6H_8O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan hindarkan dari panas berlebih.

ASAM SULFAT
Sulfuric Acid

Asam sulfat [7664-93-9]
H_2SO_4 BM 98,07

Asam Sulfat mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 98,0% b/b H_2SO_4.
[Perhatian Bila asam sulfat akan dicampur dengan cairan lain, selalu tambahkan asam kedalam cairan pengencer dan lakukan dengan sangat hati-hati].

Pemerian Cairan jernih seperti minyak; tidak berwarna; bau sangat tajam dan korosif, Bobot jenis lebih kurang 1,84.

Kelarutan Bercampur dengan air dan dengan etanol, dengan menimbulkan panas.

Identifikasi Menunjukkan *reaksi Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,005% lakukan penetapan dengan menguapkan 22 mL (40 g) zat hingga kering dan pijarkan: residu tidak lebih dari 2 mg.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,005%; lakukan penetapan menggunakan 1,1 mL (2,0 g) zat; encerkan dalam air dan bandingkan kekeruhan dengan 0,15 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Arsen <321> Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Pada 3 mL *asam nitrat P* dan 20 mL air, tambahkan

1,6 mL (3,0 g) zat, uapkan sampai terjadi asap tebal belerang trioksida. Dinginkan, bilas larutan hati-hati dengan 50 mL air ke dalam labu generator arsin. Larutan memenuhi *Uji batas arsen* tanpa penambahan 20 mL larutan *asam sulfat P* (1 dalam 5) seperti tertera pada *Prosedur*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut : Pada lebih kurang 10 mg *natrium karbonat P* yang dilarutkan dalam 10 mL air, tambahkan 2,2 mL (4,0g) zat. Panaskan hingga hampir kering, tambahkan 1 mL *asam asetat 1 N* pada residu dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

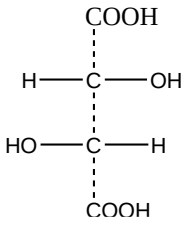
Zat pereduksi Encerkan hati-hati 4,4 mL (8,0 g) zat dengan lebih kurang 50 mL air es, jaga larutan tetap dingin selama penambahan. Tambahkan 0,10 mL *kalium permanganant 0,10 N*: larutan tetap berwarna merah muda selama 5 menit.

Penetapan kadar Timbang saksama labu bersumbat kaca yang berisi 20 mL air, masukkan lebih kurang 1 mL zat uji, timbang lagi untuk mendapatkan bobot zat uji. Encerkan dengan lebih kurang 25 mL air, dinginkan dan tambahkan *jingga metil LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV*.

Tiap mL natrium hidroksia 1N
setara dengan49,04 mg H_2SO_4

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM TARTRAT
Tartaric acid



Asam tartrat [526-83-0]
L-(+)- Asam tartrat [87-69-4]
$C_4H_6O_6$ BM 150,09

Asam Tartrat yang dikeringkan di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam, mengandung tidak kurang dari 99,7% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_4H_6O_6$.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau bening atau serbuk hablur halus sampai granul, warna putih; tidak berbau; rasa asam dan stabil di udara.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi *Tartrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Jika dipijarkan, perlahan-lahan terurai, bau seperti gula terbakar (perbedaan dari *Asam Sitrat*).

Rotasi jenis <1081> Antara +12,0º dan +13,0º; dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 2 g zat per 10 mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Oksalat Netralkan 10 mL larutan zat (1 dalam 10) dengan *amonium hidroksida 6 N* dan tambahkan 10 mL *kalsium sulfat LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Sulfat <361> Pada 10 mL larutan zat (1 dalam 100) tambahkan 3 tetes *asam hidroklorida P* dan 1 mL *barium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

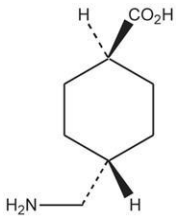
Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat yang sebelumnya telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer. Larutkan dalam 40 mL air, tambahkan *Fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV.*

Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan75,04 mg $C_4H_6O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ASAM TRANEKSAMAT
Tranexamic Acid



Asam trans-4-(Aminometil) sikloheksankarboksilat
[1197-18-8]
$C_8H_{15}NO_2$ BM 157,2

Asam traneksamat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_8H_{15}NO_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam asam asetat glasial; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam etanol.

Baku pembanding *Asam Traneksamat BPFI*; Simpan dalam wadah terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Cemaran Asam Traneksamat BPFI [Catatan Terutama mengandung asam traneksamat, senyawa sejenis A asam traneksamat; senyawa sejenis B asam traneksamat; senyawa sejenis C asam traneksamat; senyawa sejenis D asam traneksamat.]*

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *Kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Traneksamat BPFI.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan 1 g zat yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,5 g zat dalam 50 mL *Air bebas karbon dioksida P*.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat dalam 20 mL air. 12 mL larutan ini memenuhi uji *Metode II.* Buat *Larutan pembanding* menggunakan *Larutan baku timbal* (1 bpj Pb).

Halida yang dinyatakan sebagai klorida Tidak lebih dari 140 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Batas Klorida dan Sulfat* <361> menggunakan 1,2 g zat dalam 50 mL air .

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

Fase gerak Timbang saksama lebih kurang 11,0 g *natrium dihidrogen fosfat anhidrat P,* larutkan dalam 500 mL air, tambahkan 5 mL *trietilamina P* dan 1,4 g *natrium laurilsulfat P*. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat encer LP,* dan encerkan dengan air hingga 600 mL. Tambahkan 400 mL *metanol P* dan campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 0,20 g zat, larutkan, dan encerkan dengan 20,0 mL air.

Enceran larutan uji Pipet 5,0 mL *Larutan uji,* encerkan dengan air hingga 100,0 mL. Pipet 1,0 mL larutan ini, encerkan dengan air hingga 10,0 mL.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Senyawa Sejenis C Asam Traneksamat BPFI,* larutkan dengan 2 mL air.

Larutan baku B Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Senyawa Sejenis D Asam Traneksamat BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan 100 mL air. Pipet 1 mL larutan ini, encerkan dengan 50 mL air. Pipet 1 mL larutan ini, encerkan dengan air hingga 200 mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm atau 6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,9 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak asam traneksamat dan senyawa sejenis C asam traneksamat tidak kurang dari 1,5. Waktu retensi asam traneksamat lebih kurang 13 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi senyawa sejenis D Asam Traneksamat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 3 kali waktu retensi asam traneksamat dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu Retensi relatif*	Batas (%)
Senyawa sejenis A asam traneksamat	2,1	0,1
Senyawa sejenis B asam traneksamat	1,5	0,2
Senyawa sejenis C asam traneksamat	1,1	-
Senyawa sejenis D asam traneksamat	1,3	-
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,2

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,025%.
***** Relatif terhadap waktu retensi asam traneksamat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 0,140 g zat, larutkan dalam 20 mL *asam asetat anhidrat P.* Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 M LV,* tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap mL asam peklorat 0,1 M
setara dengan 15,72 mg $C_8H_{15}NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI ASAM TRANEKSAMAT
Tranexamic Acid Injection

Injeksi asam traneksamat adalah larutan steril asam traneksamat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, $C_8H_{15}NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Traneksamat BPFI*; Simpan dalam wadah terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Cemaran Asam Traneksamat BPFI* [*Catatan terutama mengandung asam traneksamat, senyawa sejenis A asam traneksamat; senyawa sejenis B asam traneksamat; senyawa sejenis C asam traneksamat; senyawa sejenis D asam traneksamat.*]

Identifikasi Pada sejumlah volume injeksi setara dengan 0,4 g asam traneksamat, tambahkan 2 mL *eter P,* aduk, dan tambahkan 5 mL *metanol P,* aduk dan biarkan sampai terbentuk hablur. Keringkan hablur, lakukan penetapan sebagai berikut:

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *Kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Traneksamat BPFI*.

B. Pada 1 mL larutan zat 1%, tambahkan 1 mL larutan *ninhidrin 0,2%* dalam *etanol P,* panaskan pada tangas air selama 2 menit: terbentuk warna ungu kebiruan.

C. Larutkan 0,2 g zat dalam 10 mL *natrium hidroksida 5 M,* tambahkan 0,2 mL *benzoil klorida P* dan kocok kuat selama 10 menit. Atur pH hingga 4 dengan penambahan *asam hidroklorida 2 M,* saring, bilas residu dengan 5 mL *eter P*, dan keringkan pada suhu 50º dengan tekanan 15 mmHg. Titik lebur zat lebih kurang 186°.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,0.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 35 unit Endotoksin FI per mL injeksi asam traneksamat.

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

Fase gerak Timbang saksama lebih kurang 11,0 g *natrium dihidrogen fosfat anhidrat P,* larutkan dalam 500 mL air, tambahkan 5 mL *trietilamin P* dan 1,4 g *natrium dodesilsulfat P*. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat 2 M,* dan encerkan dengan air hingga 600 mL. Tambahkan 400 mL *metanol P* dan campur.

Larutan uji Encerkan sejumlah volume injeksi dengan air hingga kadar asam traneksamat 1%.

Larutan baku Larutan *Asam Traneksamat BPFI* 0,01% dalam air.

Larutan senyawa sejenis D Larutan *Senyawa Sejenis D Asam Traneksamat BPFI* 0,001% dalam air.

Larutan Cemaran Asam Traneksamat BPFI Larutkan *Cemaran Asam Traneksamat BPFI* dalam air hingga kadar 1%.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,9 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram 3 kali waktu retensi asam traneksamat dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi asam traneksamat lebih kurang 13 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan Cemaran Asam Traneksamat BPFI,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak asam traneksamat dan senyawa sejenis C asam traneksamat tidak kurang dari 2,0 dan identik dengan *Cemaran Asam Traneksamat BPFI*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji, Larutan baku*, dan *Larutan senyawa sejenis D* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Batas (%)
Senyawa sejenis A asam traneksamat	1
Senyawa sejenis B asam traneksamat	0,5
Senyawa sejenis C asam traneksamat	0,1
Senyawa sejenis D asam traneksamat	0,1
Cemaran lain	0,1

Penetapan kadar Pada sejumlah volume injeksi setara dengan 0,1 g asam traneksamat, larutkan dalam 50 mL air, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N* atau *asam hidroklorida 0,1 N*. Tambahkan 25 mL *formaldehida LP,* atur pH hingga 7,0, dan tambahkan 20 mL *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Titrasi kembali dengan *asam hidroklorida 0,1 N LV,* tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 15,72 mg $C_8H_{15}NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari Kaca Tipe I, dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ASAM TRANEKSAMAT
Tranexamic Acid Tablets

Tablet Asam Traneksamat mengandung asam traneksamat, $C_8H_{15}NO_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Traneksamat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asam traneksamat dengan 5 mL air selama 15 menit dan saring. Pada filtrat tambahkan 2 mL *eter P* dan aduk. Tambahkan 10 mL *metanol P* dan aduk, biarkan menghablur. Saring dan keringkan hablur pada suhu 105º. Larutkan lebih kurang 100 mg hablur dalam 5 mL air, tambahkan 10 mg *ninhidrin P*: secara perlahan terjadi warna ungu-kebiruan pada pemanasan.

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

C. Spektrum serapan inframerah hablur yang diperoleh pada *Uji A* dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Traneksamat BPFI.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 mL air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 15 menit

Lakukan penetapan persentase asam traneksamat, $C_8H_{15}NO_2$, terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Pipet 10 mL alikot dan saring. Encerkan filtrat dengan air hingga diperoleh kadar asam traneksamat lebih kurang 0,125 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Traneksamat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah asam aminometilbenzoat dan asam traneksamat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 2 µg per mL dan 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berisi *L1*. Laju alir diatur sehingga diperoleh waktu retensi asam traneksamat lebih kurang 13 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam aminometilbenzoat dan asam traneksamat tidak kurang dari 5,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase $C_8H_{15}NO_2$, yang terlarut dalam tablet.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_8H_{15}NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket

Syarat lain Memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Tablet*.

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

Larutan natrium lauril sulfat 0,23% Timbang lebih kurang 18,3 g *natrium dihidrogen fosfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 800 mL air, kocok sampai larut. Tambahkan 8,3 mL *trietilamin P* dan 2,3 g *natrium lauril sulfat P*, kocok. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Larutan natrium lauril sulfat 0,23%-metanol P* (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah asam aminometilbenzoat dan asam traneksamat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 2 µg per mL dan 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara 250 mg asam traneksamat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, dan saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam traneksamat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berisi *L1*. Laju alir diatur sehingga diperoleh waktu retensi asam traneksamat lebih kurang 13 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam aminometilbenzoat dan asam traneksamat tidak kurang dari 5,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor koreksi	Batas
Sikloolefin	1,2	0,005	Tidak lebih dari 0,2 kali respons puncak utama *Larutan baku* (0,1%)
Aminometil benzoat	-	0,006	Tidak lebih dari 0,2 kali respons puncak utama *Larutan baku* (0,1%)
Z-isomer	1,5	1,2	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku* (0,5%)
Cemaran lain			Tidak lebih dari 0,4 kali respons puncak utama *Larutan baku* (0,2%)
Total cemaran			Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku* (1,0%)

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

Larutan natrium lauril sulfat 0,23% Timbang lebih kurang 18,3 g *natrium dihidrogen fosfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 800 mL air, kocok sampai larut. Tambahkan 8,3 mL *trietilamin P* dan 2,3 g *natrium lauril sulfat P*, kocok. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran *Larutan natrium lauril sulfat 0,23%-metanol P* (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah asam aminometilbenzoat dan asam traneksamat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 2 µg per mL dan 0,2 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Traneksamat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg asam traneksamat, masukkan dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, kocok dan saring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir diatur sehingga diperoleh waktu retensi asam traneksamat lebih kurang 13 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam aminometilbenzoat dan asam traneksamat tidak kurang dari 5,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam traneksamat, $C_8H_{15}NO_2$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam Traneksamat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar asam traneksamat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

ASAM UNDESILENAT
Undecylenic Acid

$CH_2{=}CHCH_2(CH_2)_6CH_2COOH$

Asam 10-undesenoat [112-38-9]
$C_{11}H_{20}O_2$ BM 184,28

Asam Undesilenat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{11}H_{20}O_2$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna sampai kuning pucat; bau khas.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol, kloroform, eter, benzen, minyak lemak dan minyak atsiri.

Identifikasi

A. Pada 1 mL tambahkan *Kalium permanganat LP* tetes demi tetes: warna kalium permanganat hilang.

B. Panaskan 3 mL zat uji dengan 3 mL *anilin P* yang baru disuling, dalam tabung reaksi panjang selama 10 menit, atur pemanasan hingga cincin kondensasi yang terbentuk tetap di bawah mulut tabung. Dinginkan, tambahkan 10 mL *etanol P* dan 10 mL *eter P*, pindahkan ke dalam corong pisah. Bilas lapisan eter empat kali, tiap kali dengan 20 mL air, buang cairan bilasan. Panaskan di atas tangas uap hingga bau eter tak tercium lagi, kemudian tambahkan beberapa mg *arang aktif P,* campur dan saring. Uapkan filtrat hingga hampir kering dan hablurkan kembali residu

dengan etanol P 70%, hablur anilida yang diperoleh melebur pada suhu antara 66º dan 67,5º.

Suhu beku <1101> Tidak lebih dari 21º.

Bobot jenis <981> Antara 0,910 dan 0,913.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Indeks bias <100> Antara 1,447 dan 1,448.

Bilangan iodum Antara 131 dan 138; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan minyak lemak* <491>.

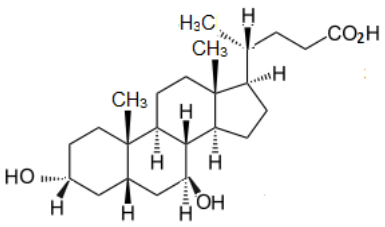
Asam larut dalam air Kocok 5 mL zat dengan 5 mL air dan saring lapisan air melalui kertas saring basah. Tambahkan 1 tetes *jingga metil LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 1,0 mL *natrium hidroksida 0,01 N LV* untuk menyesuaikan warna dengan larutan 1 tetes *jingga metil LP* dalam 5 mL air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, larutkan dalam 50 mL *etanol P*, tambahkan 3 tetes *Fenolftalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga terbentuk warna merah muda pertama yang bertahan selama tidak kurang dari 30 detik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan18,43 mg $C_{11}H_{20}O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

ASAM URSODEOKSIKOLAT
Ursodeoxycholic Acid



Asam 3α,7β-dihidroksi-5β-kolan-24-oat [128-13-2]
$C_{24}H_{40}O_4$ BM 392,6

Asam ursodeoksikolat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{24}H_{40}O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam metilen klorida; mudah larut dalam etanol; sukar larut dalam aseton.

Baku pembanding *Asam Ursodeoksikolat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin, dengan ventilasi baik. Lakukan pengerjaan di tempat kering. *Asam Litokolat BPFI* (cemaran C). *Asam Senodeoksikolat BPFI* (cemaran A). *Asam Ursodeoksikolat untuk Kesesuaian Sistem BPFI* (mengandung cemaran A dan H).

Identifikasi Lakukan identifikasi *A* atau *B* dan *C*.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *Kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Ursodeoksikolat BPFI*.

B. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada uji *Cemaran C*. Nilai *Rf*, warna, dan ukuran bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji B* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku A*.

C. Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, larutkan dengan 1 mL *asam sulfat P,* tambahkan 0,1 mL *formaldehida LP,* diamkan selama 5 menit dan tambahkan 5 mL air: terbentuk suspensi biru-kehijauan.

Rotasi jenis <1081> Antara +58,0º dan +62,0º, lakukan penetapan menggunakan larutan 500 mg zat dalam 25,0 mL *etanol anhidrat P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º, menggunakan 1,000 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Titik lebur <1021> Lebih kurang 202°.

Logam berat <371> *Metode IV* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dan 2 mL *Larutan baku timbal* (10 bpj Pb) sebagai larutan pembanding.

Cemaran C Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Pelarut Campuran air-*aseton P* (10:90).

Fase gerak Campuran *asam asetat gasial P-aseton P-metilen klorida P* (1:30:60).

Penampak bercak Larutkan 47,6 g per L *asam fosfomolibdat P* dalam campuran *asam sulfat P-asam asetat glasial P* (1:20).

Larutan uji A Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan, dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan uji B Pipet 1 mL *Larutan uji A*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan, dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Asam Ursodeoksikolat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan, dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan A Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Asam Litokolat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan, dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku B Pipet 2,0 mL *Larutan A* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku C Pipet 5 mL *Larutan A*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10 mg *Asam Senodeoksikolat BPFI*, dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Prosedur Totolkan masing-masing 5 µL *Larutan uji A*, *Larutan uji B*, *Larutan baku A*, *Larutan baku B*, dan *Larutan baku C* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga dua per tiga tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada suhu 120º selama 10 menit. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan panaskan pada suhu 120º hingga terbentuk bercak biru: kromatogram *Larutan baku C* menunjukkan dua bercak utama terpisah. Kromatogram *Larutan uji A* menunjukkan bercak asam litokolat tidak lebih intensif dari bercak utama asam litokolat pada kromatogram *Larutan baku B* (0,1%).

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

Larutan A Buat larutan *natrium dihidrogen fosfat P* dengan kadar 0,78 g per L. Atur pH hingga 3 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A-metanol P* (30:37:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Campuran *metanol P-Fase gerak* (10:90).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, larutkan, dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku A Larutkan sejumlah *Asam Ursodeoksikolat untuk Kesesuaian Sistem BPFI* (berisi Cemaran A dan H) dengan 1 mL *Pelarut*.

Larutan baku B Pipet 1 mL *Larutan uji,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor refraksi indeks dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1 "end-capped"* dengan ukuran partikel 5 µm. Suhu detektor 35º ± 1º dan kolom 40º ± 1º. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak cemaran H dan asam ursodeoksikolat tidak kurang dari 1,5. Waktu retensi asam ursodeoksikolat lebih kurang 14 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 150 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 4 kali waktu retensi asam ursodeoksikolat dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas
Cemaran A	2,8	Tidak lebih dari 10 kali luas puncak utama *Larutan baku B* (1,0%)
Cemaran H	0,9	-
Cemaran lain	-	Tidak lebih dari luas puncak utama *Larutan baku B* (0,1%)
Total cemaran	-	Tidak lebih dari 15 kali luas puncak utama *Larutan baku B* (1,5%)

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,5 kali luas puncak utama *Larutan baku B* (0,05%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat, larutkan dalam 50 mL *etanol P*, yang telah dinetralkan dengan 0,2 mL *fenolftalein P*. Tambahkan 50 mL air dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga terbentuk warna merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 39,26 mg $C_{24}H_{40}O_4$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL ASAM URSODEOKSIKOLAT
Ursodeoxycholic Acid Capsules

Kapsul asam ursodeoksikolat mengandung asam ursodeoksikolat, $C_{24}H_{40}O_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Ursodeoksikolat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin, dengan ventilasi baik. Lakukan pengerjaan di tempat

kering *Asam Senodeoksikolat BPFI* (cemaran A). *Cemaran Asam Ursodeoksikolat BPFI* (mengandung asam senodeoksikolat dan asam 7-ketolitokolat).

Identifikasi

A. Ekstraksi sejumlah isi kapsul setara dengan 0,1 g asam ursodeoksikolat dengan 10 mL *etanol P,* sentrifus, dan uapkan beningan hingga kering di bawah aliran nitrogen dalam tangas air pada suhu ruang dan keringkan residu dengan tekanan 5 mmHg selama 2 jam: Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *Kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Ursodeoksikolat BPFI*.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 7,5* yang dibuat sebagai berikut: Buat campuran *kalium dihidrogen fosfat 0,05 N-dinatrium hidrogen fosfat 0,05 N* (1:1). Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan persentase asam ursodeoksikolat, $C_{24}H_{40}O_4$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Sistem Kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Saring sejumlah alikot dan jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar larutan setara dengan asam ursodeoksikolat 0,028%.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 28 mg *Asam Ursodeoksikolat BPFI,*masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 0,7 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda, sonikasi selama 20 menit dan dinginkan hingga suhu ruang.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 250 µL) *Larutan baku dan Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70%, asam ursodeoksikolat, $C_{24}H_{40}O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

Larutan A Timbang saksama lebih kurang 800 mg *natrium dihidrogen fosat dihidrat P*, larutkan dan encerkan dalam 1 L air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-metanol P-Larutan A* (25:34:47). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Campuran *metanol P-Fase gerak* (20:80).

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan 250 mg asam ursodeoksikolat, larutkan dengan 15 mL *Pelarut A* dan sonikasi selama 15 menit. Encerkan hingga 50 mL dan saring menggunakan penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm atau yang setara.

Larutan uji Pipet 1 mL *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Pelarut A* sampai tanda.

Enceran larutan uji Pipet 1 mL *Larutan uji,* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama setotal cemaran *Asam Ursodeoksikolat BPFI* dan *Asam Senodeoksikolat BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar berturut-turut lebih kurang *0,5%* dan *0,0055%.*

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor refraksi indeks dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Laju alir lebih kurang 0,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak asam ursodeoksikolat dan asam 7-ketolitokolat tidak kurang dari 2,0; waktu retensi relatif asam ursodeoksikolat lebih kurang 5 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 8 µL) *Larutan uji persediaan*, *Larutan uji*, dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 5 kali waktu retensi asam ursodeoksikolat dan ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas
Asam 7-ketolitokolat	1,3	-
Asam Senodeoksikolat	2,8	Tidak lebih dari 3 kali luas puncak utama *Larutan uji* (1,5%)
Cemaran lain	-	Tidak lebih besar dari luas puncak utama *Larutan uji* (0,5%)
Total cemaran	-	Tidak lebih dari 4,2 kali luas puncak utama *Larutan uji* (2,1%)

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari luas puncak utama *Enceran larutan uji* (0,05%).

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-kalium dihidrogen fosfat 0,001 M* (40:60). Biarkan mencapai kesetimbangan pada suhu ruang, atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *asam fosfat 85%*, dan saring.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan semua isi kapsul, bersihkan cangkang kapsul, dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan 125 mg asam ursodeoksikolat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dengan 15 mL *metanol P* dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Asam Ursodeoksikolat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Tambahkan 2 mL *metanol P,* dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit.

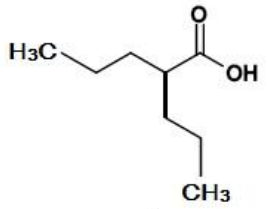
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak. Hitung persentase, asam ursodeoksikolat, $C_{24}H_{40}O_4$, dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adala respons puncak asam ursodeoksikolat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.* C_S adalah kadar *Asam Ursodeoksikolat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASAM VALPROAT
Valproic Acid



Asam propilvalerat [99-66-1]
$C_8H_{16}O_2$ BM 144,21

Asam Valproat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_8H_{16}O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna hingga kuning pucat; agak kental; bau khas.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam *natrium hidroksida 1 N*, dalam metanol, dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform, dalam benzen, dalam eter dan dalam n-heptan; sukar larut dalam *asam hidroklorida 0,1 N.*

Baku pembanding *Asam Valproat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Sesudah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat; *Senyawa Sejenis A Asam Valproat BPFI. Senyawa Sejenis B Asam Valproat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang diteteskan dalam lempeng *natrium klorida P* atau *kalium bromida* P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Valproat BPFI.*

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

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Asam Valproat BPFI,* asam butirat dan asam valerat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan asam valproat hingga kadar berturut-turut 0,1, µL per mL, 1,0 µL per mL dan 1,0 µL per mL.

Larutan uji Gunakan sejumlah zat.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 0,32 mm x 60 m berisi fase diam *G25* setebal 0,3 µm. Pertahankan suhu injektor pada 240º dan detektor pada 260º. Atur suhu kolom seperti *Tabel* di bawah ini :

suhu awal (°)	kenaikan suhu (°/menit)	suhu akhir (°)	waktu ditahan pada suhu akhir (menit)
145	0	145	48
145	5	190	-

Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 150 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi senyawa sejenis A asam valproat antara 41 dan 50 menit; waktu retensi relatif asam butirat, asam valerat, asam valproat dan senyawa sejenis A asam valproat berturut-turut adalah 0,38; 0,52; 1,0; dan 1,64; resolusi, *R,* antara asam butirat dan asam valerat tidak kurang dari 23,0;efisiensi kolom untuk asam valerat tidak kurang dari 100.000 lempeng teoritis; faktor ikutan asam valerat tidak lebih dari 1,5. Respons relatif puncak senyawa sejenis A asam valproat tidak kurang dari 0,01%.terhadap respons puncak asam valproat .

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 0,5 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times 100$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran; r_T adalah total semua respon puncak.

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

Dapar Buat larutan *natrium fosfat monobasa P* 3,5 g per liter dalam air. Atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (50:50). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah S*enyawa Sejenis B Asam Valproat BPFI* dan *Asam Valproat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut 50 µg per mL dan 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Valproat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 215 nm, kolom 4,6 mm x 15,0 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak asam valproat dan puncak senyawa sejenis B asam valproat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam valproat, $C_8H_{16}O_2$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Valproat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U kadar asam valproat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca, baja tahan karat atau polietilen, tertutup rapat.

KAPSUL ASAM VALPROAT
Valproic Acid Capsule

Kapsul Asam Valproat mengandung asam valproat, $C_8H_{16}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumLah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Valproat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Sesudah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat; *Senyawa Sejenis B Asam Valproat BPFI.*

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.* Gunakan detektor *"diode array"* 200 sampai 300 nm.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL larutan yang mengandung *natrium lauril sulfat P* 5 mg per mL dalam *cairan usus buatan LP* (dibuat tanpa enzim dan dengan *natrium fosfat monobasa P* sebagai pengganti *kalium fosfat monobasa P)*, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 5 N.*

Alat Tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Lakukan penetapan persentase asam valproat, $C_8H_{16}O_2$, terlarut dengan cara *Kromatografi cair*

kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Asam Valproat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 1,5 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan uji Saring sejumlah alikot menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm, gunakan filtrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam valproat, $C_8H_{16}O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times C_S \times\left(\frac{V}{L}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam valproat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam Valproat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi,* 900 mL; *L* adalah kadar asam valproat (mg per kapsul) seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q), $C_8H_{16}O_2$, dari jumLah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Dapar Timbang saksama sejumlah *natrium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 3,5 g per L. Atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Fase gerak Campuran *asetonitril P-dapar* (45:55). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (45:55).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Valproat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Asam Valproat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Asam Valproat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 mg per mL dan 50 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi tiap kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Sonikasi selama 5 menit, atau aduk selama 1 jam. Sentrifus sebagian larutan selama 10 menit, gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B asam valproat dan asam valproat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis B asam valproat dan asam valproat berturut-turut 0,9 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam valproat, $C_8H_{16}O_2$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam valproat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam Valproat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar asam valproat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

LARUTAN ORAL ASAM VALPROAT
Valproic Acid Oral Solution

Larutan Oral Asam Valproat mengandung Asam Valproat, $C_8H_{16}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Sediaan ini dibuat dengan bantuan natrium hidroksida.

Baku pembanding *Asam Valproat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Sesudah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa sejenis B Asam Valproat BPFI*.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh tertera pada *Penetapan Kadar*.

B. Masukkan sejumlah volume larutan oral, setara dengan lebih kurang 250 mg asam valproat ke dalam corong pisah. Tambahkan 40 mL air dan 2 mL *asam hidroklorida P*, kocok dan ekstraksi dengan *40 mL n-heptan P.* Saring lapisan n-heptan melalui wol kaca ke dalam gelas piala dan uapkan pelarut di atas tangas uap dengan mengalirkan udara hingga pelarut habis.Masukkan 2 tetes residu ke dalam tabung reaksi yang mengandung 0,5 mL larutan kalium iodida (1 dalam 50) dan larutan kalium iodat (1 dalam 25): terjadi larutan warna kuning.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,0.

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

Dapar Buat larutan *natrium fosfat monobasa P* 3,5 g per liter. Atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-dapar* (45:55). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P-air* (45 : 55)

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Asam Valproat BPFI* dan *Senyawa sejenis B Asam Valproat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer h*ingga kadar berturut-turut 0,5 mg per mL dan 50 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Valproat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengecer* hingga kadar 0,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan oral, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara asam valproat dan senyawa sejenis B asam valproat tidak kurang dari 2,0 Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0% *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis B asam valproat dan asam valproat berturut-turut 0,9 dan 1,0].*

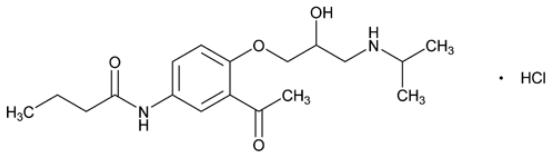
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam valproat, $C_8H_{16}O_2$, dalam larutan oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Valproat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar asam valproat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ASEBUTOLOL HIDROKLORIDA
Acebutolol Hydrochloride



(±)-3'-Asetil-4'-[2-hidroksi-3-(isopropilamino) propoksi]-butiranilida monohidroklorida [34381-68-5]
$C_{18}H_{28}N_2O_4$. HCl BM 372,89

Asebutolol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{18}H_{28}N_2O_4$.HCl, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau agak putih. Melebur antara 141° dan 144°.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam aseton dan dalam metilen klorida; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Asebutolol BPFI; Senyawa Sejenis B Asebutolol BPFI; Senyawa Sejenis I Asebutolol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asebutolol Hidroklorida BPFI.*

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

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 10 mg per mL.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Larutan A Campur 2,0 mL *asam fosfat P* dan 3,0 mL *trietilamin P*, encerkan dengan air sampai 1 liter.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P–Larutan A* (1 : 1).

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Asebutolol BPFI,* masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* lebih kurang 50% dari total volume, dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Asebutolol BPFI,* masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* lebih kurang 50% dari total volume, dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per mL.

Larutan baku B Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis I Asebutolol BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,004 mg per mL.

Larutan baku C Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan 1,* encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per mL.

Larutan baku D Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan 2,* encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,004 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah volume *Larutan baku A* dan *Larutan baku B*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,4 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom berukuran 4,0 mm × 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	98	2
2	98	2
30,5	10	90
41	10	90

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, R, antara asebutolol dan *Senyawa Sejenis I Asebutolol BPFI* tidak kurang dari 7,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* A, *Larutan baku B*, *Larutan baku C*, *Larutan baku D* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A asebutolol atau senyawa sejenis B asebutolol atau senyawa sejenis I asebutolol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran yang sesuai dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan baku B, Larutan baku C,* dan *Larutan baku D;* C_S adalah kadar masing-masing cemaran dalam mg per mL *Larutan baku B, Larutan baku C atau Larutan baku D*; C_U adalah kadar asebutolol hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak asebutolol dari *Larutan baku A;* C_S adalah kadar *Asebutolol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku A*; C_U adalah kadar asebutolol hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B asebutolol	0,72	0,2
Senyawa sejenis I asebutolol	0,91	0,2
Asebutolol	1,00	-
Senyawa sejenis A asebutolol	1,48	0,1
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-larutan natrium dodesil sulfat 0,3%-asam asetat glasial P* (675:325:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>, hingga waktu retensi asebutolol antara 4 dan 7 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asebutolol hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O_4$.HCl, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asebutolol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar asebutolol hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

KAPSUL ASEBUTOLOL HIDROKLORIDA
Acebutolol Hydrochloride Capsule

Kapsul Asebutolol Hidroklorida mengandung Asebutolol Hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O_4$.HCl setara dengan Asebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$,tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asebutolol Hidroklorida BPFI,* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah asebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Asebutolol Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{18}H_{28}N_2O_4$,dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%; jumlah semua cemaran dalam *Prosedur 1* dan *Prosedur 2* tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Prosedur 1

Dapar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (56:44), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *Dapar-metanol P* (50:50).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 12 mL *metanol P*, aduk sampai larut dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Jika perlu encerkan sejumlah larutan ini secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,4 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur.

Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg asebutolol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 25 mL *metanol P*, kocok secara mekanik selama 15 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus larutan ini, pipet 10 mL beningan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µL) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Pengencer* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama dua kali waktu retensi puncak asebutolol, rekam kromatogram ukur semua respons puncak dan abaikan semua respons puncak dari *Pengencer*. Hitung persentase setiap cemaran yang tereluasi sebelum puncak asebutolol dalam serbuk kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{336{,}44}{372{,}89}\right)(0{,}4C)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

336,44 dan *372,89* berturut-turut adalah bobot molekul asebutolol dan asebutolol hidroklorida; *C* adalah kadar *Asebutolol Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak asebutolol dari *Larutan baku*.

Prosedur 2

Dapar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (50:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam lebih kurang 12 mL *metanol P*, aduk sampai larut dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu encerkan sejumlah larutan ini secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,4 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul,bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg asebutolol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 25 mL *metanol P*, kocok secara mekanik selama 15 menit dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus larutan ini, pipet 10 mL beningan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncakseperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 70 µL) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Fase gerak* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama dua kali waktu retensi puncak asebutolol, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak dan abaikan semua respons puncak dari *Fase gerak*. Hitung persentase setiap cemaran yang tereluasi sesudah puncak asebutolol dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{336{,}44}{372{,}89}\right)(0{,}4C)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

336,44 dan *372,89* berturut-turut adalah bobot molekul asebutolol dan asebutolol hidroklorida; *C* adalah kadar *Asebutolol Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak asebutolol dari *Larutan baku*.

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

Dapar Larutkan lebih kurang 2,4 g *natrium 1-dekanasulfonat P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (40:60), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asebutolol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,22 mg per mL yang setara dengan asebutolol lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 200 mg asebutolol, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan lebih kurang 180 mL *metanol P*, kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit dan encerkan

dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini, ke dalam labu tentukur 25-mL dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{336{,}44}{372{,}89}\right)(1000C)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

336,44 dan *372,89* berturut-turut adalah bobot molekul asebutolol dan asebutolol hidroklorida; *C* adalah kadar *Asebutolol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

TABLET ASEBUTOLOL HIDROKLORIDA
Acebutolol Hydrochloride Tablets

Tablet Asebutolol Hidroklorida mengandung Asebutolol Hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O_4.HCl$, setara dengan Asebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asebutolol Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Larutkan secara terpisah sejumlah serbuk tablet dan baku pembanding dalam sesedikit mungkin *etanol P*, saring dan uapkan filtrat di atas tangas air hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asebutolol Hidroklorida BPFI.*

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asam asetat glasial P-dimetilformamida P-kloroform P* (20:20:60).

Pelarut Buat campuran *metanol P-kloroform P* (50:50).

Larutan uji 1 Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 400 mg asebutolol dalam 20 mL *Pelarut* selama 2 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Larutan uji 2 Encerkan 3 mL *Larutan uji 1* dengan *Pelarut* hingga 100 mL. Encerkan 1 mL larutan ini dengan *Pelarut* hingga 10 mL.

Larutan uji 3 Encerkan 1 mL *Larutan uji 1* dengan *Pelarut* hingga 100 mL. Encerkan 1 mL larutan ini dengan *Pelarut* hingga 10 mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji 1, Larutan uji 2*dan *Larutan uji 3* pada lempeng kromatografi silika gel 60 F_{254} dan biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semua bercak sekunder dari *Larutan uji 1* yang tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan uji 2* (0,3%), tidak lebih dari 2 bercak dari *Larutan uji 1* yang lebih intensif dari bercak utama *Larutan uji 3* (0,1%).

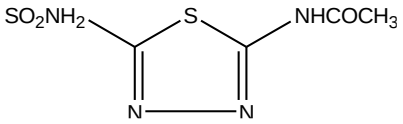
Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 400 mg asebutolol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 25 mL air, kocok dan encerkan dengan air sampai tanda, saring. Pipet 10 mL filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 20 mL *asam hidroklorida 0,1 M* dan encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan larutan uji dan larutan baku *Asebutolol Hidroklorida BPFI* dengan kadar yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm. Hitung jumlah dalam mg zat asebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{336{,}44}{372{,}89}\right)(50000C)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

336,44 dan *372,89* berturut-turut adalah bobot molekul asebutolol dan asebutolol hidroklorida; *C* adalah kadar *Asebutolol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

ASETAZOLAMIDA
Acetazolamide



N-(5-Sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)asetamida [59-66-5]
$C_4H_6N_4O_3S_2$ BM 222,25

Asetazolamida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_4H_6N_4O_3S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga putih kekuningan; tidak berbau.

Kelarutan Sangat larut dalam air; agak sukar larut dalam air mendidih; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Asetazolamida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asetazolamida BPFI*.

B. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 5 mL *natrium hidroksida 1 N*. Tambahkan 5 mL larutan yang dibuat dengan melarutkan 100 mg *hidroksilamida hidroklorida P* dan 80 mg *tembaga(II) sulfat P* dalam 10 mL air. Campur dan panaskan larutan berwarna kuning pucat yang diperoleh, diatas tangas uap selama 5 menit: terjadi larutan jernih berwarna kuning cerah; tidak terbentuk endapan atau warna cokelat tua setelah pencampuran atau pemanasan.

Air<1031>*Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361>Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Ekstraksi 1,5 g zat dengan 75 mL air pada suhu lebih kurang 70° selama 5 menit. Dinginkan sampai suhu ruang, saring: 25 mL filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 0,10 mL *asam hidroklorida 0,020 N* **.**

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,04%; lakukan penetapan sebagai berikut: 25 mL filtrat yang diperoleh pada *Uji Batas Klorida* <361> menunjukkan jumlah sulfat tidak lebih dari 0,20 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Logam berat<371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Zat mereduksi perak Basahkan 5,0 g zat dengan *etanol P*. Tambahkan 125 mL air, 10 mL *asam nitrat P* dan 5,0 mL *perak nitrat 0,1 N LV.* Kocok selama 30 menit, saring; pada filtrat tambahkan 5 mL *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV* sampai berwarna cokelat kemerahan: diperlukan tidak kurang dari 4,8 mL *amonium tiosianat 0,1 N.*

Cemaran umum <481>

Larutan uji gunakan pelarut campuran *aseton P-metanol P* (1:1).

Larutan baku Gunakan pelarut campuran *aseton P-metanol P* (1:1).

Fase gerak Buat campuran *n-propanol P-amonium hidroksida 1 N* (88:12).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 1.*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *piridina P* sampai tanda. Dengan cara yang sama larutkan sejumlah *Asetazolamida BPFI* dalam *piridina P* hingga diperoleh larutan baku dengan kadar lebih kurang 20 mg per mL. Ukur serapan kedua larutan dalam sel 0,1 mm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 7,38 µm, dengan spektrofotometer inframerah, menggunakan *piridina P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg asetazolamida, $C_4H_6N_4O_3S_2$, dengan rumus:

$$10C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Asetazolamida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

TABLET ASETAZOLAMIDA
Acetazolamide Tablets

Tablet Asetazolamida mengandung asetazolamida, $C_4H_6N_4O_3S_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asetazolamida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg asetazolamida, ekstraksi dengan 50 mL *aseton P.* Saring dan tambahkan *heksana P* secukupnya ke dalam filtrat hingga terbentuk endapan berat, putih. Saring endapan melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang, keringkan dengan penghisapan: residu memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Asetazolamida.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*.

Alat tipe 1:100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_4H_6N_4O_3S_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, yang jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Asetazolamida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_4H_6N_4O_3S_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911>Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Larutkan 4,1 g *natrium asetat anhidrat P* dalam 950 mL air, tambahkan 20 mL *metanol P* dan 30 mL *asetonitril P*, campur. Atur pH sampai 4,0 ± 0,05 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Asetazolamida BPFI.* Masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 2,5 mL *natrium hidroksida 0,5 N*, kocok hingga larut. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku internal Masukkan lebih kurang 100 mg *sulfadiazin P* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL *natrium hidroksida 0,5 N*, kocok hingga larut. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* dan 10 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL *natrium hidroksida 0,5 N,* encerkan dengan air sampai tanda dan campur hingga diperoleh kadar asetazolamida lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk yang setara dengan lebih kurang 100 mg asetazolamida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL *natrium hidroksida 0,5 N* dan sonikasi selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Saring sebagian larutan, buang 20 mL filtrat pertama. Pipet 10 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL *Larutan baku internal* dan 10 mL *natrium hidroksida 0,5 N,* encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku.* Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing lebih kurang 20 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif asetazolamida dan sulfadiazin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg asetazolamida, $C_4H_6N_4O_3S_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Asetazolamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

ASETAZOLAMIDA UNTUK INJEKSI
Acetazolamide for Injection

Asetazolamida Untuk Injeksi dibuat dari Asetazolamida dengan penambahan natrium hidroksida dan digunakan untuk sediaan parenteral. Kandungan setiap wadah bila dikonstitusikan seperti dinyatakan pada etiket, memberikan larutan yang mengandung asetazolamida, $C_4H_6N_4O_3S_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asetazolamida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi,

simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 5 mL air, tambahkan 2 tetes *asam hidroklorida P,* diamkan selama lebih kurang 15 menit. Saring melalui penyaring kaca masir porositas halus, bilas beberapa kali, tiap kali dengan sedikit air, keringkan dalam hampa udara diatas *silika gel P* selama 3 jam. Hablur yang diperoleh memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Asetazolamida*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mg asetazolamida.

pH <1071> Antara 9,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan larutan segar (1 dalam 10).

Kesempurnaan melarut <901> Larutkan 1,0 g zat dalam 10 mL *air bebas karbon dioksida P*: larutan jernih.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Sterilitas <71>, **Keseragaman sediaan** <911> dan **Penandaan** Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asetazolamida BPFI* dan larutkan dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 100 µg per mL. Pipet 10 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda.

Larutan uji Larutkan isi satu wadah dosis tunggal dengan sejumlah volume air yang diukur saksama sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Encerkan sebagian larutan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 500 µg per mL. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 25 mL *asam hidroklorida 1 N* dan air secukupnya sampai tanda.

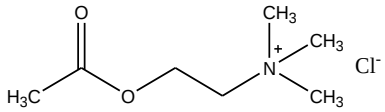
Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm menggunakan *asam hidroklorida 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam µg, asetazolamida, $C_4H_6N_4O_3S_2$, dalam 5,0 mL larutan injeksi dengan rumus:

$$25C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Asetazolamida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi* dengan kaca Tipe III dan simpan pada suhu ruang.

ASETILKOLIN KLORIDA
Acetylcholine Chloride



Kolin asetat (ester) klorida [60-31-1]
$C_7H_{16}ClNO_2$ BM 181,66

Asetilkolin Klorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_7H_{16}ClNO_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; tidak larut dalam eter. Terurai dalam air panas dan alkali.

Baku pembanding *Asetilkolin Klorida BPFI*; Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan; jika telah dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam desikator. Bahan ini sangat higroskopis.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *Kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asetilkolin Klorida BPFI*.

B. Pada 5 mL larutan zat (1 dalam 10), tambahkan 5 mL *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih seperti dadih, yang larut dalam *amonium hidroksida P*, tetapi tidak larut dalam *asam nitrat P.*

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 149º dan 152°.

Keasaman Larutkan 100 mg zat dalam 10 mL air yang baru dididihkan, tambahkan segera 1 tetes *biru bromotimol LP*: diperlukan tidak lebih dari 0,50 mL *natrium hidroksida 0,010 N* untuk mengubah warna larutan.

Susut pengeringan <1121>Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301>Tidak lebih dari 0,2%.

Klorida Tidak kurang dari 19,3% dan tidak lebih dari 19,8% Cl dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan lebih kurang 280 mg zat yang ditimbang saksama ke dalam cawan porselen, tambahkan 140 mL air dan 1 mL *diklorofluoresein LP.* Campur dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* sampai perak klorida terflokulasi dan campuran berwarna merah muda lemah.

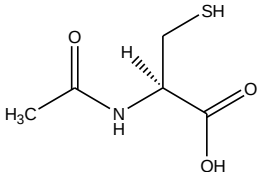
Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan3,545 mg Cl

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 15 mL air dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca. Tambahkan 40,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N LV* dan panaskan di atas tangas uap selama 30 menit. Tutup, biarkan dingin, tambahkan *Fenolftalein LP* dan titrasi kelebihan alkali dengan *asam sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti yang tertera pada *Titrasi residual* dalam *Titrimetri* <711>.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan18,17 mg $C_7H_{16}ClNO_2$

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

ASETILSISTEIN
Acetylcysteine



N-Asetil-L-sisteina [616-91-1]
$C_5H_9NO_3S$ BM 163,20

Asetilsistein mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_4H_9NO_3S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbukhablur putih; berbau asetat.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Asetilsistein BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan lebih kurang 50 mmHg sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *L-Fenilalanin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asetilsistein BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +21º dan +27°; lakukan penetapan sebagai berikut: Dalam labu tentukur 25-mL, campur 1,25 g zat dengan 1 mL larutan *dinatrium edetat P* (1 dalam 100), tambahkan 7,5 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 25), campur sampai larut. Encerkan sampai tanda dengan dapar pH 7,0 yang dibuat dengan mencampur 29,5 mL *natrium hidroksida 1 N,* 50 mL *kalium fosfat monobasa 1 M* dan air secukupnya hingga 100 mL. Atur pH 7,0 ± 0,1; menggunakan pH meter, jika perlu dengan penambahan salah satu dari kedua larutan: rotasi jenis dihitung terhadap zat kering, bandingkan dengan blangko yang dibuat dengan jumlah dan pereaksi yang sama.

pH <1071> Antara 2,0 dan 2,8; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada tekanan lebih kurang 50 mmHg pada suhu 70º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%**;** lakukan pemijaran dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam cawan silika yang telah ditara, panaskan pada lempeng pemanas hingga memijar, dinginkan, tambahkan 1 mL *asam sulfat P* dan panaskan perlahan-lahan hingga tidak keluar asap lagi. Pijarkan pada suhu 600° hingga karbon terbakar habis.

Logam berat <371>*Metode III* tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan menambahkan tetes demi tetes 2 mL *asam nitrat P* untuk membasahi zat dan selanjutnya lakukan seperti pada *Larutan uji*. *[Catatan Hati-hati saat pengerjaan, karena dapat terjadi ledakan]*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Larutan uji Buat larutan dengan kadar 20 mg per mL.

Larutan baku Buat larutan dengan kadar dua kali dari kadar yang tertera pada penetapan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Buat larutan natrium*

metabisulfit P (1 dalam 2000) pada saat akan digunakan].

Fase gerak Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P.* Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 1 g *L-Fenilalanin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan larutan segar *natrium metabisulfit P* (1 dalam 2000) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asetilsistein BPFI*, larutkan dalam larutan *natrium metabisulfit P* (1 dalam 2000) hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ini dan 10 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan larutan *natrium metabisulfit P* (1 dalam 2000) sampai tanda, hingga kadar *Asetilsistein BPFI* lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1000 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan larutan *natrium metabisulfit P* (1 dalam 2000), sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini dan 10 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan larutan *natrium metabisulfit P* (1 dalam 2000) sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif asetilsistein dan L-fenilalanin berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak asetilsistein dan puncak L-fenilalanin tidak kurang dari 6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf; rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asetilsistein, $C_5H_9NO_3S$, dalam zat dengan rumus:

$$2000\,C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Asetilsistein BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asetilsistein terhadap respons puncak L-fenilalanin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

LARUTAN ASETILSISTEIN
Acetylcysteine Solution

Larutan Asetilsistein adalah larutan steril asetilsistein dalam air, dibuat dengan penambahan natrium hidroksida. Mengandung Asetilsistein, $C_5H_9NO_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asetilsistein BPFI*; Lakukan pengeringan pada tekanan lebih kurang 50 mmHg pada suhu 70° selama 4 jam sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat. *L-Fenilalanin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan lebih kurang 10 mL larutan zat ke dalam gelas piala yang sesuai; atur pH hingga lebih kurang 2 (menggunakan kertas indikator) dengan penambahan *asam hidroklorida 3 N*. Tambahkan sampai 2 g serbuk halus *natrium klorida P*, mula-mula dalam 2 bagian masing-masing lebih kurang 200 mg dan kemudian dalam jumlah yang lebih kecil (lebih kurang 25 mg), aduk setelah setiap penambahan sampai natrium klorida larut dan terbentuk endapan. *[Catatan Endapan berupa serbuk sangat halus dan larutan menjadi keruh. Jika tidak terbentuk endapan, teteskan kembali asam hidroklorida 3 N dan aduk sampai terbentuk endapan].* Diamkan pada suhu ruang selama 15 menit dan saring endapan dengan penghisapan. Lakukan pengeringan seperti tertera pada *Susut pengeringan* dalam *Asetilsistein*: endapan memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Asetilsistein.*

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, *Larutan baku internal, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Asetilsistein*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 1000 mg asetilsistein, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan larutan *natrium bisulfit P* (1 dalam 2000) sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini dan 10 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan larutan *natrium bisulfit P* (1 dalam 2000) sampai tanda.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons

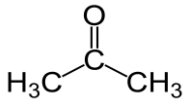
puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asetilsistein, $C_5H_9NO_3S$, dalam tiap mL larutan dengan rumus:

$$2000\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Asetilsistein BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume dalam mL larutan yang digunakan; $R_U$dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respon puncak asetilsistein terhadap L-fenilalanin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, tertutup rapat, yang secara efektif mencegah masuknya oksigen dan simpan dalam suhu ruang terkendali.

ASETON
Acetone



Aseton [67-64-1]
C_3H_6O BM 58,08

Aseton mengandung tidak kurang dari 99,0%, C_3H_6O, dihitung terhadap zat anhidrat.*[Catatan Aseton sangat mudah terbakar, tidak boleh ada pada tempat yang ada percikan api*].

Pemerian Cairan transparan; tidak berwarna; mudah menguap; bau khas. Larutan (1 dalam 2) netral terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, etanol, eter, kloroform, hampir semua minyak dan minyak mudah menguap.

Baku pembanding *Metanol BPFI, Aseton BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang di ukur dalam sel natrium klorida menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Aseton BPFI*.

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

Bobot jenis <981>Tidak lebih dari 0,789.

Air Tidak lebih dari 0,5 %; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Pipet 0,5 mL air ke dalam labu tentukur 100-mL yang kering, encerkan dengan *isopropanol dehidrat P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor penghantar panas dan kolom kapiler 0,32 mm x 50 m berisi bahan pengisi *S2* dengan tebal lapisan 5,0 µm. Gas pembawa *helium P*, dengan laju alir lebih kurang 11,0 mL per menit, "*split rate"* 50 mL per menit. Atur suhu kolom pada 100º dan naikkan suhu secara bertahap 25º per menit hingga 190º. Pertahankan suhu injektor dan detektor pada 250º.

Prosedur Suntikkan secara terpisah, sejumlah volume sama (lebih kurang 1,0 µL) *Larutan baku*, zat uji dan *isopropanoldehidrat P* sebagai blangko ke dalam kromatograf gas. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak air. Hitung persentase air dalam zat uji berdasarkan waktu retensi relatif air dan *isopropanol dehidrat P* berturut-turut 1,0 dan 1,9. Respons puncak air dari zat uji tidak lebih besar dari respons puncak air *Larutan baku* setelah dikoreksi terhadap respons puncak air dari blangko.

Residu yang tidak menguap Tidak lebih dari 40 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Uapkan di atas tangas uap 50 mL dalam cawan porselen yang telah ditara dan keringkan pada suhu 105º selama 1 jam: residu tidak lebih dari 2 mg.

Zat mudah teroksidasi Campur 20 mL zat dan 0,10 mL *kalium permanganat 0,10 N* dalam labu bersumbat kaca: warna merah muda dari campuran tidak hilang sama sekali dalam waktu 15 menit.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1 mL *Metanol BPFI* dan 1 mL *Aseton BPFI* ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *tetrahidrofuran P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler leburan silika 0,32 mm x 30 m berisi bahan pengisi *G43* dengan lapisan 1,8 µm. Gas pembawa *helium P* dengan kecepatan linear 35 cm per detik dan perbandingan "*split"* 1:400. Pertahankan suhu kolom pada 40° pada 5 menit pertama, naikkan suhu secara bertahap 20º per menit hingga 240º. Pertahankan suhu injektor pada 200° dan detektor pada 280°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram seperti tertera pada Prosedur*:* waktu retensi relatif aseton, metanol dan tetrahidrofuran berturut-turut adalah 1,0; 0,6 dan 1,9; resolusi, *R,* antara puncak metanol dan puncak aseton tidak kurang dari 15.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 1 µL zat ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons

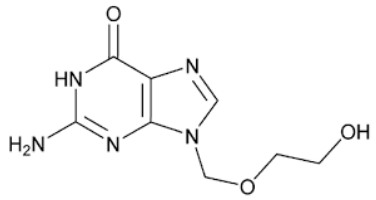
puncak. Hitung persentase aseton, C_3H_6O, sebagai anhidrat dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_U}{r_T}\right)$$

r_U adalah respons puncak aseton dari zat; r_T jumlah respons semua puncak. *[Catatan Tidak dilakukan koreksi terhadap kandungan air, karena air tidak memberikan respons terhadap detektor ionisasi nyala].*

Wadah dan penyimpanan dalam wadah tertutup rapat, jauhkan dari api.

ASIKLOVIR
Acyclovir



9-[(2-Hidroksietoksi)metil]guanina [59277-89-3]
$C_8H_{11}N_5O_3$ BM 225,20

Asiklovir mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_8H_{11}N_5O_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga hampir putih; melebur pada suhu lebih dari 250° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam asam hidroklorida encer; sukar larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Asiklovir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asiklovir BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan Kadar dan batas guanin.*

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 6,0%.

Cemaran umum <481> Tidak lebih dari 1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Gunakan pelarut *dimetil sulfoksida P*

Larutan baku Gunakan pelarut *dimetil sulfoksida P*

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (80:20:2).

Volume penotolan 5 µL.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 1.*

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

Fase gerak Buat larutan *asam asetat glasial P* dalam air (1 dalam 1000) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku guanin Timbang saksama lebih kurang 8,75 mg guanin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, larutkan dalam 50 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N* sampai tanda. Larutan mengandung guanin lebih kurang 0,7 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Asiklovir BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 5 mL *natrium hidroksida 0,1 N,* encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini dan 2 mL *Larutan baku guanin* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *natrium hidroksida 0,01 N* sampai tanda, campur hingga diperoleh larutan yang mengandung asiklovir 0,1 mg per mL dan guanin 0,7 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dalam 20 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *natrium hidroksida 0,01 N* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang saksama sejumlah *Asiklovir BPFI* dan guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N,* encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga diperoleh kadar masing-masing 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem 2 Timbang saksama sejumlah guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N,* encerkan jika perlu secara bertahap dengan air hingga kadar 0,7 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asiklovir dan guanin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang perbandingan asiklovir tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku, Larutan baku guanin* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam µg guanin, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)1000C$$

C adalah kadar guanin dalam µg per mL *Larutan baku guanin*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak guanin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku guanin*: kandungan guanin tidak lebih dari 0,7%. Hitung jumlah, dalam mg asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)1000C$$

C adalah kadar *AsiklovirBPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asiklovir dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang, terlindung cahaya dan lembap.

KRIM ASIKLOVIR
Acyclovir Cream

Krim Asiklovir mengandung Asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asiklovir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Batas mikroba <51> Uji terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* memberikan hasil negatif.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Guanin Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase guanin dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak guanin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar guanin dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar asiklovir dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak Buat larutan *asam asetat 0,02 N-asetonitril P* (98:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang sejumlah *Asiklovir BPFI* dan guanin, larutkan dalam *asam hidroklorida 0,1 N*; jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem 2 Timbang sejumlah guanin, larutkan dalam *asam hidroklorida 0,1 N*; jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asiklovir BPFI*, larutkan dalam *asam hidroklorida 0,1 N*; jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 10 mg asiklovir, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif guanin dan asiklovir berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R* antara puncak guanin dan puncak asiklovir tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 2,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dalam krim dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Asiklovir BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar asiklovir dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 15° dan 25° di tempat kering.

SALEP ASIKLOVIR
Acyclovir Ointment

Salep Asiklovir mengandung Asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, dalam dasar salep yang sesuai.

Baku pembanding *Asiklovir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa.*

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Guanin Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase guanin dengan rumus:

$$100\left(\frac{C}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar guanin dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar asiklovir dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak guanin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Fase gerak Buat larutan *asam asetat 0,02 M,* saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian system* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang sejumlah *Asiklovir BPFI* dan guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*; jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem 2 Timbang sejumlah guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*; jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asiklovir BPFI*, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*; jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 10 mg asiklovir, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif guanin dan asiklovir berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R* antara puncak guanin dan puncak asiklovir tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 2,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dalam salep yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Asiklovir BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 15° dan 25° di tempat kering.

TABLET ASIKLOVIR
Acyclovir Tablets

Tablet Asiklovir mengandung asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asiklovir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Keragaman bobot*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{11}N_5O_3$ yang terlarut dengan mengukur alikot yang telah diencerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* dan serapan *Larutan baku Asiklovir BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_8H_{11}N_5O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik tidak lebih dari 2,0%, kandungan cemaran guanin dan kandungan cemaran lain tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatogafi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi.* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Hitung persentase masing-masing cemaran pada serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_S adalah jumlah respons semua puncak.

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

Fase gerak Asam asetat 0,02 M, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang saksama sejumlah *Asiklovir BPFI* dan guanin, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem 2 Timbang saksama sejumlah guanin larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga diperoleh kadar 2,0 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asiklovir BPFI*, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,1 N*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg asiklovir, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 10 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, pertahankan suhu kolom pada 40^0. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak asiklovir seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif guanin dan asiklovir berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara guanin dan asiklovir tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%. Lakukan kromatografi pada *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Asiklovir BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, antara suhu 15° dan 25°. Terlindung cahaya dan lembap.

ASIKLOVIR UNTUK INJEKSI
Acyclovir for Injection

Asiklovir untuk Injeksi mengandung asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asiklovir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

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

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,174 unit Endotoksin FI per mg asiklovir.

pH <1071> Antara 11,0 dan 12,5; Lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg asiklovir per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,5%.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Syarat lain Memenuhi syarat *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi.*

Cemaran Organik Guanin tidak lebih dari 1,0%; Cemaran dengan waktu retensi 0,7 tidak lebih dari 0,15%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,5%; total cemaran tidak lebih dari 1,0%.

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

Larutan A Campuran *asam asetat 0,17 M–metanol P* (125:8).

Larutan B Gunakan *metanol P.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah purin dan *Asiklovir BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan A*, hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asiklovir BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Larutan A*, hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan baku A Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan guanin Timbang saksama lebih kurang 25 mg guanin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, larutkan dengan 50 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan baku B Encerkan sejumlah *Larutan guanin* dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan uji Rekonstitusi isi tidak kurang dari 10 vial masing-masing dengan pelarut seperti tertera pada etiket, campur. Encerkan sejumlah campuran dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
15	100	0
45	65	35
46	100	0
56	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara purin dan asiklovir tidak kurang dari 2,0; Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A* dan *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif untuk puncak asiklovir dan guanin tidak lebih dari 1%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku A*, *Larutan baku B*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. *[Catatan Waktu retensi guanin dan asiklovir berturut-turut adalah 5,8 dan 14 menit.]* Hitung persentase guanin dalam larutan injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak guanin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *guanin* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah respons puncak asiklovir dari *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Asiklovir BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar asiklovir dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak Asam asetat 0,02 M, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem A Timbang saksama sejumlah *Asiklovir BPFI* dan guanin, larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Laruan kesesuaian sistem B Timbang saksama sejumlah guanin, larutkan dan encerkan dengam *natrium hidroksida 0,1 N,* hingga kadar lebih kurang 2,0 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asiklovir BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N,* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Rekonstitusi isi tidak kurang dari 1 vial dengan air. Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg asiklovir, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,2 mm × 25 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem A,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara guanin dan asiklovir tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif untuk puncak asiklovir tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem B,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk guanin dan asiklovir berturut-turut adalah 0,6 dan 1,0.]*

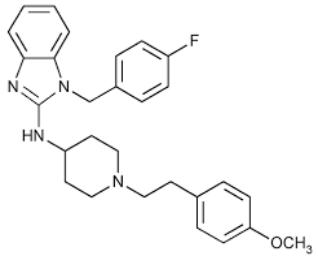
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Asiklovir BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar asiklovir dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan pada suhu antara 15° dan 25°.

ASTEMIZOL
Astemizole



1-(p-Fluorobenzil)-2-[[1-(p-metoksifenetil)-4-piperidil]amino]-benzimidazol [68844-77-9]
$C_{28}H_{31}FN_4O$ BM 458,58

Astemizol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{28}H_{31}FN_4O$, dihitung terhadap kering.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metilen klorida dan dalam metanol, larut dalam etanol.

Baku pembanding *Astemizol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Astemizol BPFI.*

Jarak lebur <1021> Antara 175° dan 178°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Tidak lebih dari 0,25% untuk masing-masing cemaran dan tidak lebih dari 0,5% untuk cemaran total. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Buat larutan dalam air yang mengandung 17 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* per liter, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan B Gunakan *asetonitril P,* saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Astemizol BPFI,* larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Astemizol BPFI* dan ketokonazol, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 25 dan 250 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi dengan basa dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Buat keseimbangan sistem dengan *asetonitril P* dan kemudian dengan 95% *Larutan A* dan 5% *Larutan B*, pertahankan komposisi ini selama 5 menit sebelum penyuntikan. Setelah penyuntikan lakukan perubahan komposisi secara berangsur menjadi 80% *Larutan A* dan 20% *Larutan B* dalam waktu 15 menit dan pertahankan komposisi ini selama 3 menit. Bilas kolom dengan 100% *Larutan B* selama 5 menit, kemudian buat keseimbangan sistem ke komposisi awal selama 5 menit sebelum penyuntikan berikutnya. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak astemizol dan ketokonazol tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur seluruh respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$0{,}25\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah respons puncak *Larutan baku.*

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-amonium asetat 0,13 M-asetonitril P-dietilamina P* (470:300:230:1), atur pH hingga 7,5 dengan *asam asetat glasial P.* Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Astemizol BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak,* encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg astemizol, $C_{28}H_{31}FN_4O$, dalam zat uji dengan rumus:

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

C adalah kadar *Astemizol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ASTEMIZOL
Astemizole Tablets

Tablet Astemizol mengandung astemizol, $C_{28}H_{31}FN_4O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Astemizol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Pindahkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg astemizol ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *metanol P* sampai tanda dan saring.

Larutan baku Buat larutan *Astemizol BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi campuran fase gerak *toluena P–dioksan P-metanol P-amonium hidroksida P* (60:30:10:1) dan biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara dan amati di bawah sinar ultraviolet 254 nm: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 800 mL *cairan lambung buatan LP* (tanpa enzim).

Alat tipe 2:100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah astemizol, $C_{28}H_{31}FN_4O$ terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Astemizol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 285 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{28}H_{31}FN_4O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Tidak lebih dari 0,25% untuk cemaran tunggal dan tidak lebih dari 1,0% untuk cemaran total. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Astemizol.*

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur seluruh respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah seluruh respons puncak.

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

Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Astemizol.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg astemizol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 25 mL *Fase gerak,* kocok selama 30 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, sentrifus. Gunakan cairan beningan sebagai *Larutan uji.*

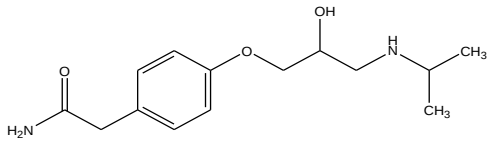
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, astemizol, $C_{28}H_{31}FN_4O$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Astemizol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ATENOLOL
Atenolol



2-[p-[2-Hidroksi-3-(isopropilamino)propoksi]fenil]asetamida [29122-68-7]
$C_{14}H_{22}N_2O_3$ BM 266,34

Atenolol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{14}H_{22}N_2O_3$,, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau. Suhu lebur 146° -148°, kristal dari etil asetat.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam air dan isopropanol.

Baku pembanding *Atenolol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Atenolol BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Atenolol BPFI.*

Jarak lebur <1021> *Metode 1* Antara 152°- 156,5°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut; larutan 1,0 g zat dalam 100 mL *asam nitrat 0,15 N* dengan 1 mL *perak nitrat LP* tidak lebih keruh dibandingkan dengan larutan 1,4 mL *asam hidroklorida 0,020 N* dalam 100 mL *asam nitrat 0,15 N* yang ditambah 1 mL *perak nitrat LP*.

Cemaran organik Tidak lebih dari 0,25% untuk cemaran tunggal dan tidak lebih dari 0,5% untuk cemaran total. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar.*

Larutan uji Masukkan lebih kurang 10 mg ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Enceran larutan uji Pipet 0,50 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons seluruh puncak. *[Catatan Lakukan kromatografi terhadap Larutan uji dengan periode 6 kali waktu retensi puncak atenolol]*. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$0{,}5\left(\frac{r_i}{r_A}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam kromatogram *Larutan uji;* r_A adalah respons puncak utama atenolol pada kromatogram *Enceran Larutan uji.*

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

Fase gerak Larutkan 1,1 g *natrium 1-heptansulfonat P* dan 0,71 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 700 mL air. Tambahkan 2 mL *dibutilamina P* dan atur pH hingga 3,0 dengan *asam fosfat 0,8 M.* Tambahkan 300 mL *metanol P,* campur dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Awaudarakan larutan ini sebelum digunakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atenolol BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *Fase gerak* dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL kedua dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 226 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 0,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, dengan rumus:

$$10.000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Atenolol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang.

TABLET ATENOLOL
Atenolol Tablets

Tablet Atenolol mengandung atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Atenolol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Panaskan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg atenolol dalam 15 mL *metanol P* hingga suhu 50°, kocok selama 5 menit, saring dan uapkan filtrat di atas tangas air hingga kering. Tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 0,1 N* pada residu, hangatkan, kocok dan saring. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* pada filtrat hingga basa, ekstraksi dengan 10 mL *kloroform P.* Keringkan ekstrak kloroform dengan *natrium sulfat anhidrat P.* Saring dan uapkan filtrat di atas tangas air hingga kering dan panaskan residu pada suhu 105° selama 1 jam. Spektrum serapan infamerah residu hasil pemurnian yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Atenolol BPFI.*

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *dapar asetat 0,1 N pH 4,6* yang dibuat dengan mencampur 44,9 bagian (v/v) *natrium asetat 0,1 N* dengan 55,1 bagian (v/v) *asam asetat 0,1 N.*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah atenolol terlarut menggunakan cara berikut:

Fase gerak, dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Atenolol.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atenolol BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 µg per mL.

Larutan uji Encerkan sejumlah filtrat larutan uji dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar.* Hitung jumlah dalam mg atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, terlarut dengan rumus:

$$900CD\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Atenolol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{14}H_{22}N_2O_3$ dari jumlah zat yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Atenolol.*

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 500 mL *Fase gerak* dan sonikasi selama 15 menit untuk menghancurkan tablet. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus, encerkan sejumlah volume cairan beningan yang telah diukur saksama dengan *Fase gerak* hingga kadar atenolol lebih kurang 0,01 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, dalam zat uji dengan rumus:

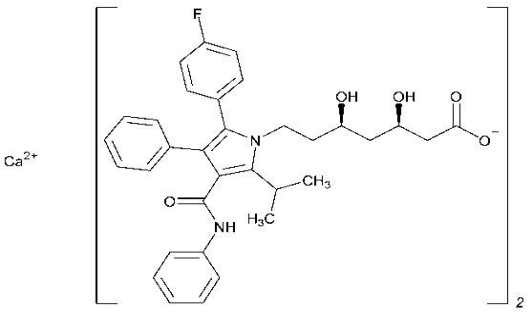
$$C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Atenolol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah jumlah atenolol dalam mg, pada tiap tablet seperti yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar atenolol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor

pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

ATORVASTATIN KALSIUM
Atorvastatin Calcium



Asam[(3R,5R)-7-[3-(Fenilkarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-4-fenil-1H-pirrol-1-il]-3,5-dihidroksiheptanoat, garam kalsium.
Anhidrat [134523-03-8]
$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$ BM 1155,36
Trihidrat [344423-98-9]
$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}.3H_2O$ BM 1209,41
Propilen glikol solvate
$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}.C_3H_8O_2$ BM 1231,46

Atorvastatin kalsium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$, dihitung terhadap zat anhidrat bebas pelarut. Jika pada etiket tercantum propilen glikol *solvate*, mengandung atorvastatin kalsium tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$, dihitung terhadap zat anhidrat bebas propilen glikol dan bebas pelarut. Mengandung antioksidan yang sesuai.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Tidak larut hingga sangat sukar larut dalam air, dalam dapar fosfat pH 7,4 dan dalam asetonitril; larut hingga mudah larut dalam metanol; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam larutan pH 4 dan lebih kecil.

Baku pembanding *Atorvastatin Kalsium BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali. *Senyawa Sejenis A Atorvastatin BPFI; Senyawa Sejenis B Atorvastatin BPFI; Senyawa Sejenis C Atorvastatin BPFI; Senyawa Sejenis D Atorvastatin BPFI; Senyawa Sejenis E Atorvastatin BPFI; Senyawa Sejenis H Atorvastatin BPFI; Senyawa Sejenis I Atorvastatin BPFI* .

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Atorvastatin Kalsium BPFI. [Catatan Jika spektrum serapan inframerah analit dan baku menunjukkan hasil yang berbeda, larutkan jumlah yang sama pada masing-masing zat dan baku pembanding dalam sejumlah metanol P yang sama, uapkan larutan hingga kering dalam wadah yang umum dibawah kondisi identifikasi, dan ulangi pengujian pada residu.]*

B. Kalsium

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air-*asam hidroklorida P* (75:25:2).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Blangko Gunakan *Pengencer.*

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara bersamaan pada garis emisi kalsium 422,7 nm dengan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>, nyala asetilen– udara. Ukur serapan *Larutan blangko* dan lakukan koreksi. Kriteria keberterimaan serapan *Larutan uji* sesuai dengan garis emisi kalsium 422,7 nm.

Air <1031> *Metode Ia* Antara 3,5% dan 5,5% untuk bentuk trihidrat. Jika pada etiket tercantum bentuk amorf atau semi hablur, tidak lebih dari 6,0%. Jika pada etiket tercantum propilen glikol solvate, tidak lebih dari 1,0%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Pengencer Campuran *metanol P*-air (9:1).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 30 mL *Pengencer*.

Larutan baku timbal Lakukan seperti tertera pada *Logam berat* <371>.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku timbal*, encerkan dengan *Pengencer* hingga 30,0 mL.

Blangko Gunakan 20 mL *Pengencer*.

Larutan pembanding Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 0,5 mL *Larutan baku timbal* dan encerkan dengan *Pengencer* hingga 30,0 mL.

Prosedur Pada masing-masing *Larutan uji, Larutan baku, Blangko* dan *larutan pembanding,* tambahkan 2 mL *Dapar asetat pH 3,5* yang dibuat seperti tertera pada *Logam berat* <371>. Aduk, tambahkan 1,2 mL *tioasetamida-gliserin basa LP* dan aduk segera. Saring larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Bandingkan titik filtrat yang diperoleh dengan larutan yang berbeda. Warna coklat pada titik *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku*. Pengujian tidak valid jika *Larutan baku* tidak menunjukkan warna agak coklat dibandingkan dengan *Blangko*, atau jika warna *Larutan monitor* tidak kurang intensif dari warna *Larutan baku*.

Kadar propilen glikol (jika pada etiket tercantum sebagai propilen glikol solvate). Antara 5,4% sampai 7,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Gunakan *dimetilsulfoksida P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah propilen glikol, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat (sebagai propilen glikol solvate), larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL. Sonikasi untuk membantu kelarutan.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 0,53 mm x 75 m berisi bahan pengisi *G43* dengan tebal lapisan 3 µm. Pertahankan suhu injektor dan detektor berturut-turut pada suhu lebih kurang 230° dan 250°. Atur suhu kolom seperti pada tabel berikut:

Suhu (°C)	Kecepatan (° C /menit)	Suhu akhir (°C)	Waktu (menit)
100	0	100	1
100	10	140	5
140	30	225	3

Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 6,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyutikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase propilen glikol dalam atorvastatin kalsium sebagai propilen glikol solvate dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar propilen glikol dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar atorvastatin kalsium (sebagai propilen glikol solvate) dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Kemurnian enansiomer Tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *heksan P-etanol mutlak P-asam trifluoroasetat P* (940:60:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Atorvastatin Kalsium BPFI* dan *Senyawa Sejenis E Atorvastatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 5 mg per mL dan 37,5 µg per mL. *[Catatan Senyawa sejenis E atorvastatin adalah 3S,5S enansiomer atorvastatin.]*

Larutan kesesuaian sistem Pipet 2,0 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan* ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 2,0 mL *etanol mutlak P* dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dalam 2,0 mL *metanol P*, tambahkan 2,0 mL *etanol mutlak P* dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 244 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L51*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis E atorvastatin dan atorvastatin tidak kurang dari 2,0. *[Catatan Urutan elusi puncak adalah senyawa sejenis E atorvastatin diikuti atorvastatin.]*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis E atorvastatin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_T}\right)\times 100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis E atorvastatin; dan r_T adalah jumlah semua respons puncak senyawa sejenis E atorvastatin dan atorvastatin.

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

Prosedur 1 *[Catatan Berdasarkan rute sintesis atau sifat padat zat obat, lakukan Prosedur 1 atau Prosedur 2. Prosedur 2 sesuai untuk atorvastatin lakton, analog atorvastatin epoksi tetrahidrofuran dan atorvastatin asetonid adalah senyawa sejenis yang tersedia, dan sesuai untuk zat dalam bentuk amorf.]*

Dapar, *Larutan A*, *Larutan B*, *Fase gerak*, *Pengencer*, dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Atorvastatin BPFI*, *Senyawa Sejenis B Atorvastatin BPFI*, *Senyawa Sejenis C Atorvastatin BPFI*, dan *Senyawa Sejenis D Atorvastatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 1,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. *[Catatan Sonikasi jika perlu.]*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B atorvastatin dan atorvastatin tidak kurang dari 1,5. Waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel 1*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis A, B, C, D dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis atorvastatin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis Atorvastatin BPFI* yang sesuai dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar atorvastatin kalsium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji;* r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A atorvastatin	0,8	0,3
Senyawa sejenis B atorvastatin	0,9	0,3
Atorvastatin	1,0	-
Senyawa sejenis C atorvastatin	1,2	0,3
Senyawa sejenis D atorvastatin	2,1	0,2
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	1,0

Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%.

Prosedur 2

Dapar pH 5,0 Campuran larutan *amonium format 0,045 M* dan *amonium asetat 0,0045 M* yang dibuat sebagai berikut: Timbang lebih kurang 2,84 g *amonium format P* dan 0,35 g *amonium asetat P*, larutkan dalam 950 mL air. Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam format 20%*, dan encerkan dengan air hingga 1 L.

Larutan A Buat campuran *asetonitril P-Dapar pH 5,0* (33:67).

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Larutan C Gunakan *tetrahidrofuran P* bebas stabilisator.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A*, *Larutan B*, dan *Larutan C* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-tetrahidrofuran P* bebas stabilisator-*Dapar pH 5,0* (60:5:35).

Larutan identifikasi puncak Timbang saksama sejumlah *Atorvastatin Kalsium BPFI*, *Senyawa Sejenis A Atorvastatin BPFI*, *Senyawa Sejenis B Atorvastatin BPFI*, *Senyawa Sejenis H Atorvastatin BPFI*, *Senyawa Sejenis I Atorvastatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar atorvastatin *kalsium BPFI* lebih kurang 0,5 mg per mL dan kadar masing-masing senyawa sejenis atorvastatin lainnya lebih kurang 2,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. sonikasi untuk melarutkan. *[Catatan Larutan stabil selama 3 jam pada suhu ruang dan selama 24 jam pada suhu 2° sampai 8°, simpan terlindung dari cahaya.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 1,1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu *"autosampler"* pada 4°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	91	0	9
15	91	6	3
20	82	16	2
25	82	16	2
50	32	66	2
55	32	66	2

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan identifikasi puncak*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak dan lembah antara senyawa sejenis B atorvastatin dan atorvastatin tidak kurang dari 2.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah semua respons puncak, masing-masing dibagi dengan nilai yang sesuai pada faktor respons relatif yang tertera pada *Tabel 2; F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel 2*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2.*

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Atorvastatin diamino	0,58	0,74	0,15
Senyawa sejenis A atorvastatin	0,86	1,0	0,3
Senyawa sejenis B atorvastatin	0,94	1,0	0,3
Atorvastatin	1,0	-	-
Senyawa sejenis C atorvastatin (jika ada)	1,1	1,0	0,3
Asam Atorvastatin 3-deoksihept-2- enoat	1,45	1,0	0,10
Senyawa sejenis H atorvastatin	1,90	1,0	0,15
Analog atorvastatin epoksi tetrahidrofuran	2,00	0,71	0,15
Atorvastatin etil ester	2,08	1,0	0,15
Senyawa sejenis D atorvastatin	2,18	1,3	0,15
Senyawa sejenis I atorvastatin	2,75	1,0	0,15
Cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	1,0

Abaikan puncak yang terelusi sebelum 2 menit dan puncak yang kurang dari 0,05%.

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

Dapar Timbang saksama sejumlah *amonium asetat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 3,9 g per L. Atur pH hingga 5,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Larutan A Buat campuran *asetonitril P–tetrahidrofuran P* bebas stabilisator-*Dapar* (21:12:67).

Larutan B Buat campuran *asetonitril P*-tetra hidrofuran bebas stabilisator-*Dapar* (61:12:27).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B. [Catatan Jika perlu, sesuaikan Fase gerak dengan meningkatkan atau menurunkan persentase asetonitril P atau pH larutan amonium asetat untuk mencapai waktu retensi 26-34 menit untuk puncak atorvastatin.]*

Pengencer Gunakan *N,N-dimetilformamida P*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Atorvastatin Kalsium BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Atorvastatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,05 mg per mL dan 0,06 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atorvastatin Kalsium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. *[Catatan Sonikasi jika perlu.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. *[Catatan Sonikasi jika perlu.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 244 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
40	100	0
70	20	80
85	0	100
100	0	100
105	100	0
115	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B atorvastatin dan atorvastatin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,6; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,6%. *[Catatan Jika puncak senyawa sejenis B atorvastatin dan atorvastatin berhadapan, gunakan Pengencer campuran asetonitril-tetrahidrofuran bebas stabilisator-air (1:1:2) untuk menyiapkan Larutan uji, Larutan baku, dan Larutan kesesusian sistem.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase atorvastatin kalsium, $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Atorvastatin Kalsium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan simpan pada suhu ruang untuk bentuk trihidrat. Jika pada etiket dicantumkan amorf atau semi hablur atau sebagai propilen glikol sulvate, simpan sesuai seperti tertera pada etiket. Kondisi wadah dan penyimpanan termasuk sebagai berikut: simpan dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya dan kelembapan, atau dalam wadah tertutup rapat; simpan pada suhu ruang, pada suhu ruang terkendali atau pada suhu antara 2° dan 8°; simpan dalam gas nitrogen atau dalam wadah dengan penyerap oksigen; dan simpan dalam gas nitrogen, dalam wadah dengan silika gel dan penyerap oksigen.

Penandaan Jika bentuk amorf, bentuk semi hablur dan bentuk propilen glikol solvate harus dicantumkan pada etiket. Jika tidak menggunakan Prosedur 1, pada etiket dicantumkan prosedur Cemaran yang digunakan. Pada etiket cantumkan nama dan jumlah antioksidan yang ditambahkan.

TABLET ATORVASTATIN KALSIUM
Atorvastatin Calcium Tablets

Tablet Atorvastatin Kalsium mengandung atorvastatin, tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0%, $C_{33}H_{35}FN_2O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Atorvastatin Kalsium BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 6,8* yang dibuat sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 6,8 g *kalium dihidrogen fosfat P* dan 0,9 g *natrium hidroksida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur *pH* hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P*, saring.

Alat tipe 1: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{33}H_{35}FN_2O_5$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Fase gerak* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot, encerkan dengan *Media disolusi* jika diperlukan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atorvastatin Kalsium BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang sama dengan *larutan uji*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak atorvastatin. Hitung persentase, $C_{33}H_{35}FN_2O_5$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan (untuk tablet 10 mg atau kurang) Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 3 mL air, dan diamkan hingga tablet terdispersi dalam air, tambahkan 20 mL *metanol P* dan sonikasi, tambahkan *metanol P* sampai tanda dan saring. Pipet 10 mL filtrat, encerkan dengan 25,0 mL *Pelarut*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet*.

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

Pelarut Campuran *asetonitril P*-air (40:60).

Dapar Larutkan 5,78 g *amonium dihidrogen fosfat P* dalam 1000 mL air.

Larutan A Campuran *asetonitril P-tetrahidrofuran P* (92,5:7,5).

Larutan B Campuran *Dapar-Larutan A* (58:42).

Larutan C Buat campuran *Dapar-Larutan A-metanol P* (20:20:60).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan B* dan *Larutan* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Atorvastatin Kalsium BPFI,* larutkan dalam 5 mL *metanol P*, dan encerkan dengan 50,0 mL *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku B Pipet 1 mL *Larutan baku A*, encerkan dengan *Pelarut* hingga 100,0 mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg atorvastatin, larutkan dalam 10 mL *metanol P*, tambahkan 20 mL *Pelarut*, sonikasi jika perlu dan encerkan dengan *Pelarut* hingga 100,0 mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 246 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan

ukuran partikel 5 µm. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Laju alir (mL per menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	1,8	100	0
20	1,8	100	0
35	1,5	25	75
40	1,5	25	75
55	1,5	0	100
60	1,8	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak: respons puncak lain tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku B* (1,0%); total respons puncak lain tidak lebih dari 4 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (4,0%); abaikan respons puncak kurang dari 0,05 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (0,05%).

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

Pelarut Timbang saksama lebih kurang 6,8 g *kalium dihidrogen fosfat P* dan 0,9 g *natrium hidroksida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur *pH* hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P*.

Dapar Timbang saksama lebih kurang 1,54 gram *amonium asetat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan, dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Larutan A Campuran *asetonitril P-tetrahidrofuran P* (92,5:7,5).

Fase gerak Campuran *Dapar-Larutan A* (50:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atorvastatin Kalsium BPFI*, larutkan, dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar atorvastatin lebih kurang 0,8 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 20 mL *metanol P* dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Kadar atorvastatin lebih kurang 0,08 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 80 mg atorvastatin, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,16 mg per mL, sonikasi jika perlu dan saring. Encerkan secara kuantitatif sejumlah filtrat dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 246 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase atorvastatin, $C_{33}H_{35}FN_2O_5$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

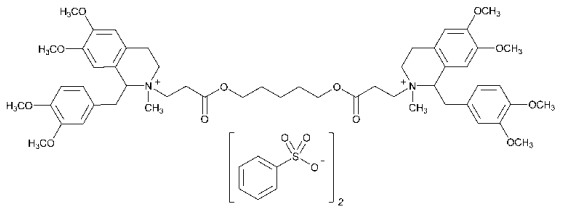
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times [M] \times \left(\frac{558{,}64}{1155{,}36}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Atorvastatin Kalsium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar atorvastatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. *M* adalah jumlah molekul atorvastatin per molekul atorvastatin kalsium (2); *558,64* dan *1155,36* berturut-turut adalah bobot molekul atorvastatin dan atorvastatin kalsium.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah terlindung dari kelembapan pada suhu tidak lebih dari 30°.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kandungan atorvastatin kalsium setara dengan jumlah atorvastatin.

ATRAKURIUM BESILAT
Atracurium Besylate



Ester 2-(2-karboksietil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-2-metil-1-veratrilisokuinolinium benzensulfonat, pentametilen [64228-81-5]

$C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$ BM 1243,48

Atrakurium Besilat mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat. Mengandung isomer *trans-trans* tidak kurang dari 5,0% dan tidak lebih dari 6,5%, isomer *cis-trans* tidak kurang dari 34,5% dan tidak lebih dari 38,5%, isomer *cis-cis* tidak kurang dari 55,0% dan tidak lebih dari 60,0%.

Baku pembanding *Atrakurium Besilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan tempat dingin.

Pemerian Serbuk; putih atau kekuningan; sedikit higroskopis.

Kelarutan Larut dalam air; sangat mudah larut dalam asetonitril, dalam etanol, dan dalam metilen klorida.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Atrakurium Besilat BPFI.*

B. Waktu retensi respons puncak tiga isomer utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Metil benzensulfonat Tidak lebih dari 0,01%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan A, Larutan B dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Buat larutan metil benzensulfonat dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Pipet sejumlah volume larutan, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Pipet 1 mL *Larutan uji* dan 5 mL larutan yang mengandung metil benzensulfonat dalam asetonitril 0,2 mg per mL ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *larutan A* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 217 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
5	80	20
15	75	25
25	75	25
30	55	45
38	0	100
45	0	100

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak metil benzensulfonat; respon puncak metil benzensulfonat dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku.*

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Pipet 1 mL *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutan *Atrakurium Besilat BPFI* dalam *Larutan A* dengan kadar 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara isomer *trans-trans* dan isomer *cis-trans* tidak kurang dari 1,5; dan juga antara *cis-trans* dan isomer *cis-cis* tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak kecuali tiga puncak utama isomerik. Hitung persentase masing-masing cemaran terhadap atrakurium besilat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_T adalah respons puncak isomer *cis-cis,* isomer *trans-trans* dan isomer *cis-trans* dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Atrakurium Besilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah atrakurium besilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Cemaran E	0,2	1,0	1,5
Cemaran F	0,25	1,0	1,0
Cemaran G (laudanosina)	0,3	2,0	1,0
Cemaran D	0,45 dan 0,5	1,0	1,5
Atrakurium Isomer *trans-trans*	0,8	-	-
Atrakurium Isomer *cis-trans*	0,9	-	-
Atrakurium Isomer *cis-cis*	1,0	-	-
Cemaran A	1,04 dan 1,08	1,0	1,5
Cemaran I	1,07 dan 1,12	1,0	1,0
Cemaran H	1,07 dan 1,12	1,0	1,0
Cemaran K	1,09 dan 1,12	1,0	1,0
Cemaran B	1,15	1,0	0,1
Cemaran C	1,2 dan 1,3	1,0	1,0
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	3,5

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

Dapar Larutkan 10,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam lebih kurang 950 mL air dalam labu tentukur 1000-mL. Sambil diaduk, atur pH hingga 3,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan A Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (75:20:5). Saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (50:30:20). Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atrakurium besilat BPFI,* larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
5	80	20
15	40	60
25	40	60
30	0	100
45	0	100
50	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara isomer *trans-trans* dengan isomer *cis-trans* dan antara isomer *cis-trans* dengan isomer *cis-cis* tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang isomer *cis-cis* tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak tiga isomer. Hitung persentase atrakurium besilat, $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isomer *trans-trans, trans-cis* dan *cis-cis* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Atrakurium besilat BPFI* dalam mg per mL dalam *Larutan baku*; C_U adalah kadar atrakurium besilat dalam mg per mL dalam *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *[Catatan Atrakurium besilat tidak stabil dalam suhu ruang]*

INJEKSI ATRAKURIUM BESILAT
Atracurium Besylate Injection

Injeksi Atrakurium besilat adalah larutan steril yang mengandung Atrakurium besilat, $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung isomer *trans-trans* tidak kurang dari 5,0% dan tidak lebih dari 6,5% dari jumlah atrakurium besilat yang tertera pada etiket, mengandung isomer *cis-trans* tidak kurang dari 34,5% dan tidak lebih dari 38,5% dari jumlah atrakurium besilat yang tertera pada etiket, mengandung isomer *cis-cis* tidak kurang dari 55,0% dan tidak lebih dari 60,0% dari jumlah atrakurium besilat yang tertera pada etiket. *[Catatan Injeksi tidak stabil pada suhu ruang. Simpan semua sampel dalam lemari pendingin. Penyiapan untuk semua analisis sesegera mungkin atau gunakan injektor dengan pendingin]*.

Baku pembanding *Atrakurium Besilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi*

harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi] Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

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

Endotoksin bakteri <201>Tidak lebih dari 5,56 Unit Endotoksin FI per mg atrakurium besilat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat jika diuji seperti yang tertera pada *Penyaringan membran* dalam *Uji Sterilitas* dari produk yang di uji.

pH <1071> Antara 3,0 dan 3,65.

Cemaran organik Senyawa asam tidak lebih dari 6,0%, senyawa basa isomer *cis* dan *trans* tidak lebih dari 6,0%, laudanosin tidak lebih dari 3,0%, kombinasi monoakrilat isomer *cis* dan *trans* tidak lebih dari 3,0%; cemaran sintesis lain yang diketahui tidak lebih dari 2,0%; cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 15,0%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Panaskan sebagian *Larutan baku* pada suhu 90º selama 30 menit, kemudian dinginkan segera hingga suhu 5º.

Enceran larutan baku Ukur saksama sejumlah volume *Larutan baku*; encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Enceran Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak hasil degradasi dengan membandingkan respons puncak *Larutan kesesuaian sistem* terhadap *Enceran Larutan baku* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif atrakurium besilat isomer *cis-cis* lebih kurang 0,22 untuk senyawa asam; 0,29 untuk laudanosin; 0,44 dan 0,50 berturut-turut untuk isomer *trans* dan *cis* senyawa hidroksi; dan lebih kurang 1,28 dan 1,33 berturut-turut untuk isomer *trans* dan *cis* monoakrilat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Enceran Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak kecuali respons puncak asam benzensulfonat dengan waktu retensi relatif lebih kurang 0,08 terhadap isomer *cis-cis* atrakurium besilat. Hitung persentase setiap cemaran pada *Larutan uji* dengan rumus:

$$100\left(\frac{C}{M}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Atrakurium besilat BPFI* dalam mg per mL *Enceran Larutan baku*; *M* adalah kadar atrakurium besilat dalam mg per mL *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak setiap cemaran dalam *Larutan uji;* r_S adalah jumlah semua respons puncak *Enceran Larutan baku*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak dan *Larutan baku*. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Atrakurium besilat*.

Larutan uji persediaan Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg atrakurium besilat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*yang dideaktivasi. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf di program sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	80	20	Kesetimbangan
0-5	80	20	Isokratik
5-15	80→40	20→60	Gradien Gradien Linier
15-25	40	60	Isokratik
25-30	40→0	60→100	Gradien Gradien Linier

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur*:*waktu retensi relatif isomer *trans-trans*, isomer *cis-trans* dan isomer *cis-cis* berturut-turut adalah lebih kurang 0,8; 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak isomer *trans-trans*, isomer *cis-trans*, antara puncak isomer *cis-trans* dan isomer *cis-cis* tidak kurang dari 2,0. Simpangan baku relatif penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak tiga isomer. Hitung jumlah dalam mg atrakurium besilat, $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$50\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Atrakurium besilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi dalam mL yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak isomer *trans-trans*, isomer *trans-cis* dan isomer *cic-cis* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca tipe 1, dalam lemari pendingin, hindarkan pembekuan dan terlindung cahaya.

ATROPIN SULFAT
Atropine Sulfate

Garam Sulfat (2.1)monohidrat 1αH,5αH-tropan-3-α-ol(±)-tropat(ester) [5908-99-6]
$(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$ BM 694,83
Anhidrat [55-48-1] BM 676,83

Atropin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0%, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.
[Perhatian Atropin Sulfat perlu penanganan khusus karena sangat beracun].

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih; tidak berbau; mengembang di udara kering: perlahan-lahan terpengaruh oleh cahaya.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol, terlebih dalam etanol mendidih; mudah larut dalam gliserin.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*, tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *Kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Atropin Sulfat BPFI*.

B. Larutan zat (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Suhu lebur <1021> *Metode III* tidak lebih rendah dari 187º; lakukan penetapan setelah dikeringkan pada suhu 120º selama 4 jam.

[Catatan Atropin Sulfat anhidrat bersifat higroskopis, setelah dikeringkan segera masukkan ke dalam pipa kapiler dan segera lakukan penetapan suhu lebur].

Rotasi optik <1081> Antara -0,60º dan + 0,05º (batas hiosiamin); lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 1 g zat, larutkan dalam air pada suhu 25º, hingga 20 mL. Tetapkan rotasi optik menggunakan tabung polarimeter yang sesuai pada suhu 25º. Hasil pembacaan rotasi dalam derajat, dikalikan 200 dan dibagi panjang tabung polarimeter dalam mm merupakan rotasi optik.

Keasaman Larutkan 1,0 g zat dalam 20 mL air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV* hingga warna kuning: diperlukan tidak lebih dari 0,30 mL.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 4,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Alkaloida lain Larutkan 150 mg zat dalam 10 mL air. Pada 5 mL larutan tambahkan beberapa tetes *platina(IV) klorida LP*: tidak terbentuk endapan. Pada 5 mL sisa larutan, tambahkan 2 mL *amonium hidroksida 6 N*, kocok kuat-kuat: dapat terjadi opalesensi lemah tetapi tidak terjadi kekeruhan.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang sakasama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetatglasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 NLV*, Tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asamperklorat 0,1 N
setara dengan 67,68 mg $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI ATROPIN SULFAT
Atropine Sulfate Injection

Injeksi Atropin Sulfat adalah larutan steril Atropin Sulfat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Atropin Sulfat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air dengan titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Penjerap Campuran *silika gel P*.

Fase gerak Campuran *kloroform P-dietilamin P* (9:1).

Larutan uji Gunakan 15 µL injeksi tanpa pengenceran.

Penampak bercak Kalium iodoplatinat LP.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Prosedur dalam *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*.

Endotoksinbakteri <201> Tidak lebih dari 55,6 unit Endotoksin FI per mg atropin sulfat.

pH<1071> Antara 3,0 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Dapar asetat Buat larutan dalam air yang mengandung 6,8 g *natrium asetat P* dan 2,9 mL *asam asetat glasial P* per liter.

Fase gerak Masukkan 5,1 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 50 mL *asetonitril P*, encerkan dengan *Dapar asetat* sampai tanda. Atur pH hingga 5,5 ± 0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 5 N.* Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atropin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2 mg atropin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan asam p-hidroksibenzoat dalam air hingga kadar lebih kurang 2,5 µg per mL. Encerkan 1 bagian volume larutan dengan 4 bagian volume *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif asam p-hidroksibenzoat terhadap atropin lebih kurang 1,6, dan resolusi, *R*, antara puncak asam p-hidroksibenzoat dan atropin tidak kurang dari 2,2.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, atropin sulfat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$ dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{694{,}83}{676{,}83}\right)\left(\frac{25C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

694,83 dan *676,83* berturut-turut adalah bobot molekul atropin sulfat monohidrat dan atropin sulfat anhidrat; *C* adalah kadar *Atropin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET ATROPIN SULFAT
Atropine Sulfate Tablets

Tablet Atropin Sulfat mengandung atropin sulfat $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg atropin sulfat dengan 10 mL air selama beberapa menit, saring ke dalam corong pisah kecil. Basakan larutan dengan *amonium hidroksida 6 N* dan ekstraksi dengan 50 mL *kloroform P*. Saring lapisan kloroform, uapkan hingga kering: sisa memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik <261>.*

B. Filtrat dari larutan tablet menunjukkan reaksi terhadap *Sulfat* cara *A*, *B*, dan *C* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 15 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 9,0; Larutan baku internal dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Larutan Tetes Mata Atropin Sulfat.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atropin Sulfat BPFI*, larutkan dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ke dalam corong pisah, lakukan sesuai *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Larutan Tetes mata Atropin Sulfat* mulai dari "tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal* ".

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg atropin sulfat, masukkan ke dalam corong pisah, selanjutnya lakukan sesuai *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Larutan Tetes Mata Atropin Sulfat* mulai dari "tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal".*

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Tetes Mata Atropin Sulfat*. Hitung jumlah dalam mg atropin sulfat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{694{,}83}{676{,}83}\right)\left(\frac{W}{10}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

694,83 dan *676,83* berturut-turut adalah bobot molekul atropin sulfat monohidrat dan atropin sulfat anhidrat; *W* adalah bobot *Atropin Sulfat BPFI* dalam mg yang digunakan dalam *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak atropin sulfat terhadap respons puncak homatropin hidrobromida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TETES MATA ATROPIN SULFAT
Atropine Sulfate Ophthalmic Solution

Tetes Mata Atropin Sulfat adalah larutan steril dari Atropin Sulfat dalam air. Mengandung Atropin Sulfat $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung bahan stabilisator dan anti mikroba yang sesuai.

Baku pembanding *Atropin Sulfat BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air dengan titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. *Larutan uji* Uapkan sejumlah volume larutan tetes mata setara dengan lebih kurang 36 mg atropin sulfat hingga kering. Masukkan residu dalam corong pisah, larutkan dengan 5 mL air.

Larutan baku Timbang saksama 36 mg *Atropin Sulfat BPFI,* masukkan dalam corong pisah, larutkan dengan 5 mL air.

Perlakukan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dengan cara yang sama sebagai berikut: Tambahkan 1,5 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 10 mL *kloroform P.* Kocok selama 1 menit, diamkan sampai terpisah, saring ekstrak kloroform melalui *natrium sulfat anhidrat P* yang diletakkan pada wol kaca. Ekstraksi lapisan air dua kali, tiap kali dengan 10 mL *kloroform P*, saring dan kumpulkan ekstrak kloroform. Uapkan ekstrak kloroform dengan pengurangan tekanan hingga kering. Larutkan masing-masing residu dengan 10 mL *karbon disulfida P.* Spektrum serapan inframerah larutan dalam sel 1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Atropin Sulfat BPFI.*

B. Larutan tetes mata menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 9,0 Larutkan 34,8 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 900 mL air, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *asamklorida 3 N* atau *natrium hidroksida 1 N.*

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 25 mg homatropin hidrobromida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Buat larutan segar setiap hari.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Atropin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam corong pisah dan lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji* mulai dengan "tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal*" .

Larutan uji Ukur saksama sejumlah larutan tetes mata setara dengan lebih kurang 10 mg atropin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam corong pisah, tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal* dan 5,0 mL *Dapar pH 9,0* dan atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 mL *metilen klorida P*, saring ekstrak metilen klorida melalui 1 g *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam gelas piala 50 mL.

Uapkan filtrat dengan aliran *nitrogen P* hingga hampir kering, larutkan residu dalam 2,0 mL *metilen klorida P.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom kaca 2 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *S1AB*. Pertahankan suhu kolom pada 225º, suhu injektor dan detektor pada 250°, gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 25 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

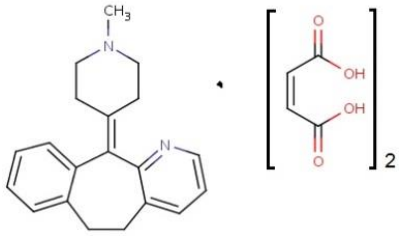
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg atropin sulfat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$, dalam tiap mL tetes mata yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{694{,}83}{676{,}83}\right)\left(\frac{W}{V}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

694,83 dan *676,83* berturut-turut adalah bobot molekul atropin sulfat monohidrat dan atropin sulfat anhidrat; *W* adalah bobot dalam mg *Atropin Sulfat BPFI* untuk membuat *Larutan baku*; *V* adalah volume larutan tetes mata yang digunakan dalam mL; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak atropin sulfat terhadap homatropin hidrobromida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

AZATADIN MALEAT
Azatadine Maleate



6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidilidena)-5H-benzo[5,6]siklohepta[1,2-b]piridin maleat (1:2) [3978-86-7]

$C_{20}H_{22}N_2.2C_4H_4O_4$ BM 522,55

Azatadin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{20}H_{22}N_2.2C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai krem muda; tidak berbau. Melebur pada lebih kurang 153º.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Azatadin Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Azatadin Maleat BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (40 µg per mL) dalam *asam hidroklorida-metanol LP 0,25 N* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Azatadin Maleat BPFI.*

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,10%. Total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B,dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azatadin Maleat BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, masukkan kedalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,001 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm.Pertahankan suhu kolom

pada 45°. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
7,0	70	30
12,0	60	40
14,0	50	50
16,0	30	70
18,0	30	70
18,1	80	20
20,0	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 3 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak azatadin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Azatadin Maleat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar azatadin maleat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

Larutan A Buat larutan *amonium asetat P* dalam air 3,854 g per liter, atur pH hingga 7.6 dengan penambahan *amonium hidroksida P* 25%, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,2 µm.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P– metanol P* (20 : 80).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azatadin Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm.Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit.Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
7,0	70	30
12,0	60	40
14,0	50	50
16,0	30	70
18,0	30	70
18,1	80	20
20,0	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

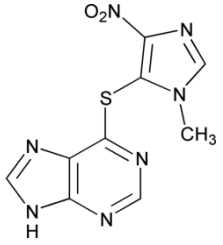
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 3 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azatadin maleat, $C_{20}H_{22}N_2.2C_4H_4O_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Azatadin Maleat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar azatadin maleat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

AZATIOPRIN
Azathioprine



6-[(1-Metil-4-nitroimidazol-5-il)tio]purina [446-86-6]

$C_9H_7N_7O_2S$ BM 277,26

Azatioprin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_9H_7N_7O_2S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk kuning pucat; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam larutan alkali hidroksida encer; agak sukar larut dalam asam mineral encer; sangat sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Azatioprin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada suhu ruang terkendali. *Senyawa Sejenis A Azatioprin BPFI; Merkaptopurin BPFI*; *Senyawa Sejenis G Azatioprin.*

Identifikasi

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

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

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 5 jam.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Dapar Buat larutan *natrium fosfat monobasa P* 2,76 gram per liter. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Larutan A Buat campuran *metanol P-Dapar* (5:95).

Larutan B Buat campuran *metanol P-Dapar* (60:40).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi.*

Pengencer Buat larutan *natrium hidroksida P* 0,8 g per liter dalam air.

Larutan kesesuaian sistem persediaan A Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Azatioprin BPFI* dan *Merkaptopurin BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Pengencer* hingga 35% volume labu dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Larutan mengandung senyawa sejenis A azatioprin dan merkaptopurin dengan kadar masing-masing 0,2 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan B Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis G Azatioprin BPFI* dan *Azatioprin BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Pengencer* hingga 35% volume labu dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.Larutan mengandung senyawa sejenis G azatioprin dan azatioprin dengan kadar masing-masing 0,1 mg per mL

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan A* dan 2 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan B* ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 35 mL *Pengencer* dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.Larutan mengandung senyawa sejenis A azatioprin, merkaptopurin, senyawa sejenis G azatioprin dan azatioprin dengan kadar masing-masing 0,002 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azatioprin BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Pengencer* hingga 35% volume labu dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.Larutan mengandung azatioprin dengan kadar 0,1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Dapar* hingga kadar azatioprin lebih kurang 0,1 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Pengencer* hingga 35% volume labu dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.Larutan mengandung azatioprin dengan kadar 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
5	100	0
15	0	100
20	0	100

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*:resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A azatioprin dan merkaptopurin tidak kurang dari 2; antara senyawa sejenis G azatioprin dan azatioprin tidak kurang dari 2.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran lain, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak azatioprin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Azatioprin BPFI*

dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Senyawa sejenis A azatioprin	0,3	0,15
Merkaptopurin	0,4	0,15
Senyawa sejenis G azatioprin	0,97	0,10
Azatioprin	1,0	-
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%.

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

Larutan A Buat larutan *natrium 1-heptansulfonat P* 1,6 g per liter dalam air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan A* (30:70). Atur pH hingga 3,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam hidroklorida 1 N.* Saring dan awaudarakan. Jika perlu, lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azatioprin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *metanol P* hingga 25% volume labu dan 1% *amonium hidroksida P.* Goyang dan sonikasi selama 2 menit sampai larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.Larutan mengandung azatioprin dengan kadar 0,5 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan air hingga kadar azatioprin 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 25 mL *metanol P* dan 1,0 mL *amonium hidroksida P* ke dalam labu, goyang dan sonikasi selama 2 menit sampai larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung azatioprin dengan kadar 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azatioprin, $C_9H_7N_7O_2S$, pada zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Azatioprin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET AZATIOPRIN
Azathioprine Tablets

Tablet Azatioprin mengandung azatioprin $C_9H_7N_7O_2S$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Azatioprin BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Memenuhi *Uji Identifikasi Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Butanol P yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida 6 N*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azatioprin BPFI* larutkan dalam *amonium hidroksida 6 N* hingga kadar 200 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *amonium hidroksida 6 N* hingga kadar 20 mg per mL.

Prosedur Totolkan masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatograf selulosa mikrokristal setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan lempeng: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_9H_7N_7O_2S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan

larutan baku *Azatioprin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75%(Q) $C_9H_7N_7O_2S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Larutkan 1,1 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 700 mL air, tambahkan 300 mL *metanol P* dan campur. Atur pH hingga 3,5 dengan *asam hidroklorida 1 N*, saring melalui membran 0,8 µm yang sesuai dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian sistem menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Azatioprin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan lebih kurang 15 mL *metanol P* dan 0,5 mL *amonium hidroksida P*, goyang dan sonikasi selama 2 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan 10,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg azatioprin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 25 mL *metanol P* dan 1,0 mL *amonium hidroksida P,* goyang dan sonikasi selama 2 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, biarkan bahan pembantu memisah. Masukkan 10,0 mL beningan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncakseperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak azatioprin tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

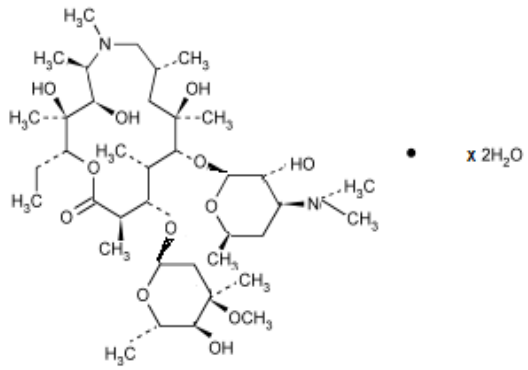
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg azatioprin, $C_9H_7N_7O_2S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500\,C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Azatioprin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azatioprin pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

AZITROMISIN
Azithromycin



9-Deokso-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromisin A

$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ [83905-01-5]	BM 748,98
$C_{38}H_{72}N_2O_{12}.H_2O$ [121470-24-4]	BM 767,00
$C_{38}H_{72}N_2O_{12}.2H_2O$ [117772-70-0]	BM 785,02

Azitromisin adalah zat anhidrat atau mengandung satu atau dua molekul air. Azitromisin mengandung tidak kurang dari 945 µg per mg dan tidak lebih dari 1030 µg per mg $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol mutlak dan dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Azitromisin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Azaeritromisin A BPFI; N-Demetilazitromisin BPFI Desosaminilazitromisin BPFI*; Senyawa Sejenis F Azitromisin

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Azitromisin BPFI.* Jika spektrum zat dan baku menunjukkan perbedaan, larutkan zat dan baku pembanding secara terpisah dalam *metanol P*, uapkan hingga kering pada tangas air dan keringkan pada suhu 80º dalam hampa udara selama 30 menit. Gunakan residu untuk penetapan.

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

Rotasi jenis <1081> Antara -45° dan -49°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 20 mg per mL dalam *etanol mutlak P* pada suhu 20°.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat; kecuali jika pada etiket dinyatakan sebagai bentuk amorf, sebagian besar partikel tidak menunjukkan refraksi ganda dan posisi ekstinksi.

pH <1071> Antara 9,0 dan 11,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2 mg per mL dalam campuran *metanol P*-air (1:1).

Air <1031> *Metode I* Jika pada etiket tertera: anhidrat, tidak lebih dari 2,0%; dihidrat, antara 4,0 dan 5,0%; monohidrat, antara 1,8 dan 4,0%, kecuali jika memenuhi syarat *Susut pengeringan* antara 4,0 dan 6,5%.

Susut pengeringan Jika pada etiket dinyatakan sebagai azitromisin monohidrat dengan kadar air antara 4,0 dan 6,5%; lakukan penetapan dengan cara *Analisis termal* <741>*[Catatan Jumlah zat yang digunakan untuk penetapan dapat disesuaikan dengan kepekaan alat]*. Tetapkan persentase zat mudah menguap dengan alat analisis termogravimetri yang sesuai dan telah dikalibrasi menggunakan lebih kurang 10 mg zat yang ditimbang saksama. Panaskan antara suhu ruang dan 150° dengan kenaikan suhu 10° per menit dengan aliran gas *nitrogen P* 35 mL per menit. Dari termogram yang diperoleh tetapkan titik infleksi dari dua tahap kehilangan bobot pada 70° dan 130°: antara suhu ruang dan titik infleksi pada 70° kehilangan bobot tidak lebih dari 4,5% dan antara titik infleksi antara 70° dan 130° kehilangan bobot antara 1,8 dan 2,6%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan penetapan dengan cara: pada zat yang telah diarangkan, basahkan dengan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P.*

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 25 bpj.

Cemaran organik *[Catatan Lakukan Prosedur 1 jika terdapat cemaran senyawa eritromisin A oksim dan eritromisin A iminoeter].*
[Catatan Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm-cm].
Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Prosedur 1

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* 20 mM.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A-asetonitril P* (750:250), atur pH hingga 10,55 ± 0,05 dengan penambahan *kalium hidroksida 5 M.* Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Desosaminilazitromisin BPFI, N-Demetilazitromisin BPFI, Azaeritromisin A BPFI* dan *Azitromisin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 45; 105; 150; dan 160 µg per mL. Jika perlu sonikasi sampai larut.

Larutan baku Pipet 4 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung *Desosaminilazitromisin BPFI, Demetilazitromisin BPFI, Azaeritromisin A BPFI* dan *Azitromisin BPFI* dengan kadar berturut-turut lebih kurang 0,9; 2,1;3,0; dan 3,2 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *asetonitril P* hingga 5% volume total labu, jika perlu sonikasi untuk meningkatkan kelarutan. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 0,33 mg per mL azitromisin.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia amperometrik dengan elektroda ganda karbon seperti kaca dengan cara elektroda satu yang diatur pada +0,70 V dan elektroda dua yang diatur pada +0,82 V lebih kurang 28°, suhu *autosampler* 5°.Kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L49* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak azitromisin dan azaeritromisin A tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan untuk azitromisin tidak lebih dari 2,0 dan N-demetilazitromisin tidak lebih dari 2,5; simpangan baku relatif untuk azitromisin, azaeritromisin A, N-demetilazitromisin dan desosaminilazitromisin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 3,3 kali waktu eluasi puncak azitromisin dari *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase desosaminilazitromisin dan N-demetilazitromisin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times F\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran yang sesuai dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis yang sesuai dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar baku pembanding yang sesuai dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang dan F adalah faktor konversi (0,001 mg per µg). Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times F\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang dan F adalah faktor konversi (0,001 mg per µg). Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Cemaran	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Eritromisin A iminoeter	0,19	0,5
Desosaminilazitromisin	0,29	0,3
Eritromisin A oxime	0,37	0,5
N-demetilazitromisin	0,49	0,7
Azaeritromisin A	0,80	1,0
Azitromisin	1,0	-
3-Deoksiazitromisin (azitromisin B)	2,33	1,0
Total cemaran	-	3,0

Prosedur 2

[Catatan Lakukan Prosedur 1 jika terdapat cemaran senyawa eritromisin A oksim dan eritromisin A iminoeter]

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* 1,8 mg per mL, atur pH hingga 8,9 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat* 10 %, saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-metanol P* (3:1), saring dan awaudarakan.

Larutan C Buat larutan *amonium fosfat monobasa P* 1,73 mg per mL, atur pH hingga 10,0 ±0,05 dengan penambahan *amonia LP.*

Larutan D Buat campuran *metanol P-asetonitril P-Larutan C* (7:6:7).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama secara terpisah sejumlah *Senyawa Sejenis F Azitromisin BPFI* dan *Desosaminilazitromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan D* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,0165 dan 0,027 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan D* hingga kadar lebih kurang 86 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan D* hingga kadar lebih kurang 8,6 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 60°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	50	50
25	45	55
30	40	60
80	25	75
81	50	50
93	50	50

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 1,4. Hitung perbandingan puncak terhadap lembah menggunakan rumus:

$$\left(\frac{H_P}{H_V}\right)$$

H_p adalah tinggi puncak desosaminilazitromisin dihitung dari garis dasar; dan H_V adalah kurva terendah yang memisahkan desosaminilazitromisin dan puncak senyawa sejenis F azitromisin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak azitromisin antara 0,8 dan 1,5.

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

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times F_1\times\left(\frac{100}{F_2}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak azitromisin dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi *Azitromisin BPFI* dalam µg per mg; F_1 adalah unit faktor konversi dalam 0,001 mg per µg dan F_2 adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel 2*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2

Komponen	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Azitromisin-*N-oksida*	0,29	0,43	0,5
3'-(*N,N*-Didemetil)-3'-*N-formilazitromisin*	0,37	1,7	0,5
3'-(*N,N*-Didemetil)azitromisin(aminoazitromisin)	0,43	1,0	0,5
Senyawa sejenis F azitromisin	0,51	3,8	0,5
Desosaminilazitromisin	0,54	1,0	0,3
3'-*N-{[4-(asetilamino)fenil]sulfonil}*-3', 3'-didemetilazitromisin	0,55	12	0,15
N-Demetilazitromisin	0,61	1,0	0,7
Azitromisin C (3''-O-demetilazitromisin)	0,73	1,0	0,5
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,76	1,5	0,5
3'-*N-{[4-(asetilamino)fenil]sulfonil}*-3'-demetilazitromisin	0,79	10	0,5
Azaeritromisin A	0,83	1,0	0,5
Cemaran P Azitromisin	0,92	1,0	0,2
Azitromisin	1,0	-	-
2-Desetil-2-propilazitromisin	1,23	1,0	0,5
3'-N-Demetil-3'-N-[(4-metilfenil)sulfonil]azitromisin	1,26	5	0,5
3-Deoksiazitromisin (azitromisin B)	1,31	1,0	1,0
Cemaran yang tidak diketahui	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	3,0

[Catatan Abaikan puncak yang tereluasi sebelum azitromisin N-oksida dan sesudah 3-Deoksiazitromisin (Azitromisin B). Abaikan puncak dengan respons puncak kurang dari 0,1 kali respons puncak azitromisin dalam Larutan baku (0,1%)].

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

Larutan A Buat larutan *kalium hidroksida P* 10 M.

Larutan B Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* 6,7 g per liter, atur pH hingga 11,0 dengan penambahan *Larutan A*.

Larutan C Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* 6,7 g per liter, atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan B* (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P-Larutan C* (60:40).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dengan *asetonitril P* sejumlah 2% volume labu, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung 0,53 mg azitromisin per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dengan *asetonitril P* sejumlah 2% volume labu, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung 0,53 mg azitromisin per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI* dan *Azaeritromisin A BPFI* , masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dengan *asetonitril P* sejumlah 5% volume labu, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung azitromisin dan azaeritromisin A masing-masing 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L67* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antara puncak azaeritromisin A dan azitromisin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak azitromisin antara 0,8 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,10% untuk azitromisin. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk azaeritromisin A dan azitromisin berturut-turut adalah 0,7 dan 1,0].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ dalam tiap mg zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang dan *P* adalah potensi *Azitromisin BPFI* dalam µg per mg azitromisin.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tertera anhidrat, monohidrat atau dihidrat. Bentuk amorf juga dicantumkan. Jika pada etiket sediaan tertera mengandung azitromisin, maka yang dimaksud adalah azitromisin anhidrat, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$. Pada etiket harus dicantumkan prosedur cemaran organik yang digunakan jika tidak menggunakan *Prosedur 1*.

KAPSUL AZITROMISIN
Azithromycin Capsules

Kapsul Azitromisin mengandung Azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Azitromisin BPFI*,tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan simpan dalam lemari pembeku. *Azaeritromisin A BPFI,* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Disolusi <1231>*[Catatan Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm–cm].*

Dapar natrium fosfat pH 6,0 Buat sejumlah 6000 mL *natrium fosfat dibasa 0,1 M*, atur pH hingga 6,0 ± 0,05 dengan penambahan lebih kurang 40 mL *asam hidroklorida P*, tambahkan 600 mg *tripsin P*.

Media disolusi: 900 mL *Dapar natrium fosfat pH 6,0*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

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

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar.*

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 25 mL *Media disolusi* dan sonikasi hingga larut. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL kedua, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Saring sejumlah larutan disolusi melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Pipet 2 mL filtrat ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.Pipet 4 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL kedua, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, yang terlarut seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar.* Hitung jumlah dalam mg azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ yang terlarut dengan rumus:

$$70{,}31(CP)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi dalam µg per mg *Azitromisin BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

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

Fase gerak Larutkan 5,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 2130 mL air, tambahkan 870 mL *asetonitril P*. Atur pH hingga 11,0 ± 0,1, dengan penambahan lebih kurang 6 mL *kalium hidroksida 10 N,* saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 16,5 mg *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 10 mL *asetonitril P*, larutkan dengan bantuan pengadukan dan sonikasi secara singkat. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 2 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar *Azitromisin BPFI* lebih kurang 0,0033 mg per mL.

Larutan resolusi Timbang lebih kurang 8 mg *Azaeritromisin A BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5 mL *asetonitril P* larutkan dengan menggoyang dan menggunakan bantuan sonikasi secara singkat. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ini dan 2

mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg azitromisin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan lebih kurang 175 mL *asetonitril P*, kocok secara mekanik selama 30 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Masukkan lebih kurang 40 mL suspensi tersebut ke dalam tabung sentrifuga dan sentrifus. Pipet 2 mL beningan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia amferometer dengan elektroda ganda karbon seperti kaca dengan cara elektroda satu yang diatur pada +0,70 ± 0,05 V dan elektroda dua yang diatur pada +0,82 ± 0,05 V dengan latar belakang arus optimal 85 ± 15 nanoamperdan kolom pelindung 4,6 mm x 5 cm yang berisi bahan pengisi *L29* dengan ukuran partikel 5-µm dan kolom analitik 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L29* dengan ukuran partikel 5-µm atau *L49* dengan ukuran partikel 3-µm tanpa kolom pelindung. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif pada kolom *L29* berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0 untuk azaeritromisin A dan azitromisin. dan pada kolom *L49* lebih kurang 0,8 dan 1,0; dan resolusi, *R*, antara puncak azaeritromisin A dan puncak azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak azitromisin tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,5; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Azitromisin.* Hitung jumlah dalam mg azitromisin anhidrat, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$312{,}5\left(\frac{CP}{4}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar*Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi dalam µg per mg *Azitromisin BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET AZITROMISIN
Azithromycin Tablet

Tablet Azitromisin mengandung Azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Azitromisin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Azaeritromisin A BPFI; Senyawa Sejenis F Azitromisin BPFI; Desosaminilazitromisin BPFI.*

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

Disolusi

Media disolusi: 900 mL Dapar fosfat pH 6,0

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah azitromisin yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran *kalium fosfat dibasa P* 4,4 mg per mL dan *natrium 1-oktansulfonat P*0,5 mg per mL dan atur pH hingga 8,20 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Gunakan campuran *asetonitril P-metanol P-Larutan A* (9:3:8). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* 17,5 mg per mL, atur pH hingga 8,00 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*. Buat campuran larutan ini-*asetonitril P* (80:20).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar *L*/1000 mg per mL. *L* adalah jumlah dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan*Pengencer* hingga diperoleh kadar *L*/2000 mg per mL. *L* adalah jumlah dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Encerkan filtrat dengan *Pengencer* hingga kadar *L*/2000 mg per mL. *L*adalah jumlah dalam mg per tablet yang tertera pada etiket diasumsikan terlarut sempurna.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan azitromisin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif puncak azitromisin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase dari azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar dalam mg per mL *Larutan baku*; L adalah jumlah azitromisin dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; V adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), azitromisin $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.*[Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah. Dinginkan Larutan baku dan Larutan uji segera setelah pembuatan dan selama analisa, gunakan autosampler yang telah didinginkan diatur pada suhu 4°. Larutan harus dianalisa tidak lebih dari 24 jam setelah disiapkan].*

Dapar Amonium fosfat pH 10, Pengencer A dan Larutan resolusi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan A Masukkan 1,8 g*natrium fosfat dibasa P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P* dan *metanol P* (75:25) saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran antara *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer A Buat campuran *Dapar amonium-fosfat pH 10- metanol P -asetonitril P* (35:35:30).

Pengencer B Buat campuran *dapar amonium fosfat pH 10* dan *metanol P* (1:1).

Blangko Gunakan *Pengencer A.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer A* hingga 75% dari volume labu tentukur, lakukan sonikasi hingga larut dan encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar azitromisin lebih kurang 4 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan sensitivitas sistem Encerkan *Larutan baku* secara kuantitatif dengan *Pengencer A*, hingga kadar lebih kurang 0,004 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 1335 mg Azitromisin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 75 mL *asetonitril P* dan sonikasi selama lebih kurang 15 menit. Kocok kuat selama tidak kurang dari 15 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur. Sentrifus selama 15 menit. Pipet 3 mL beningan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 4 mg azitromisin per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5µm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 60° dan suhu "*autosampler*" pada 4°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-25	50	50	Isokratik
25-30	50→45	50→55	Gradien Linier
30-40	45→40	55→60	Gradien Linier
40-55	40→35	60→65	Gradien Linier
55-60	35	65	Isokratik
60-61	35→50	65→50	Gradien Linier
61-70	50	50	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas system*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signaltonoise"* untuk puncak azitromisin tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, R, antara puncak azaeritromisin A dan azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100 \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{P}{1000}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right)$$

C_S adalah kadar Azitromisin dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar Azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*;* r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran yang diperoleh dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak untuk Azitromisin yang diperoleh dari *Larutan baku*; (P/1000) adalah potensi dari Azitromisin, dikonversi dari µg per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPFI*; dan *F* adalah faktor respons relatif seperti yang tertera pada *Tabel*. Cemaran spesifik dan yang tidak diketahui memenuhi batas yang tertera pada *Tabel*. Abaikan respons puncak yang sesuai dengan puncak *Blangko*.

Tabel

Komponen	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Azitromisin 3'-*N*-oksida	0,28	0,45	0,5
3'-(*N,N*-didemetil)-3'-*N*-formilazitromisin	0,38	1,9	1,0
3'-(*N,N*-didemetil)azitromisin (aminoazitromisin)	0,40	0,52	0,5
Desosaminilazitromisin	0,47	1,1	0,5
Senyawa sejenis Azitromisin F[1]	0,53	4,8	0,5
3'-*N*-Demetilazitromisin	0,57	0,53	0,7
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,78	1,6	0,5
6-Demetilazitromisin (azaeritromisin A)[2]	0,82	-	-
Azitromisin	1,0	-	-
3-Deoksiazitromisin (azitromisin B)[2]	1,3	-	-
3'-*N*-demetil-3'-N-[(4-metilfenil)sulfonil]azitromisi[2]	1,4	-	-
Cemaran yang tidak spesifik	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	3,0

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan larutan azitromisin terlindung cahaya sebelum digunakan. Dinginkan Larutan baku dan Larutan uji segera setelah pembuatan dan selama analisa, gunakan autosampler berpendingin diatur pada suhu 4°. Larutan harus dianalisa tidak lebih dari 24 jam setelah disiapkan].*

Larutan A Buat campuran air dan amonium hidroksida (2000:1,2), atur pH hingga 10,5.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-metanol P-amonium hidroksida P* (1800:200:1,2).

Fase gerak Gunakan variasi campuran antara *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Dapar Buat larutan *amonium fosfat monobasa P* 1,7 gram per liter, atur pH hingga 10 dengan penambahan *amonium hidroksida P.*

Pengencer A Buat campuran *metanol P-asetonitril P-Dapar* (35:30:35).

Pengencer B Buat campuran *metanol P-Dapar* (1:1)

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 0,4 mg per mL. Aduk dan sonikasi sampai larut.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan sensitivitas Encerkan *Larutan baku* secara kuantitatif dengan *Pengencer A*, hingga kadar lebih kurang 0,004 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama secara terpisah sejumlah *Senyawa Sejenis F Azitromisin BPFI* dan *Desoaminilazitromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah volume*Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar senyawa sejenis F azitromisin dan desoaminilazitromisin lebih kurang 0,028 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 1430 mg azitromisin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 75 mL *asetonitril P* dan sonikasi selama tidak kurang dari 15 menit. Kocok secara mekanik selama tidak kurang dari 15 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur.

Larutan uji Sentrifus *Larutan uji persediaan* selama tidak kurang dari 15 menit. Pipet 7 mL beningan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 4 mg azitromisin per mL.

Blangko Gunakan *Pengencer A*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan suhu "*autosampler*" pada 4°. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	54	46
20	54	46
35	10	90
35,1	54	46
40	54	46

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* untuk puncak azitromisin tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, R, antara puncak desoaminilazitromisin dan senyawa sejenis F azitromisin tidak kurang dari 1. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times F_1\times\left(\frac{100}{F_2}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak azitromisin *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi *Azitromisin BPFI* dalam µg per mg; F_1 adalah unit faktor konversi dalam 0,001 mg per µg dan F_2 adalah faktor respons relatif seperti yang tertera pada *Tabel*. Cemaran spesifik dan yang tidak diketahui memenuhi batas yang tertera pada *Tabel*. Abaikan respons puncak yang sesuai dengan puncak *Blangko*.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Azitromisin *N*-oksida	0,20	0,42	1,0
3'-(*N,N*-didemetil)-3'-*N*-formilazitromisin	0,29	1,7	1,0
3'-(*N,N*-didemetil)azitromisin (aminoazitromisin)	0,34	0,49	0,5
Senyawa sejenis F azitromisin	0,42	4,3	1,0
Desosaminilazitromisin	0,46	1,1	0,5
N-Demetilazitromisin	0,50	0,54	0,7
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,87	1,4	1,0
Azaeritromisin A	0,94	-	-
Azitromisin	1,0	-	-
2-Desetil-2-propilazitromisin	1,10	-	-
3'-*N*-demetil-3'-N-[(4-metilfenil)sulfonil]azitromisin	1,11	-	-
3-Deoksiazitromisin (azitromisin B)	1,14	-	-
Cemaran yang tidak spesifik	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	5,0

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

Dapar Masukkan 4,6 gram *kalium fosfat monobasa anhidrat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dengan air sampai 900 mL. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N,* encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril* P-*Dapar* (65:35). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Kocok dan sonikasi untuk melarutkan.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar azitromisin lebih kurang 1 mg per mL. Kocok dan sonikasi untuk melarutkan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°.Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitungpersentase azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times F\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azitromisin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi *Azitromisin BPFI* dalam µg

per mg; F adalah adalah faktor konversi (0,001 mg per µg).

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu ruang terkendali.

AZITROMISIN UNTUK INJEKSI
Azithromycin for Injection

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

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

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,7 unit endotoksin FI per mg azitromisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan prosedur uji menggunakan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas.*

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

Azitromisin N-oksid Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar kalium fosfat 0,02 M dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik*.

Fase gerak Buat campuran antara *Dapar kalium fosfat 0,02 M-asetonitril P* (76,5: 23,5). Atur pH hingga 11,0 dengan penambahan *kalium hidroksida P 5 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *Dapar kalium fosfat 0,02 M-asetonitril P* (76,5:23,5). Atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *asam fosfat encer P*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan*, secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,006 mg per mL.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Azitromisin N-oksid BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku* hingga kadar azitromisin N-oksid dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 0,0015 dan 0,45 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor elektrokimia amperometrik menggunakan sepasang elektroda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan elektroda pertama yang diatur pada +0,70 ± 0,05 V dan elektroda kedua yang diatur pada +0,82 ± 0,05 V dan arus latar belakang dioptimasi hingga 95 ± 25 nA; dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L29* dengan ukuran partikel 5 µm, serta kolom pelindung 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L29* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,4 mL per menit. Pertahankan suhu "*autosampler"* pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif azitromisin N-oksid dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 0,38 dan 1,0. Lakukan kromatografi *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*, efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

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

$$100\left[\frac{P}{1000}\right]\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left[\frac{r_i}{r_s}\right]$$

P/1000 adalah potensi azitromisin, dikonversikan dari µg per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPFI*; C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_i adalah respons puncak azitromisin N-oksid dari *Larutan uji;* dan r_S adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan baku*.

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

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

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

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

Blangko Gunakan *Pengencer.*

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

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

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

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

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

$$100P\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

P adalah potensi, dalam mg per mg, *Desosaminilazitromisin BPFI*; C_S adalah kadar *Desosaminilazitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak desosaminilazitromisin *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase dari N-demetilazitromisin dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100P\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

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

$$100\left(\frac{P}{1000}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

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

Tabel

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

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

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

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

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

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

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

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

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

$$100\left(\frac{P}{1000}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

P/1000 adalah potensi azitromisin, dikonversikan dari µg per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPFI;* C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Penandaan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

AZITROMISIN UNTUK SUSPENSI ORAL
Azithromycin for Oral Suspension

Azitromisin untuk Suspensi Oral adalah campuran kering dari Azitromisin dan satu atau lebih dapar, pemanis, pengencer, zat anti kempal dan perisa.
Azitromisin untuk Suspensi Oral mengandung azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Azitromisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pembeku. *Azaeritromisin A BPFI.*

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk sediaan padat dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071>Antara 9,0 dan 11,0 untuk sediaan padat yang dikemas dalam wadah dosis tunggal: lakukan penetapan menggunakan suspensi terkonstitusi seperti yang tertera pada etiket; antara 8,5 dan 11,0 untuk sediaan padat yang dikemas dalam wadah dosis ganda: lakukan penetapan menggunakan suspensi terkonstitusi seperti yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>. [Catatan Gunakan air dengan tahanan tidak kurang dari 18 Mohm-cm].*

Fase gerak Larutkan 5,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 2130 mL air, tambahkan 870 mL *asetonitril P*. Atur pH hingga 11,0 ± 0,1 dengan penambahan lebih kurang 6 mL *kalium hidroksida 10 N,* saring melalui penyaring yang sesuai dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 2,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1590 mL air, tambahkan berturut-turut 600 mL *isopropil alkohol P*, 480 mL *etanol P* dan 330 mL *asetonitril P*. Atur pH hingga 8,4 ± 0,1 dengan penambahan *kalium hidroksida 10 N* dan kocok secara mekanik selama 30 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 0,165 mg per mL. *[Catatan Jika perlu, lakukan sonikasi]*.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3,3 µg per mL.

Larutan uji persediaan 1 (bila dikemas dalam wadah dosis tunggal) Masukkan isi wadah azitromisin untuk suspensi oral ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan sejumlah volume *Pengencer* hingga lebih kurang 70% volume labu dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung azitromisin lebih kurang 2 mg per mL. Masukkan 40 mL suspensi tersebut ke dalam tabung sentrifuga bersumbat dan sentrifus selama lebih kurang 20 menit. Gunakan beningan.

Larutan uji 1 Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan 1* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3,2 µg per mL.

Larutan uji persediaan 2 (bila dikemas dalam wadah dosis ganda) Konstitusikan azitromisin untuk suspensi oral seperti yang tertera pada etiket. Ukur saksama suspensi segar dan bebas gelembung udara ke dalam labu tentukur yang sesuai Tambahkan sejumlah volume *Pengencer* hingga lebih kurang 70% volume labu tentukur dan kocok secara mekanik selama 30 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung azitromisin lebih kurang 0,4 mg per mL. Masukkan lebih kurang 40 mL suspensi ke dalam tabung sentrifuga bersumbat dan sentrifus selama lebih kurang 20 menit. Gunakan beningan.

Larutan uji 2 Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan 2* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Azaeritromisin A BPFI,* larutkan dalam *asetonitril P* sejumlah 10% volume labu, kemudian goyang dan sonikasi sampai larut, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan mengandung 0,16 mg azaeritromisin A per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* dan *Larutan kesesuaian sistem persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar azitromisin dan azaeritromisin A berturut-turut lebih kurang 3,3 µg per mL dan 3,2 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia amferometer dengan elektroda ganda karbon seperti kaca dengan cara elektroda satu yang diatur pada +0,70 ± 0,05 V dan elektroda dua yang diatur pada +0,82 ± 0,05 V dengan arus latar belakang optimal 85 ± 15 nanoamper dan kolom pelindung berukuran 4,6 mm x 5 cm yang berisi bahan pengisi *L29* dengan ukuran partikel 5 µm dan kolom analitik berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L29* dengan ukuran partikel 5 µm. Atau menggunakan kolom berisi bahan pengisi *L49* dengan ukuran partikel 3 µm tanpa kolom pelindung. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak azaeritromisin A dan puncak azitromisin tidak kurang dari 2,5; waktu retensi relatif azaeritromisin A dan azitromisin pada kolom *L29* berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0 dan pada kolom *L49* lebih kurang 0,8 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak azitromisin antara 0,9 dan 1,5; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Bila dikemas dalam wadah dosis tunggal. Hitung persentase azitromisin $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ dalam azitromisin untuk suspensi oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times F\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji 1* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji 1* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; P* adalah potensi azitromisin dalam µg per mg *Azitromisin BPFI*; *F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg. Bila dikemas dalam wadah dosis ganda. Hitung persentase azitromisin $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ dalam azitromisin untuk suspensi oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times F\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji 2* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; P* adalah potensi azitromisin dalam µg per mg *Azitromisin BPFI*; *F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BARIUM SULFAT
Barium Sulfate

Barium sulfat (1:1) [7727-43-7]
$BaSO_4$ BM 233,39

Barium Sulfat mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 100,5% $BaSO_4$.

Pemerian Serbuk ruah halus, tidak mengandung butiran; putih; tidak berbau; tidak berasa.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam pelarut organik, dalam larutan asam dan dalam larutan alkali.

Identifikasi

A. Campur 500 mg zat dengan 2 g *natrium karbonat anhidrat P* dan 2 g *kalium karbonat anhidrat P*, panaskan dalam krus hingga zat melebur sempurna, tambahkan air panas dan saring: filtrat yang telah diasamkan dengan *asam hidroklorida P* menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B.Larutkan sebagian residu yang telah dibilas yang diperoleh dari *Identifikasi A* dalam *asam asetat6 N*: larutan menunjukkan reaksi *Barium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,5 dan 10,0. Lakukan penetapan menggunakan suspensi 10% dalam air.

Sulfida Tidak lebih dari 0,5 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 10 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 500 mL tambahkan 100 mL *asam hidroklorida 0,3 N*. Tutup mulut labu dengan kertas saring yang telah dibasahi dengan 0,15 mL *timbal(II) asetat LP*, ikat rapat kertas saring sepanjang leher labu. Didihkan campuran perlahan-lahan selama 10 menit, jaga agar larutan tidak memercik pada kertas: warna gelap yang terjadi pada kertas tidak lebih gelap dari warna yang ditimbulkan oleh pembanding yang diperlakukan dengan cara yang sama terdiri dari 100 mL *asam hidroklorida 0,3 N* mengandung 0,5 µg sulfida (S).

Zat larut dalam asam Tidak lebih dari 0,3%; lakukan penetapan sebagai berikut: Dinginkan campuran yang diperoleh dari pengujian *Sulfida,* tambahkan air sampai lebih kurang volume semula. Saring melalui kertas saring yang telah dibilas dengan campuran 10 mL *asam hidroklorida 3 N* dan 90 mL air, jika perlu masukkan kembali filtrat pertama untuk memperoleh filtrat jernih. Uapkan 50 mL filtrat di atas tangas uap hingga kering, tambahkan 2 tetes *asam hidroklorida P* dan 10 mL air panas. Saring melalui kertas saring yang telah dibilas dengan asam, yang disiapkan dengan cara seperti di atas, bilas penyaring dengan 10 mL air panas. Uapkan kumpulan filtrat dan cairan bilasan dalam cawan yang telah ditara di atas tangas uap hingga kering. Keringkan residu pada suhu 105º selama 1 jam, timbang: bobot tidak lebih dari 15 mg.

Garam barium larut Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Pada residu yang diperoleh dari *Zat larut dalam asam*, tambahkan 10 mL air, saring melalui kertas saring yang telah dibilas dengan 100 mL *asam hidroklorida 0,3 N*, tambahkkan 0,5 mL *asam sulfat 2 N*: kekeruhan yang terjadi dalam waktu 30 menit tidak lebih keruh dari pembanding yang terdiri dari 10 mL air yang mengandung 50 µg barium dan 0,5 mL *asam sulfat 2 N* yang diperlakukan dengan cara sama.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Didihkan 4,0 g zat dalam campuran 2 mL *asam asetat glasial P* dan 48 mL air selama 10 menit. Encerkan dengan air hingga 50 mL, saring. Gunakan 25 mL filtrat.

Penetapan kadar Timbang saksama tidak kurang dari 580 mg zat dan tidak lebih dari 620 mg zat di dalam krus platina yang telah ditara, tambahkan 10 g *natrium karbonat anhidrat P*, campur dengan memutar krus. Lebur di atas api besar hingga leburan jernih, lanjutkan pemanasan selama 30 menit. Dinginkan, letakkan krus dalam gelas piala 400 mL, tambahkan 250 mL air, aduk dengan batang pengaduk kaca, panaskan hingga leburan melepas. Angkat krus dari gelas piala, bilas dengan air, kumpulkan cairan bilasan di dalam gelas

piala. Bilas bagian dalam krus dengan 2 mL *asam asetat 6 N* kemudian dengan air, kumpulkan cairan bilasan di dalam gelas piala, lanjutkan pemanasan dan pengadukan hingga leburan hancur. Dinginkan gelas piala dalam tangas es hingga endapan mengendap, tuangkan beningan hati-hati melalui kertas saring Whatman nomor 40 atau yang setara, jaga sesedikit mungkin adanya endapan masuk ke dalam kertas saring. Bilas endapan dua kali dengan cara enaptuang sebagai berikut: Bilas bagian dalam gelas piala dengan lebih kurang 10 mL larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 50) dingin sambil digoyang, biarkan endapan mengendap, tuang beningan melalui kertas saring yang sama, dengan sesedikit mungkin adanya endapan masuk ke dalam kertas saring. Letakkan gelas piala berisi endapan barium karbonat di bawah corong, bilas kertas saring lima kali, tiap kali dengan 1 mL *asam hidroklorida 3 N*, kemudian bilas dengan air. *[Catatan Larutan mungkin agak berkabut]*. Tambahkan 100 mL air; 5,0 mL *asam hidroklorida P*; 10,0 mL larutan *amonium asetat P* (2 dalam 5); 25 mL larutan *kalium bikromat P* (1 dalam 10) dan 10,0 g *urea P*. Tutup gelas piala dengan kaca arloji, digesti pada suhu 80°-85° selama tidak kurang dari 16 jam. Saring selagi panas melalui krus penyaring kaca masir berpori halus yang telah ditara dan pindahkan semua endapan dengan pertolongan pengaduk berujung karet. Bilas endapan dengan larutan *kalium bikromat P* (1 dalam 200) dan akhirnya dengan lebih kurang 20 mL air. Keringkan pada suhu 105° selama 2 jam, dinginkan, timbang: bobot barium kromat yang diperoleh dikalikan dengan 0,9213 menunjukkan bobot $BaSO_4$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BARIUM SULFAT UNTUK SUSPENSI
Barium Sulfate for Suspension

Barium Sulfat untuk Suspensi adalah campuran kering dari Barium Sulfat dengan satu atau lebih bahan pendispersi yang sesuai dan atau lebih bahan pendispersi yang sesuai dan atau bahan pensuspensi, mengandung tidak kurang dari 90,0% $BaSO_4$. Dapat mengandung satu atau lebih bahan pewarna, penyedap, pengencer dan pengawet yang sesuai.

Identifikasi Pijarkan 1 g zat hingga bobot tetap, sisa pemijaran memenuhi *Identifikasi A* dan *B* seperti tertera pada *Barium Sulfat.*

pH <1071> Antara 4,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi 60% b/b dalam air.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan ada suhu 105° selama 4 jam.

Logam berat <371>*Metode V* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Didihkan 2,0 g dengan campuran 1 mL *asam asetat glasial P* dan 24 mL air selama 10 menit. Saring selagi panas melalui penyaringan membran dengan porositas 0,45 μm, bilas dengan sedikit air panas, kumpulkan filtrat dan cairan bilasan, tambahkan setengah dari campuran 8 mL *asam sulfat P* dan 10 mL *asam nitrat P*. Hangatkan hati-hati, lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Larutan uji*. Bila zat berupa padatan mulai dari ”tambahkan sejumlah sama campuran asam”.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Sulfida* dan *Arsen* seperti tertera pada *Barium Sulfat.*

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah suspensi setara dengan lebih kurang 600 mg $BaSO_4$ dalam krus platina yang telah ditara, panaskan dengan nyala api kecil hingga mengarang sempurna. Dinginkan, tambahkan hati-hati 0,5 mL *asam nitrat P* dan 0,5 mL *asam sulfat P*. Lanjutkan pemanasan dengan nyala api kecil hingga sisa berwarna abu-abu, kemudian pijarkan dengan suhu tinggi, biarkan dingin hingga suhu ruang.

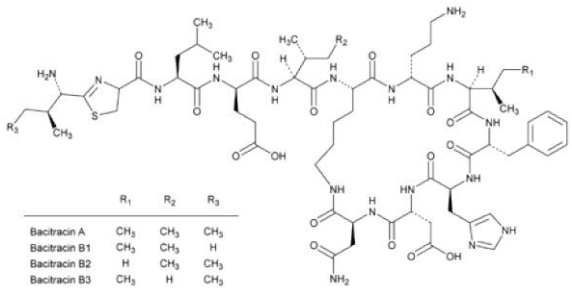
Catatan 1 Jika sampel mengandung silikat seperti bentonit, lanjutkan penetapan sebagai berikut: Tambahkan10 mL air dan 1 mL *asam sulfat P* pada sisa di dalam krus, campur, tambahkan 10 mL *asam fluorida P*. Panaskan hati-hati di atas nyala api kecil hingga timbul asap belerang trioksida. Tambahkan lagi 5 mL *asam fluorida P*, panaskan dengan nyala api kecil hingga timbul asap tebal, kemudian lanjutkan pemanasan hingga asam sulfat menguap sempurna, biarkan dingin.

Catatan 2 Jika sampel mengandung silikat, lakukan penetapan tanpa penambahan asam fluorida P dan asam sulfat P.

Pada residu dalam krus platina, baik yang diperlakukan dengan *asam sulfat P* dan *asam fluorida P* atau tidak, tambahkan 10 g *natrium karbonat anhidrat P*, lebur di atas suhu tinggi hingga diperoleh leburan jernih, lanjutkan pemanasan selama 30 menit. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Barium Sulfat*, mulai dari ”Dinginkan, letakkan krus dalam gelas piala 400 mL”.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BASITRASIN
Bacitracin



Basitrasin [1405-87-4]

Basitrasin adalah campuran polipeptida yang dihasilkan dari pertumbuhan organisme kelompok *Licheniformis* dari *Bacillus subtilis* (Familia *Bacillaceae*). Komponen utama terdiri dari basitrasin A, basitrasin B1, basitrasin B2 dan basitrasin B3. Potensi tidak kurang dari 65 unit per mg, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih hingga kekuningan; tidak berbau atau berbau lemah; higroskopis; larutan terurai dengan cepat pada suhu ruang; mengendap dan tidak aktif oleh garam dari beberapa logam berat.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol, larut dalam metanol dan larut dalam asam asetat glasial; larutan dalam pelarut organik biasanya menunjukkan sisa yang tidak larut; tidak larut dalam aseton, tidak larut dalam kloroform dan tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Basitrasin zink BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik*, *penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur untuk Basitrasin, Neomisin, dan Polimiksin B* dalam *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis <281>*: memenuhi syarat.

B. Memenuhi persyaratan prosedur uji *Komposisi.*

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10.000 unit per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Komposisi Basitrasin A tidak kurang dari 40,0% total respons; basitrasin aktif (basitrasin A, B1, B2, B3) tidak kurang dari 70% total respons; jumlah semua respons puncak yang tereluasi sebelum puncak basitrasin B1 tidak lebih dari 20,0% dan basitrasin F tidak lebih dari 5,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat monobasa Timbang lebih kurang 27,2 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Dapar Larutkan lebih kurang 34,8 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *Larutan kalium fosfat monobasa*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*Dapar*-*asetonitril P* (26:15:5:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Basitrasin Zink BPFI*, larutkan dalam air, tambahkan *asam hidroklorida encer LP* lebih kurang 2% dari volume akhir dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan ambang pelaporan Encerkan secara kuantitatif *Larutan kesesuaian sistem* dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan dinatrium edetat Buat larutan *dinatrium edetat P* dengan kadar 40 mg per mL. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* encer.

Larutan identifikasi puncak Timbang saksama sejumlah *Basitrasin Zink BPFI*, larutkan dalam *Larutan dinatrium edetat* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. Panaskan di atas tangas air mendidih selama 30 menit. Diamkan hingga suhu ruang.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor panjang gelombang bervariasi dan kolom "*end-capped"* 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Atur panjang gelombang detektor pada 300 nm. Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 100 µL) *Larutan identifikasi puncak,* untuk identifikasi letak puncak basitrasin F yang merupakan cemaran. Gunakan waktu retensi relatif yang tertera pada *Tabel*. Ubah panjang gelombang pada 254 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam

kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* lakukan identifikasi puncak komponen aktif basitrasin (basitrasin A, basitrasin B1, basitrasin B2 dan basitrasin B3), puncak senyawa peptida yang tereluasi awal dan basitrasin F, menggunakan waktu retensi relatif pada *Tabel*. Hitung perbandingan puncak terhadap lembah dengan rumus:

$$\left(\frac{H_P}{H_L}\right)$$

H_P adalah tinggi dari garis dasar ke puncak basitrasin B1dan H_L adalah tinggi dari garis dasar ke titik terendah dari kromatogram yang memisahkan puncak basitrasin B1 dan basitrasin B2. Perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 1,2.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Fase gerak, Larutan uji* dan *Larutan ambang pelaporan* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama lebih kurang tiga kali waktu retensi basitrasin A, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak dari *Larutan uji*. Lakukan identifikasi puncak berdasarkan waktu retensi relatif seperti pada *Tabel*. *[Catatan Abaikan respons puncak pada Larutan uji yang lebih kecil dari respons puncak basitrasin A dari Larutan ambang pelaporan; dan abaikan puncak yang terdapat pada Fase gerak].*

Tabel

Nama Komponen	Waktu Retensi Relatif (perkiraan)
Basitrasin C1	0,5
Basitrasin C2	0,6
Basitrasin C3	0,6
Basitrasin B1	0,7
Basitrasin B2	0,7
Basitrasin B3	0,8
Basitrasin A	1,0
Basitrasin F	2,4

Hitung persentase basitrasin A dengan rumus:

$$\left(\frac{r_A}{r_T}\right)\times 100$$

r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*; r_A adalah respons puncak basitrasin A.
Hitung persentase basitrasin aktif (basitrasin A, basitrasin B1, basitrasin B2 dan basitrasin B3) dengan rumus:

$$\left(\frac{r_A + r_{B1} + r_{B2} + r_{B3}}{r_T}\right)100$$

r_A, r_{B1}, r_{B2} dan r_{B3} berturut-turut adalah respons puncak basitrasin A, B1, B2 dan B3 dari *Larutan uji*.
Hitung persentase semua puncak yang tereluasi sebelum puncak basitrasin B1 dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{preB1}}{r_T}\right)100$$

r_{preB1} adalah jumlah semua respons puncak yang tereluasi sebelum puncak basitrasin B1 dari *Larutan uji*.
Hitung persentase basitrasin F dengan rumus:

$$\left(\frac{r_F}{r_A}\right)100$$

r_F dan r_A berturut-turut adalah respons puncak basitrasin F dan basitrasin A dari *Larutan uji*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera basitrasin steril, memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Basitrasin untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera basitrasin harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Basitrasin untuk Injeksi*.

Penetapan potensi lakukan penetapan seperti tertera pada penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk.

Penandaan Jika untuk pembuatan sediaan non steril, pada etiket tercantum tidak steril dan potensinya tidak dapat dijamin lebih dari 60 hari setelah wadah dibuka dan nyatakan jumlah unit basitrasin per mg. Jika digunakan untuk pembuatan injeksi atau sediaan steril lain, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

BASITRASIN ZINK
Bacitracin Zinc

Kompleks basitrasinzink [1405-89-6]

Basitrasin Zink adalah kompleks basitrasin zink, dengan komponen utama terdiri dari basitrasin A, B1, B2 dan B3. Potensi tidak kurang dari 65 unit basitrasin per mg, mengandung tidak kurang dari 4,0% dan tidak lebih dari 6,0% Zn, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih hingga cokelat muda; tidak berbau atau berbau lemah; higroskopis.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Basitrasin Zink BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat yang sejuk.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-isopropil alkohol P-metilen klorida P-amonium hidroksida P*-air (4:2:2:2:1,5).

Larutan baku Timbang sejumlah *Basitrasin zink BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 500 unit basitrasin FI per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 500 unit basitrasin FI per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 105º selama lebih kurang 10 menit, semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* 0,2% dalam *butil alkohol P.* Panaskan lempeng pada suhu lebih kurang 105° selama lebih kurang 5 menit: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Memenuhi syarat uji *Komposisi*.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan jenuh yang mengandung lebih kurang 100 mg per mL.

Susut pengeringan <1112> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji, kecuali menggunakan *Cairan A* untuk tiap liter ditambahkan 20 g *dinatrium edetat P*; jika pada etiket dinyatakan steril.

Komposisi Basitrasin A, basitrasin aktif (basitrasin A, B1, B2, B3), senyawa peptida yang tereluasi sebelum basitrasin B1 dan untuk basitrasin F berturut-turut tidak lebih dari 40,0%; 70,0%; 20,0% dan 6,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat monobasa Timbang lebih kurang 27,2 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Dapar Larutkan lebih kurang 34,8 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan larutan *kalium fosfat monobasa P* 27,2 g per liter.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*Dapar*-*asetonitril P* (26:15:5:2), campur dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 40 g *natrium edetat P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* encer.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Basitrasin zink BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan ambang pelaporan Encerkan secara kuantitatif sejumlah *Larutan kesesuaian sistem* dengan air hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan identifikasi puncak Timbang saksama sejumlah *Basitrasin zink BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. Panaskan diatas tangas uap yang mendidih selama 30 menit. Diamkan hingga suhu ruang.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor panjang gelombang bervariasi dan kolom "*end-capped"*4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Atur panjang gelombang detektor pada 300 nm. Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 100 µL) *Larutan identifikasi puncak,* untuk identifikasi letak puncak basitrasin F yang merupakan cemaran. Gunakan waktu retensi relatif yang tertera pada *Tabel*. Atur panjang gelombang pada 254 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* lakukan identifikasi puncak komponen aktif basitrasin (basitrasin A, B1, B2 dan B3); puncak senyawa peptida yang tereluasi awal dan cemaran basitrasin F menggunakan waktu retensi relatif yang tertera pada *Tabel*. Hitung perbandingan puncak terhadap lembah dengan rumus:

$$\left(\frac{H_P}{H_L}\right)$$

H_P adalah tinggi dari garis dasar ke puncak basitrasin B1 dan H_L adalah tinggi dari garis dasar ke titik terendah dari kromatogram yang merupakan titik awal puncak basitrasin B2. Perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 1,2.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Pengencer,*

Larutan uji dan *Larutan ambang pelaporan* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama tiga kali waktu retensi basitrasin A. Rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak *Larutan uji.* Lakukan identifikasi puncak berdasarkan waktu retensi relatif seperti pada *Tabel*. *[Catatan Abaikan respons puncak pada Larutan uji yang lebih kecil dari respons puncak basitrasin A dari Larutan ambang; dan abaikan puncak yang terdapat pada Fase gerak].*
Hitung persentase basitrasin A dengan rumus:

$$\left(\frac{r_A}{r_T}\right)100$$

r_A adalah respons puncak basitrasin A; r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*.
Hitung persentase basitrasin aktif (basitrasin A, B1, B2 dan B3) dengan rumus:

$$\left(\frac{r_A + r_{B1} + r_{B2} + r_{B3}}{r_T}\right)100$$

r_A,r_{B1},r_{B2} dan r_{B3} berturut-turut adalah respons puncak basitrasin A, B1, B2 dan B3 dari *Larutan uji*.
Hitung persentase semua puncak yang tereluasi sebelum puncak basitrasin B1 dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{preB1}}{r_T}\right)100$$

r_{preB1} adalah jumlah semua respons puncak yang tereluasi sebelum puncak basitrasin B1 dari *Larutan uji*.
Hitung persentase basitrasin F dengan rumus:

$$\left(\frac{r_F}{r_A}\right)100$$

r_F dan r_A berturut-turut adalah respons puncak basitrasin F dan A dari *Larutan uji.*

Tabel

Nama Komponen	Waktu Retensi Relatif
Basitrasin C1	0,5
Basitrasin C2	0,6
Basitrasin C3	0,6
Basitrasin B1	0,7
Basitrasin B2	0,7
Basitrasin B3	0,8
Basitrasin A	1,0
Basitrasin F	2,4

Kandungan zink *[Catatan Larutan baku dan Larutan uji diencerkan secara kuantitatif dengan asam hidroklorida 0,001 N, jika perlu buat kadar larutan hingga diperoleh kurva linier. Lakukan penetapan secara Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191> sesuai dengan batas kerja alat.]*

Larutan baku Timbang saksama 3,11 g *zink oksida* masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 80 mL *asam hidroklorida 1 N*, hangatkan hingga larut, dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung 10 mg zink per mL. Buat satu seri pengeceran *Larutan baku* dalam *asam hidroklorida 0,001 N* hingga kadar 0,5; 1,5 dan 2,5 µg zink per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat uji, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam *asam hidroklorida 0,01 N* dan encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 200-mL dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,001 N* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 213,8 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi lampu tabung katode dan nyala udara *asetilena P*, gunakan *asam hidroklorida 0,001 N* sebagai blangko. Buat kurva serapan larutan baku terhadap kadar zink dalam µg per mL, tarik garis lurus yang paling baik melalui ketiga titik larutan baku tersebut. Dari kurva yang diperoleh tentukan kadar zink dalam *Larutan uji*. Hitung jumlah zink dalam persen, dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{W}\right)$$

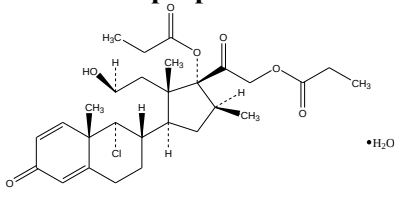
C adalah kadar zink dalam µg per mL *Larutan uji*; W adalah bobot zat uji dalam mg.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi*<131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk.

Penandaan Cantumkan keterangan yang menunjukkan hanya digunakan untuk obat nonparenteral. Jika dikemas untuk pemakaian resep, tidak steril dan potensi tidak dijamin lebih dari 60 hari setelah dibuka, cantumkan jumlah basitrasin dalam unit per mg. Jika digunakan untuk sediaan steril, pada etiket dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk penggunaan sediaan steril.

BEKLOMETASON DIPROPIONAT
Beclomethasone Dipropionate



9-Kloro-11β,17,21-trihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17,21-dipropionat [5534-09-8]
$C_{28}H_{37}ClO_7$ BM 521,04
$C_{28}H_{37}ClO_7.H_2O$ BM 539,07

Beklometason Dipropionat berbentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%,$C_{28}H_{37}ClO_7$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam kloroform; mudah larut dalam aseton dan mudah larut dalam etanol.

Baku pembanding *Beklometason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.*Testosteron Propionat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Beklometason Dipropionat BPFI.*

Rotasi jenis <1081> Antara +88° dan +94°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Bentuk anhidrat, tidak lebih dari 0,5%. Bentuk monohidrat, antara 2,8% dan 3,8%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Testosteron Propionat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Beklometason Dipropionat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan*metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,4 mg per mL. Masukkan 4,0 mL larutan ini ke dalam vial yang sesuai dan tambahkan 4,0 mL *Larutan baku internal* hingga kadar beklometason dipropionat 0,7 mg per mL dan kadar testosteron propionat 0,6 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan 4,0 mL larutan ini ke dalam vial yang sesuai dan tambahkan 4,0 mL *Larutan baku internal.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dan pompa yang dapat dijalankan pada tekanan kolom hingga 3500 psi. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: atur jumlah contoh yang disuntikkan dan parameter lainnya hingga puncak baku internal yang diperoleh lebih kurang 0,6 - 0,9 dari skala penuh. Waktu retensi beklometason dipropionat lebih kurang 6 menit dan testosteron propionat lebih kurang 10 menit; simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 5 dan 25 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mgbeklometason dipropionat, $C_{28}H_{37}ClO_7$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100\,C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Beklometason Dipropionat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak beklometason dipropionat terhadap testosteron propionat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BELERANG ENDAP
Precipitated Sulfur

Sulfur [7704-34-9]
S BA 32,06

Belerang Endap mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5%, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk amorf atau serbuk hablur renik; sangat halus; warna kuning pucat; tidak berbau dan tidak berasa.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat mudah larut dalam karbon disulfida; sukar larut dalam minyak zaitun; praktis tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Terbakar diudara membentuk belerang dioksida, berbau khas.

Keasamaan-kebasaan Kocok kuat-kuat 2,0 g zat dengan 10 mL air, saring; filtrat bereaksi netral terhadap *lakmus P*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5 %.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,3%.

Bentuk belerang lain Kocok 1,0 g zat dengan 5 mL *karbon disulfida P*: larut dengan cepat, kecuali sejumlah kecil zat yang biasanya tidak larut.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, lakukan penetapan seperti tertera pada *Pembakaran dengan Labu Oksigen* <501> menggunakan labu 1000 mL dan campuran 10 mL air dan 5,0 mL *hidrogen peroksida LP* sebagai cairan penjerap. Jika pembakaran telah sempurna tambahkan air ke dalam labu, longgarkan sumbat. Bilas sumbat, pemegang zat dan dinding labu dengan air kemudian buka sumbat. Panaskan labu hingga mendidih selama lebih kurang 2 menit. Dinginkan hingga suhu ruang kemudian titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* menggunakan indikator *Fenolftalein LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 1,603 mg S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BENTONIT
Bentonite

Bentonit [1302-78-9]

Bentonit adalah koloidal alam dari aluminium silikat terhidrasi.

Pemerian Serbuk sangat halus bebas dari butiran kasar, warna kekuningan pucat sampai krem atau keabu-abuan; tidak berbau; rasa agak seperti tanah; higroskopis.

Kelarutan Tidak larut dalam air, tetapi mengembang sampai hampir dua belas kali volume jika ditambah air; tidak larut dan tidak mengembang dalam pelarut organik.

Identifikasi Tambahkan sedikit demi sedikit 2 g serbuk ke dalam 100 mL air sambil dikocok kuat. Biarkan selama 12 jam agar terhidrasi sempurna. Masukkan 2 mL campuran yang diperoleh di atas kaca objek yang sesuai, biarkan mengering pada suhu ruang sampai terbentuk selaput. Letakkan kaca objek di atas etilen glikol dengan permukaan bebas di dalam desikator vakum. Vakumkan desikator dan tutup kran sehingga desikator jenuh etilen glikol. Biarkan selama 12 jam, catat pola difraksi sinar-X seperti tertera pada *Difraksi Sinar-X*<811> dan hitung harga *d*: puncak terbesar sesuai dengan harga *d* antara 15,0 - 17,2 satuan Angstrom. Siapkan secara acakserbuk bentonit, catat pola difraksi sinar-X dan tetapkan harga *d* pada rentang antara 1,48 dan 1,54 satuan Angstrom: puncak terletak antara 1,492 dan 1,504 satuan Angstrom.

Batas mikroba <51> Tidak mengandung *Escherichiacoli*.

pH <1071> Antara 9,5 dan 10,5; lakukan penetapan dengan mendispersikan 4,0 g zat dalam 200 mL air sambil dikocok kuat untuk memudahkan pembasahan.

Susut pengeringan <1121> Antara 5,0% dan 8,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Arsen <321> Tidak lebih dari 5 bpj.

Larutan uji Masukkan 8,0 g zat ke dalam gelas piala 250 mL yang mengandung 100 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 25), campur dengan kaca arloji dan didihkan dengan hati-hati selama 15 menit, dengan sekali diaduk, untuk mencegah terbentuknya busa yang berlebihan. Saring beningan panas melalui kertas saring aliran cepat ke dalam labu tentukur 200-mL, bilas empat kali, tiap kali dengan 25 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 25) panas, kumpulkan bilasan ke dalam labu tentukur. Dinginkan kumpulan filtrat hingga suhu ruang, tambahkan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 25) sampai tanda.

Prosedur Gunakan 25 mL alikot *Larutan uji*. Serapan yang disebabkan oleh setiap warna merah dari *Larutan uji* tidak lebih dari serapan yang dihasilkan oleh 5,0 mL Larutan baku (5 µg As) yang diperlakukan dengan pereaksi dan cara yang sama.

Timbal <401> Tidak lebih dari 40 bpj.

[Catatan Jika perlu Larutan baku dan Larutan uji dapat dimodifikasi untuk memperoleh larutan dengan kadar yang sesuai dengan linearitas dan rentang kerja alat.]

Larutan baku Pada saat digunakan, encerkan 3,0 mL *Larutan persediaan timbal(II) nitrat* seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371> dengan air hingga 100 mL. Tiap mL *Larutan baku* mengandung setara dengan 3 µg timbal.

Larutan uji Masukkan 3,75 g zat ke dalam gelas piala 250 mL yang mengandung 100 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 25), aduk, tutup dengan kaca

arloji dan didihkan selama 15 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, saring melalui kertas saring aliran cepat ke dalam gelas piala 400 mL. Bilas penyaring empat kali, tiap kali dengan 25 mL air panas, kumpulkan ekstrak dengan pendidihan perlahan-lahan hingga mendekati 20 mL. Jika timbul endapan, tambahkan 2 - 3 tetes *asam nitrat P*, panaskan hingga mendidih dan dinginkan hingga suhu ruang. Saring ekstrak pekat melalui kertas saring aliran cepat ke dalam labu tentukur 50-mL. Masukkan sisa isi dari gelas piala ke dalam labu tentukur melalui kertas saring dengan bantuan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 284 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu timbal tabung katode deuterium dengan koreksi latar belakang dan pembakar bercelah tunggal menggunakan nyala pengoksidasi udara dan asetilena. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku.*

Pembentukan gel Campur 6 g zat dengan 300 mg *magnesium oksida P*. Masukkan campuran ini sedikit demi sedikit ke dalam 200 mL air di dalam blender dengan kapasitas 500 mL. Campur selama 5 menit pada kecepatan tinggi, pindahkan 100 mL campuran ke dalam gelas ukur 100 mL dan biarkan tanpa diganggu selama 24 jam: tidak lebih dari 2 mL beningan timbul pada permukaan.

Daya mengembang Ke dalam 100 mL air di dalam gelas ukur bersumbat dengan kapasitas 100 mL, tambahkan 2 g zat sedikit demi sedikit ke permukaan air dan biarkan tiap bagian mengendap sebelum penambahan berikutnya. Massa pada dasar perlahanlahan mengembang hingga pada akhir periode 2 jam, volume tidak kurang dari 24 mL.

Derajat halus serbuk Taburkan 2 g zat di atas 20 mL air di dalam lumpang. Biarkan mengembang, dispersikan dengan alu dan encerkan dengan air hingga 100 mL. Tuang suspensi melalui pengayak baku *nomor 200* dan bilas pengayak dengan air. Tidak ada butiran kasar yang jatuh pada saat jari-jari digosokkan pada kawat pengayak.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BENZALKONIUM KLORIDA
Benzalkonium Chloride

Alkilbenzildimetilamonium klorida [8001-54-5]

Benzalkonium Klorida adalah campuran alkilbenzildimetilamonium klorida dengan rumus umum:

$$[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]C1$$

R adalah campuran alkil, termasuk semua atau beberapa gugus dimulai dengan n-C_8H_{17} sampai ke homolog lebih tinggi, dengan bagian utama n-$C_{12}H_{25}$, n-$C_{14}H_{29}$ dan n-$C_{16}H_{33}$. Pada zat anhidrat, kadar homolog n-$C_{12}H_{25}$ tidak kurang dari 40,0% dan kadar dari homolog n-$C_{14}H_{29}$ tidak kurang dari 20,0%, dari kandungan total alkilbenzildimetilamonium klorida. Jumlah komponen homolog n-$C_{12}H_{25}$, n-$C_{14}H_{29}$ tidak kurang dari 70,0%, dari kandungan total alkilbenzildimetilamonium klorida. Kandungan total alkilbenzildimetilamonium klorida sisa pemijaran, tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]C1$, bobot molekul rata-rata 360.

Pemerian Gel kental atau potongan seperti gelatin, putih atau kekuningan. Biasanya berbau aromatik lemah. Larutan dalam air berasa pahit, jika dikocok sangat berbusa dan biasanya sedikit alkali.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam etanol; bentuk anhidrat mudah larut dalam benzen dan agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Benzalkonium klorida BPFI*; setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Pada larutan zat (1 dalam 100) tambahkan *asam nitrat 2 N* atau *raksa(II) klorida LP*: terbentuk endapan putih yang larut dalam *etanol P*.

B. Larutkan lebih kurang 200 mg zat dalam 1 mL *asam sulfat P*, tambahkan 100 mg *natrium nitrat P*, panaskan di atas tangas air hingga 10 mL, tambahkan 500 mg *serbuk zink P* dan hangatkan di atas tangas uap selama 5 menit. Pada 2 mL beningan tambahkan 1 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 20), dinginkan dalam air es, kemudian tambahkan 3 mL larutan *2-naftol P* dalam 10 mL *amonium hidroksida 6 N*: terjadi warna merah jingga.

C. Larutan dalam campuran air dan *etanol P* volume sama, menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 15,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,0%.

Zat tidak larut dalam air Larutan zat (1 dalam 10) tidak menunjukkan kekeruhan dan zat tak larut.

Amina asing Pada 5 mL larutan zat (1 dalam 50) tambahkan 3 mL *natrium hidroksida 1 N*: tidak terbentuk endapan. Panaskan hingga mendidih: tidak terbentuk uap amina.

Perbandingan komponen alkil

Fase gerak Buat campuran *natrium asetat 0,1 M* dengan *asam asetat glasial P*, atur pH hingga 5,0.

Campur 55 bagian larutan ini dengan 45 bagian *asetanol nitril P*, saring dan awaudarakan. Kadar asetonitril bervariasi antara 40 - 60 bagian hingga memenuhi *Kesesuaian sistem*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Benzalkonium Klorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan dalam labu tertukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukurrespons puncak seperti tertera pada *Prosedur;* jumlah lempeng teoritis puncak C_{12} tidak kurang dari 1000, resolusi antara puncak C_{12} dan C_{14} tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk puncak C_{12}.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Puncak-puncak homolog dapat diketahui dengan membandingkan waktu retensi. Hitung persentase amonium kuarterner homolog dengan rumus:

$$100\left(\frac{A}{B}\right)$$

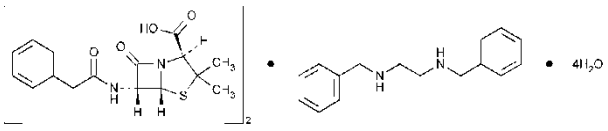
A adalah hasil perkalian luas homolog C_{10},C_{12},C_{14} dan C_{16} berturut-turut adalah 312, 340, 368 dan 396.

Penetapan kadar alkibenzildimetilamonium klorida total Timbang saksama setara dengan lebih kurang 500 mg benzalkonium klorida anhidrat dan masukkan dengan bantuan 35 mL air ke dalam corong pisah 250 mL bersumbat kaca yang berisi 25 mL *kloroform P*. Tambahkan 10,0 mL larutan *kalium iodida P* (1 dalam 20) yang dibuat segar, kocok dan biarkan memisah, buang lapisan kloroform. Bilas lapisan air 3 kali, tiap kali dengan 10 mL *kloroform P* dan buang lapisan kloroform. Masukkan lapisan air ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL bersumbat kaca dan bilas corong pisah 3 kali, tiap kali dengan 5 mL air. Tambahkan 40 mL *asam hidroklorida P* dingin ke dalam labu, campur dan titrasi dengan *kalium iodat 0,05 M LV* hingga larutan berwarna cokelat muda. Tambahkan 5 mL *kloroform P* ke dalam labu dan kocok kuat. Lanjutkan titrasi tetes demi tetes, kocok tiap kali penambahan hingga lapisan kloroform menjadi tidak berwarna dan lapisan air menjadi kuning terang. Lakukan penetapan blangko, menggunakan 20 mL air. Perbedaan antara dua titrasi menyatakan jumlah kalium iodat yang setara bobot benzalkonium klorida yang digunakan.

Tiap mL kalium iodat 0,05 M
setara dengan 36,0 mg benzalkonium klorida

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BENZATIN BENZILPENISILIN
Benzatin Penisilin G
Penicillin G Benzathine



Asam (2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-okso-6-(2-fenilasetamido)-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat senyawa dengan N,N'-dibenziletilendiamina (2:1), tetrahidrat [41372-02-5]
$(C_{16}H_{18}N_2O_4S)_2.C_{16}H_{20}N_2.4H_2O$ BM 981,18
Anhidrat [1538-09-6] BM 909,15

Benzatin Benzilpenisilin mempunyai potensi tidak kurang dari 1090 unit benzilpenisilin dan tidak lebih dari 1272 unit benzilpenisilin per mg.

Pemerian Serbuk hablur putih; tidak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Kalium Benzilpenisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. *Benzatin Benzilpenisilin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 0,05% dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Benzatin Benzilpenisilin BPFI;* daya serap pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm antara 85,0% dan 110,0% dari *Benzatin Benzilpenisilin BPFI.*

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,01 unit Endotoksin FI per 100 unit Benzilpenisilin.

Sterilitas <71> Jika pada etiket tertera benzatin benzilpenisilin steril, harus memenuhi syarat jika diuji dengan cara *Inokulasi Langsung ke dalam Media* seperti tertera pada *Uji sterilitas sediaan* kecuali menggunakan *Media Cair Tioglikolat* dan *Soybean-Casein Digest Medium* yang mengandung *Larutan Polisorbat 80 P* (1 dalam 200) dan jumlah enzim penisilinase steril yang cukup untuk inaktivasi zat dalam setiap tabung dan kocok tabung sekali sehari.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg zat dalam 50 mL *etanol mutlak P* dan tambahkan 50 mL air.

Air <1031> *Metode I* Antara 5,0% dan 8,0%.

Benzatin anhidrat Antara 24,0% dan 27,0%, dihitung terhadap zat; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, tambahkan 30 mL larutan jenuh *natrium klorida P* dan 10 mL *natrium hidroksida 5 N,* ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 50 mL *eter P*. Bilas kumpulan ekstrak eter 3 kali, tiap kali dengan 10 mL air. Ekstraksi kumpulan air bilasan dengan 25 mL *eter P* dan tambahkan ke dalam ekstrak eter yang telah dibilas dengan air. Uapkan kumpulan ekstrak eter hingga volume lebih kurang 5 mL, tambahkan 2 mL *etanol mutlak P* dan uapkan hingga kering. Larutkan residu dalam 50 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 mL indikator *p-naftolbenzein LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga berwarna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 12,02 mg benzatin ($C_{16}H_{20}N_2$)

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

Dapar fosfat Timbang 6,8 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 900 mL air. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air hingga 1000 mL, campur.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (4:1), saring melalui membran penyaring dengan porositas 5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Kalium Penisilin G BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 10 mL *asetonitril P* dan 5 mL *metanol P* dan goyang hingga larut. Segera encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan dalam *Fase gerak* yang mengandung 1 mg kalium penisilin V per mL. Buat larutan volume sama larutan ini dan *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 53 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 10 mL *asetonitril P* dan 5 mL *metanol P* dan goyang hingga larut. Segera encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif penisilin G dan penisilin V berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak penisilin G dan penisilin V tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 600 lempeng teoritis. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung potensi unit Penisilin G dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{CP}{W}\right)50$$

C adalah kadar *Kalium Penisilin G BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Kalium Penisilin G BPFI* yang dinyatakan dalam unit Penisilin G per mg; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak penisilin G dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika benzatin benzilpenisilin ditujukan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus tertera steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

SUSPENSI BENZATIN BENZILPENISILIN UNTUK INJEKSI
Injeksi Suspensi Benzatin Penisilin G
Penicillin G Benzathine Injectable Suspension

Suspensi Benzatin Benzilpenisilin untuk Injeksi adalah suspensi steril benzatin benzilpenisilin dalam *Air untuk injeksi* dengan satu atau lebih bahan pendapar, pendipersi, pengawet dan pensuspensi yang sesuai. Mengandung penisilin tidak kurang dari 90,0%

dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku Pembanding *Kalium Benzilpenisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. *Benzatin Benzilpenisilin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

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

Fase gerak Campuran *metanol P-asetonitril P-amonium hidroksida P* (70:30:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Benzatin Benzilpenisilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL.

Larutan uji Encerkan sejumlah zat dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan dengan kadar 3000 unit benzilpenisilin per mL.

Penampak bercak Larutkan 20 g *asam tartrat P* dan 1,7 g *bismut subnitrat P* dalam 80 mL air. Tambahkan 2,5 mL larutan ini; 2,5 mL larutan *kalium iodida P* (4 dalam 10) dan 10 g *asam tartrat P* ke dalam 50 mL air.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*; harga R_f dari bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,01 unit Endotoksin FI per 100 unit benzatin benzilpenisilin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan seperti tertera pada *Inokulasi langsung media kultur* dalam *Uji sterilitas sediaan*, kecuali gunakan *Media cair tioglikolat* dan *Soybean-casein digest medium* yang mengandung larutan *polisorbat 80 P* (1 dalam 200) dan penisilinase steril yang cukup untuk menginaktivasi benzilpenisilin pada setiap labu. Goyang labu setiap hari satu kali.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Lakukan penetapan dengan cara seperti tertera pada *Penetapan kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>, menggunakan *Kalium Benzilpenisilin BPFI*.

Larutan uji Dengan bantuan jarum hipodermik dan siring, ambil saksama sejumlah suspensi injeksi setara dengan lebih kurang 300.000 unit benzatin benzilpenisilin. Encerkan secara kuantitatif dengan *natrium hidroksida 1,0 N* hingga diperoleh kadar lebih kurang 2000 unit benzatin benzilpenisilin per mL. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 125 mL.

Larutan blangko Dengan bantuan jarum hipodermik dan siring, ambil saksama sejumlah suspensi injeksi setara dengan lebih kurang 300.000 unit benzatin benzilpenisilin. Encerkan secara kuantitatif dengan *Dapar No 1* hingga diperoleh kadar lebih kurang 2000 unit benzatin benzilpenisilin per mL. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 125 mL.

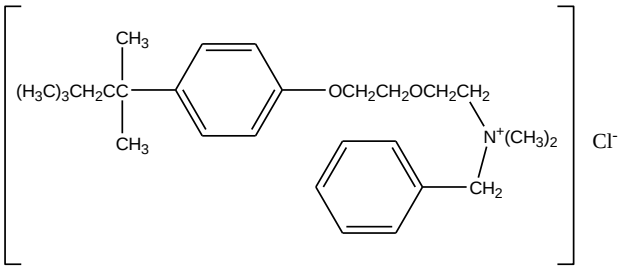
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan Kadar Antibiotik Secara Iodometri* <521>, kecuali pada pelaksanaan *Aktivasi dan titrasi* hilangkan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N* pada *Larutan uji*, dan pada saat melakukan *Penetapan blangko* gunakan *Larutan blangko* sebagai pengganti *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam unit per mL benzilpenisilin dalam suspensi untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{2D}\right)(F)(B-I)$$

L adalah unit per mL benzilpenisilin seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar benzilpenisilin dalam unit per mL *Larutan uji*; *F* adalah faktor pengenceran; *B* adalah volume dalam mL *natrium tiosulfat 0,01 N* yang digunakan dalam penetapan blangko dan *I* adalah volume dalam mL *natrium tiosulfat 0,01 N* yang digunakan dalam *Inaktivasi dan titrasi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau wadah dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II, dalam lemari pendingin.

BENZETONIUM KLORIDA
Benzethonium Chloride



Benzildimetil[2-[2-[p-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoksi]etoksi]etil]amonium klorida
[121-54-0]
$C_{27}H_{42}ClNO_2$ BM 448,09

Benzetonium Klorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%,$C_{27}H_{42}ClNO_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur putih; bau lemah; larutan (1 dalam 100) bereaksi agak basa terhadap *lakmus P*.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Benzetonium Klorida BPFI*.

Identifikasi

A. Pada 1 mL larutan zat (1 dalam 100) tambahkan 2 mL *etanol P*; 0,5 mL *asam nitrat 2 N* dan 1 mL *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih, yang tidak larut dalam *asam nitrat 2 N*, tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Benzetonium Klorida BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 158° dan 163°; lakukan penetapan menggunakan zat kering.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa amonium Pada 5 mL larutan zat (1 dalam 50) tambahkan 3 mL *natrium hidroksida 1 N*, panaskan sampai mendidih: tidak tercium bau amoniak.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 75 mL air dalam labu bersumbat kaca 250 mL, tambahkan 0,4 mL larutan *biru bromofenol P* (1 dalam 2000), 10 mL *kloroform P* dan 1,0 mL *natrium hidroksida1 N*. Titrasi dengan *natrium tetrafenilboron 0,02 M LV* hingga warna biru hilang dari lapisan kloroform. Mendekati titik akhir lanjutkan titrasi tetes demi tetes, kocok kuat tiap kali penambahan titran.

Tiap mL natrium tetrafenilboron 0,02 M setara dengan8,962 mg $C_{27}H_{42}ClNO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

BENZIL ALKOHOL
Benzyl Alcohol

Benzil alkohol [100-51-6]
C_7H_8O BM 108,14

Benzil Alkohol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% C_7H_8O.

Pemerian Cairan tidak berwarna; bau aromatik lemah; rasa membakar tajam. Mendidih pada suhu 206º tanpa peruraian. Netral terhadap lakmus.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol 50%; bercampur dengan etanol, dengan eter dan dengan kloroform.

Identifikasi Tambahkan 2 atau 3 tetes zat ke dalam 5 mL larutan *kalium permanganat P* (1 dalam 20) dan asamkan dengan *asam sulfat 2 N*; tercium bau benzaldehida.

Bobot jenis <981> Antara 1,042 dan 1,047.

Indeks bias <1001> Antara 1,539 dan 1,541; lakukan penetapan pada suhu 20º.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: uapkan 25 mL dalam krus yang sesuai dan pijarkan hingga bobot tetap.

Keasaman Netralkan 50 mL *etanol P* yang mengandung 1 mL *Fenolftalein LP* dengan *natrium hidroksida 0,1 N*. Larutkan 10 mL zat dalam 10 mL *etanol P* yang telah dinetralkan dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N*; tidak lebih dari 1,0 mL.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1 mg zat; lakukan penetapan sebagai berikut: uapkan 2,0 g zat sampai kering di atas tangas air dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam. Dinginkan dalam desikator dan timbang.

Senyawa terhalogenisasidan halida Tidak lebih dari 0,03% sebagai Cl. *[Catatan Semua alat kaca yang digunakan pada prosedur ini harus bebas klorida dengan merendam semalam dalam campuran air dan asam nitrat (1:1), bilas dengan air dan simpan dalam keadaan penuh air]*.

Larutan baku Timbang saksama *natrium klorida P*, larutkan dalam dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap hingga kadar 0,0132 mg per mL.

Larutan uji Larutkan 6,7 g zat dalam 50 mL *etanol P*, encerkan dengan air hingga 100,0 mL. Pada 10,0 mL larutan ini tambahkan 7,5 mL *natrium hidroksida 2 N* dan 0,125 g *nikel aluminium katalis P* dan panaskan campuran dalam labu Erlenmeyer di atas tangas air selama 10 menit. Biarkan dingin hingga

suhu ruang, saring, kumpulkan filtrat dalam labu tentukur 25- mL. Bilas tiga kali, tiap kali dengan 2 mL *etanol P*, encerkan kumpulan filtrat dan bilasan dengan air sampai tanda.

Larutan blangko Buat seperti tertera pada *Larutan uji*, tanpa penambahan benzil alkohol.

Larutan besi(III) amonium sulfat Kocok 30,0 g *besi(III) amonium sulfat P* dengan 40 mL *asam nitrat P*, encerkan dengan air hingga 100 mL. Sentrifus atau saring jika perlu hingga diperoleh larutan jernih.

Prosedur Pipet secara terpisah ke dalam 4 labu tentukur 25-mL masing-masing 10,0 mL *Larutan uji*; 10,0 mL *Larutan baku*; 10,0 mL *Larutan blangko* dan 10,0 mL air. Pada tiap labu tambahkan 5,0 mL *Larutan besi(III) amonium sulfat*, campur dan tambahkan tetes demi tetes sambil digoyang 2 mL *asam nitrat P* dan 5,0 mL larutan *raksa(II) tiosianat P* dalam *etanol mutlak P* (0,3 dalam 100). Kocok, encerkan isi tiap wadah dengan air sampai tanda dan biarkan larutan dalamtangas es pada suhu 20° selama 15 menit. Ukur serapan larutan yang dibuat dari *Larutan uji* terhadap larutan yang dibuat dari *Larutan blangko* dan ukur serapan larutan yang dibuat dari larutan baku terhadap larutan yang dibuat dari air masing-masing pada panjang gelombang 460 nm. Serapan *Larutan uji* tidak boleh lebih besar dari *Larutan baku*.

Benzaldehida Tidak lebih dari 0,20%. Lakukan *penetapan sebagai berikut:*

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (62:38) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan dalam *asetonitril P* yang mengandung lebih kurang 0,2 mg metilparaben per mL.

Larutan baku induk Buat larutan dalam *asetonitril P* mengandung 0,200 mg benzaldehida per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku induk* dan 5 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 2 mL zat uji dan 10 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100 mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak benzil alkohol dan metilparaben tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif dari perbandingan respons puncak pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif benzil alkohol, metilparaben dan benzaldehida berturut-turut lebih kurang 0,6; 0,7 dan 1,0. Hitung persentase benzaldehida dengan rumus:

$$0{,}1\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons benzaldehida terhadap metilparaben yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

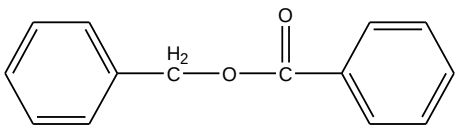
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 900 mg zat, tambahkan 15,0 mL campuran *piridina P-anhidrida asetat P* (7:1) dan refluks di atas tangas air selama 30 menit. Dinginkan, tambahkan 25 mL air, 5 tetes larutan *Fenolftalein P* dalam *piridina P* (1 dalam 100) dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV.* Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase C_7H_8O dengan rumus:

$$10{,}81N\left(\frac{V_B - V_U}{W}\right)$$

V_U dan V_B berturut-turut adalah jumlah mL *natrium hidroksida 1 N LV* yang digunakan untuk titrasi zat dan blangko; *W* adalah bobot dalam g zat yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

BENZIL BENZOAT
Benzyl Benzoate



Benzil benzoat [120-51-4]

$C_{14}H_{12}O_2$ BM 212,24

Benzil Benzoat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_{14}H_{12}O_2$.

Pemerian Cairan seperti minyak, jernih; tidak berwarna; bau sedikit aromatis; menimbulkan rasa tajam membakar lidah.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam gliserol; bercampur dengan etanol, dengan kloroform dan dengan eter.

Baku pembanding *Benzil Benzoat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, ampul yang telah dibuka disimpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Benzil Benzoat BPFI.*

Bobot jenis <981> Antara 1,116 dan 1,120.

Suhu beku <1101> Tidak lebih rendah dari 18,0°. Pembekuan dapat dipicu dengan penambahan sedikit fragmen benzil benzoat yang telah dibekukan, bila suhu telah mencapai suhu beku yang diperkirakan.

Indeks bias <1001> Antara 1,568 dan 1,570; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Aldehida Tidak lebih dari 0,05% dihitung sebagai benzaldehida; lakukan penetapan sebagai berikut: masukkan 10,0 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 125 mL yang berisi 50 mL *etanol P* dan 5 mL larutan *hidroksilamin hidroklorida P* (3,5 dalam 100) campur, diamkan selama 10 menit. Tambahkan 1 mL *biru bromfenol LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga titik akhir hijau muda. Lakukan penetapan blangko: volume *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang diperlukan tidak lebih dari 0,50 mL.

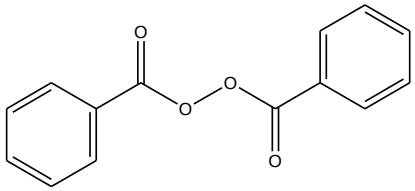
Keasaman Tambahkan 2 tetes *Fenolftalein LP* pada 25 mL *etanol P* dan tambahkan *natrium hidroksida 0,020 N* hingga terjadi warna merah muda. Kemudian tambahkan 5,0 g zat, campur. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 1,5 mL untuk terjadi warna merah muda kembali.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang dilengkapi dengan pendingin refluks, tambahkan 50,0 mL *kalium hidroksidaetanol 0,5 N LV* dan refluks selama 1 jam. Dinginkan, tambahkan *Fenolftalein LP*, titrasi dengan *asam hidroklorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titrasi residual* dalam *Titrimetri* <711>.

Tiap mL kalium hidroksidaetanol 0,5 N setara dengan 106,1 mg $C_{14}H_{12}O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, terisi penuh dan hindarkan dari panas berlebih.

BENZOIL PEROKSIDA HIDRAT
Hydrous Benzoyl Peroxide



Benzoil peroksida [94-36-0]
$C_{14}H_{10}O_4$ BM 242,23

Benzoil Peroksida Hidrat mengandung tidak kurang dari 65,0% dan tidak lebih dari 82,0%, $C_{14}H_{10}O_4$. Mengandung lebih kurang 26% air untuk mengurangi sifat mudah menyala dan kepekaan terhadap goncangan.
[Perhatian Benzoil peroksida hidrat dapat meledak pada suhu lebih dari 60° atau menyala dengan adanya reduktor. Simpan dalam wadah asli, lakukan pengurangan muatan statik].

Pemerian Serbuk granul; putih; berbau khas.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter.

Identifikasi

A. Lakukan *kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *toluena P-diklorometan P-asam asetat glasial P* (50:2:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Benzoil Peroksida Hidrat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. Larutan dibuat segar pada saat akan digunakan.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering pada suhu ruang. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada uji *Cemaran organik* dalam *Gel Benzoil Peroksida*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Benzoil Peroksida Hidrat BPFI,* larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per mL. Buat segar.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Cemaran organik Hitung persentase respons tiap puncak dalam kromatogram *Larutan uji*, seperti yang diperoleh padacara *B* dalam *Identifikasi*: jumlah respons semua puncak selain puncak utama tidak lebih dari 2,0% dan respons masing-masing puncak selain puncak utama tidak lebih dari 1,5%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat yang telah dicampur homogen, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, yang telah ditimbang saksama dan timbang kembali untuk mendapatkan bobot zat uji. Tambahkan 30 mL *asam asetat glasial P*, yang dialiri dengan karbon dioksida selama tidak kurang dari 2 menit sebelum digunakan, goyang labu perlahan-lahan hingga larut. Tambahkan 5 mL larutan *kalium iodida P* (1 dalam 2) dan campur. Diamkan selama 1 menit. Titrasi iodum bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*. Mendekati titik akhir tambahkan 1 tetes *pasta kanji-iodida LP* dan lanjutkan titrasi hingga warna biru hilang. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan12,11 mg $C_{14}H_{10}O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah asli, pada suhu ruang. *[Catatan Jangan simpan benzoil peroksida hidrat dalam wadah logam atau kaca dengan penutup yang dapat bergeser. Jangan mengembalikan zat yang tidak terpakai ke wadah asli, tetapi musnahkan dengan larutan natrium hidroksida P (1 dalam 10) hingga dengan penambahan hablur kalium iodida P tidak melepaskan iodum]*.

GEL BENZOIL PEROKSIDA
Benzoyl Peroxide Gel

Gel Benzoil Peroksida adalah benzoil peroksida dalam dasar gel yang sesuai. Mengandung benzoil peroksida, $C_{14}H_{10}O_4$,tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian gel putih; lunak; bau khas.

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

pH <1071> Antara 2,8 dan 6,6.

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

Larutan A Buat campuran *asetonitril P-asam asetat glasial P* (1000:1), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran air-*asam asetat glasial P* (1000:1), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku 1 Buat larutan *asam benzoat P* dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 500 µg per mL.

Larutan baku 2 Buat larutan *etil benzoat P* dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan baku 3 Buat larutan *benzaldehid P* dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan baku 4 Buat larutan *benzoil peroksida hidrat P* dalam *asetonitril P* hingga kadar setara dengan lebih kurang 40 µg benzoil peroksida anhidrat per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 100 mg benzoil peroksida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 25 mL *asetonitril P*, kocok kuat hingga terdispersi, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *asetonitril P* yang mengandung lebih kurang 100 µg *asam benzoat P* dan 60 µg *metilparaben P* per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*.Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	18	82	Kesetimbangan
0-20	18→60	82→40	Gradien Linier
20-30	60	40	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncakseperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam benzoat dan metilparaben tidak kurang dari 2,0 dan faktor ikutan puncak asam benzoat dan metilparaben tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) semua *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Setiap respons puncak dari *Larutan uji* yang sesuai dengan asam benzoat, etil benzoat dan benzaldehid tidak lebih besar dari respons puncak utama yang diperoleh dari *Larutan baku 1* (25%), *Larutan baku 2* (1%), dan *Larutan baku 3* (1%). Respons puncak lain selain puncak utama benzoil peroksida, asam benzoat, etil

benzoat, benzaldehida, metilparaben, propilparaben dan puncak pelarut yang diperoleh dari *Larutan uji,* tidak lebih besar dari *Larutan baku 4* (2%); jumlah respons puncak dari semua cemaran selain asam benzoat, etil benzoat dan benzaldehid tidak lebih besar dari *Larutan baku 4* (2%).

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* dan air (lebih kurang 5 dalam 10), hingga waktu retensi etil benzoat dan benzoil peroksida berturut-turut lebih kurang 7 dan 14 menit.

Larutan bakuinternal Larutkan etil benzoat dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 3,6 mg per mL.

Larutan baku Masukkan sejumlah benzoil peroksida hidrat yang baru ditetapkan kadarnya seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Benzoil Peroksida Hidrat* ke dalam Erlenmeyer bersumbat kaca yang telah ditimbang saksama dan timbang kembali untuk mendapatkan bobot benzoil peroksida hidrat. Larutkan secara kuantitatif dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg benzoil peroksida per mL. Pipet 10 mL larutan ini dan 5 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Larutan ini mengandung benzoil peroksida lebih kurang 0,32 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah gel setara dengan lebih kurang 40 mg benzoil peroksida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 40 mL *asetonitril P*, kocok hingga zat terdispersi sempurna. Sonikasi campuran selama 5 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring. Pipet 10 mL filtrat dan 5 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi dengan tiga kali penyuntikan *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: perbandingan respons puncak terendah dan tertinggi (R_S) tidak lebih dari 2,0%; resolusi, *R*, antara puncak etil benzoat dan benzoil peroksida tidak kurang dari 2,0; dan faktor ikutan puncak etil benzoat dan benzoil peroksida tidak lebih dari 2,0.

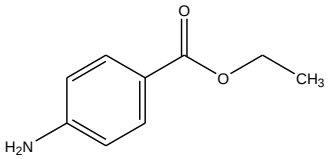
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg benzoil peroksida, $C_{14}H_{10}O_4$, dalam gel yang digunakan dengan rumus:

$$125C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar benzoil peroksida dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak benzoil peroksida terhadap etil benzoat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

BENZOKAIN
Benzocaine



Etil p– aminobenzoat[94-09-7]
$C_9H_{11}NO_2$ BM 165,19

Benzokain mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_9H_{11}NO_2$.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur putih. Tidak berbau; stabil di udara dan memberikan anestetik lokal di lidah.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam alkohol, dalam kloroform dan dalam eter; agak sukar larut dalam minyak almon dan minyak zaitun; larut dalam asam encer.

Baku pembanding *Benzokain BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Asam Aminobenzoat BPFI*; *Etil 4-nitrobenzoat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Benzokain BPFI.*

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida Ke dalam larutan 200 mg zat dalam 5 mL *etanol P,* yang telah diasamkan dengan beberapa tetes *asam nitrat encer P*, tambahkan beberapa tetes *perak nitrat LP*: tidak segera terbentuk kekeruhan.

Logam berat <371>*Metode III.* Tidak lebih dari 10 bpj.

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

Larutan A Encerkan 1,0 mL *asam trifluoroasetat P* dalam 1 liter air.

Larutan B Gunakan pelarut *asetonitril P.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran antara *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Buat campuran *Larutan A* dan *Larutan B* (1:1).

*Larutan baku persediaan T*imbang saksama secara terpisah sejumlah *Benzokain BPFI, Asam Aminobenzoat BPFI* dan *Etil 4-nitrobenzoat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL. Sonikasi selama 2-5 menit sampai larut dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar benzokain, asam aminobenzoat, dan etil 4-nitrobenzoat masing-masing lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar 1 mg per mL. Sonikasi selama 2-5 menit sampai larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
34	50	50
35	90	10
38	90	10

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara 2 puncak tidak kurang dari 10; simpangan baku relatif dari masing-masing puncak benzokain, asam aminobenzoat, dan etil 4-nitrobenzoat tidak lebih dari 2,0% .

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam aminobenzoat dan etil 4-nitrobenzoat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam aminobenzoat atau etil 4-nitrobenzoat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam Aminobenzoat BPFI* atau *Etil 4-nitrobenzoat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar benzokain dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran lain, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak benzokain dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Benzokain BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar benzokain dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1.*

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Asam aminobenzoat	0,29	0,10
Benzokain	1,0	-
Etil 4-nitrobenzoat	2,1	0,10
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,10
Total cemaran	-	1,0

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

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

Larutan A Buat campuran air-*trietilamin P-asam asetat P* (980:1:20). Atur pH antara 2,95 dan 3,0.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-metanol P* (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Benzokain BPFI,* larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,024 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,024 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom

2,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak benzokain tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

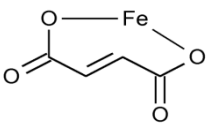
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak benzokain. Hitung persentase, benzokain, $C_9H_{11}NO_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Benzokain BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar benzokain dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

BESI(II) FUMARAT
Ferrous Fumarate



Besi(2+) fumarat [141-01-5]
$C_4H_2FeO_4$ BM 169,90

Besi(II) Fumarat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_4H_2FeO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk jingga kemerahan hingga cokelat merah; tidak berbau. Dapat mengandung gumpalan lunak yang membentuk kepingan kuning bila digerus.

Kelarutan Sukar larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol. Kelarutan dalam asam hidroklorida encer terbatas karena memisahnya asam fumarat.

Baku pembanding *Asam Fumarat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan identifikasi dengan cara: pada 1,5 g zat tambahkan 25 mL enceran *asam hidroklorida P* (1 dalam 2). Encerkan dengan air hingga 50 mL, panaskan hingga larut sempurna, dinginkan. Saring dengan penyaring kaca masir halus, bilas endapan dengan enceran *asam hidroklorida P* (3 dalam 100), simpan filtrat untuk *Identifikasi B*. Keringkan endapan pada suhu 105º: Spektrum serapan inframerah endapan yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Asam Fumarat BPFI*.

B. Filtrat yang diperoleh dari *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Besi* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 16 jam.

Sulfat Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Masukkan 1,0 g zat ke dalam gelas piala 250-mL, tambahkan 100 mL air, panaskan di atas tangas uap, tambahkan *asam hidroklorida P* tetes demi tetes hingga larut sempurna *[Catatan Diperlukan lebih kurang 2 mL asam]*. Saring jika perlu, dan encerkan filtrat dengan air hingga 100 mL. Panaskan hingga mendidih, tambahkan 10 mL *barium hidroklorida LP*, hangatkan di atas tangas uap selama 2 jam, tutup dan biarkan selama 16 jam. *[Catatan Jika terbentuk hablur besi(II) fumarat, hangatkan di atas tangas uap hingga larut]*. Saring melalui kertas saring bebas abu, bilas residu dengan air panas dengan penambahan *amonium sulfida LP* hingga tidak terbentuk endapan hitam dalam filtrat, pindahkan kertas saring yang berisi residu ke dalam krus yang telah ditara. Arangkan kertas saring tanpa terbakar, pijarkan pada suhu 600º hingga bobot tetap: tiap mg residu setara dengan 0,412 mg SO_4.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Masukkan 2,0 g zat ke dalam gelas piala, tambahkan 10 mL air dan 10 mL *asam sulfat P*. Hangatkan hingga terjadi endapan sempurna asam fumarat, dinginkan, tambahkan 30 mL air, saring ke dalam labu tentukur 100-mL. Bilas endapan dengan air, masukkan air pembilas ke dalam labu tentukur sampai tanda. Masukkan 50,0 mL larutan ke dalam labu generator arsin, encerkan dengan air hingga 55 mL. Lanjutkan seperti tertera pada *Metode I* tanpa penambahan 20 mL *asam sulfat 7 N*.

Ion besi (III) Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama 2,0 g zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL bersumbat kaca, tambahkan 25 mL air dan 4 mL *asam hidroklorida P*. Panaskan di atas lempeng pemanas hingga larut sempurna. Tutup labu, dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 3 g *kalium iodida P*, tutup labu, goyang, diamkan di tempat gelap selama 5 menit. Buka sumbat labu,

tambahkan 75 mL air. Titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV.* Mendekati titik akhir tambahkan 3 mL indikator *kanji LP.* Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase ion besi(III) dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{(V_S - V_B)N \times F}{W}\right)100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi zat; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi blangko; N adalah normalitas titran dalam mEq per mL; F adalah faktor ekuivalen (55,85 mg per mEq); dan W adalah bobot zat dalam mg.

Timbal Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut *[Catatan Untuk pembuatan semua larutan dalam air dan pembilas alat kaca, gunakan air yang telah dilewatkan resin penukar ion, asam kuat, basa kuat. Pilih pereaksi dengan sesedikit mungkin kandungan timbal, simpan semua larutan pereaksi dalam wadah kaca borosilikat. Sebelum digunakan, rendam alat kaca bersih dalam enceran asam nitrat P (1 dalam 2) hangat selama 30 menit, kemudian bilas dengan air demineralisata P]*.

Larutan asam askorbat-natrium iodida Larutkan 20 g *asam askorbat P* dan 38,5 g *natrium iodida P* dalam air di dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan trioktilfosfin oksida [*Perhatian Larutan ini menyebabkan iritasi. Hindari kontak dengan mata, kulit dan pakaian. Lakukan pembuangan larutan yang mengandung pereaksi ini dengan hati-hati]*. Larutkan 5,0 g *trioktilfosfin oksida P* dalam *4-metil-2-pentanon P* di dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda.

Larutan baku Masukkan 5,0 mL *Larutan persediaan timbal(II) nitrat* yang dibuat seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371>, ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 2,0 mL larutan ini ke dalam gelas piala 50-mL, tambahkan 6 mL *asam nitrat P* dan 10 mL *asam perklorat P*, uapkan dalam lemari asam hingga kering. *[Perhatian Gunakan asam perklorat dalam lemari asam dengan ventilasi yang baik, secara hati-hati.]* Dinginkan, larutkan residu dalam 10 mL *asam hidroklorida 9 N*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL dengan bantuan lebih kurang 10 mL air. Tambahkan 20 mL *Larutan asam askorbat-natrium iodida* dan 5,0 mL *Larutan trioktilfosfin oksida*, kocok selama 30 detik, biarkan memisah. Tambahkan air hingga lapisan pelarut organik mencapai leher labu, kocok lagi, biarkan memisah. Lapisan pelarut organik merupakan *Larutan baku* yang mengandung 2,0 µg timbal per mL.

Larutan uji Masukkan 1,0 g zat ke gelas piala 50-mL, lakukan prosedur seperti tertera pada *Larutan baku* mulai dari "tambahkan 6 mL *asam nitrat P*". Lapisan pelarut organik merupakan *Larutan uji*.

Blangko Pada gelas piala 50-mL kosong, lakukan prosedur seperti tertera pada *Larutan baku* mulai dari "tambahkan 6 mL *asam nitrat P*". Lapisan pelarut organik merupakan *Blangko* yang tidak mengandung timbal.

Prosedur Ukur serapan *Blangko, Larutan baku* dan *Larutan uji* pada pita emisi timbal 283,3 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu *hollow-catode* timbal dan nyala udara-asetilen pada kondisi yang sesuai seperti tertera pada *Spektrofotometer dan hamburan cahaya* <1191>. Untuk mengatur posisi nol, gunakan *Blangko*. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari serapan *Larutan baku*.

Raksa Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: [*Catatan Lakukan penetapan di bawah cahaya redup, karena raksa(II) ditizonat peka terhadap cahaya.]*

Larutan hidroksilamin hidroklorida, Larutan baku raksa, Larutan pengekstraksi ditizon, dan *Larutan pengekstraksi ditizon encer* Lakukan penyiapan larutan seperti yang tertera pada *Uji Batas Raksa* <381> *Metode I.*

Larutan pembanding Buat larutan yang mengandung 3,0 mL *Larutan baku raksa*, 30,0 mL enceran *asam nitrat P* (1 dalam 10), 5 mL larutan *natrium sitrat* 250 mg per mL, dan 1 mL *Larutan hidroksilamin hidroklorida.*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 30 mL enceran *asam nitrat P* (1 dalam 10), di atas tangas uap. Dinginkan segera dengan merendam di dalam tangas es, saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas halus yang telah dibasahi dengan enceran *asam nitrat P* (1 dalam 10) dan air. Pada filtrat tambahkan 20 mL larutan *natrium sitrat P* 250 mg per mL dan 1 mL *Larutan hidroksilamin hidroklorida.*

Prosedur Lakukan terhadap *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* secara bersamaan sebagai berikut: Atur pH hingga 1,8 untuk *Larutan pembanding* menggunakan *amonium hidroksida P* dan untuk *Larutan uji* menggunakan *asam sulfat P*, secara terpisah masukkan ke dalam corong pisah. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 5 mL *Larutan pengekstraksi ditizon* dan 5 mL *kloroform P*, kumpulkan ekstrak kloroform dalam corong pisah ke dua. Tambahkan 10 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 2), kocok, biarkan lapisan memisah, buang lapisan kloroform. Bilas ekstrak asam dengan 3 mL *kloroform P*, buang cairan pembilas. Tambahkan 0,1 mL larutan *dinatrium edetat P* 20 mg dalam mL dan 2 mL *asam asetat 6 N*, campur dan tambahkan secara perlahan 5 mL *amonium hidroksida P*. Tutup corong pisah, dinginkan di bawah air mengalir yang dingin, keringkan permukaan luar corong pisah. Buka sumbat, tuang isi ke dalam gelas piala. Atur pH hingga 1,8 dengan cara yang sama

seperti tersebut di atas, tuang kembali larutan kedalam corong pisah. Tambahkan 5,0 mL *Larutan pengekstraksi ditizon encer*, kocok kuat-kuat, biarkan lapisan memisah. Gunakan *Larutan pengekstraksi ditizon encer* sebagai blangko. Bandingkan warna larutan yang terjadi dalam lapisan kloroform yang diperoleh dari kedua larutan: warna *Larutan uji* tidak lebih intensif dari warna *Larutan pembanding*.

Penetapan kadar Timbang saksama 500 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500 mL, tambahkan 25 mL enceran *asam hidroklorida P* (2 dalam 5). Panaskan hingga mendidih, tambahkan larutan *timah(II) klorida P* tetes demi tetes hingga warna kuning hilang, kemudian tambahkan 2 tetes berlebih. Dinginkan larutan di dalam tangas es hingga suhu ruang. Tambahkan 10 mL larutan *merkuri klorida P* 50 mg per mL dan diamkan selama 5 menit. Tambahkan 200 mL air, 25 mL enceran *asam sulfat P* (1 dalam 2), dan 4 mL *asam fosfat P*, kemudian tambahkan 2 tetes indikator *ortofenantrolin LP*. Titrasi dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase besi(II) fumarat, $C_4H_2FeO_4$, di dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{(V_S - V_B)N \times F}{W}\right)100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi *Larutan uji*; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi *Blangko*; N adalah normalitas titran dalam mEq per mL; F adalah faktor ekuivalen (169,9 mg per mEq); dan W adalah bobot zat dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET BESI(II) FUMARAT
Ferrous Fumarate Tablet

Tablet Besi(II) Fumarat mengandung besi(II) fumarat, $C_4H_2FeO_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam Fumarat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Pada serbuk tablet setara dengan 1 g besi(II) fumarat, tambahkan 25 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 2), campur, tambahkan 25 mL air. Didihkan selama beberapa menit, dinginkan dan saring: filtrat menunjukkan reaksi Besi seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N* dalam *natrium lauril sulfat P 0,5 %*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_4H_2FeO_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan bandingkan dengan serapan *Larutan baku* mengandung besi yang sudah diketahui kadarnya, dalam media yang sama menggunakan spektrofotometer serapan atom pada panjang gelombang lebih kurang 248,3 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75 % (Q) $C_4H_2FeO_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg besi(II) fumarat, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL. Tambahkan 25 mL air, 25 mL *asam nitrat P* dan 7,5 mL *asam perklorat P*. Tutup dengan kaca arloji bercelah, panaskan hingga terjadi asap tebal. Dinginkan, bilas kaca arloji dan gelas piala dengan air, uapkan dalam lemari asam hingga hampir kering. Bilas kaca arloji dan gelas piala dengan 2 mL *asam hidroklorida P*, kemudian dengan sejumlah kecil air. Larutkan residu, jika perlu hangatkan. Masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL bersumbat kaca, ulangi pembilasan dengan 2 mL *asam hidroklorida P*, masukkan ke labu menggunakan tidak lebih dari 20 sampai 25 mL air. Tambahkan 4 g *kalium iodida P*, tutup, biarkan di dalam gelap selama 5 menit. Tambahkan 75 mL air, titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV,* mendekati titik akhir tambahkan 3 mL *kanji LP*.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan16,99 mg $C_4H_2FeO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET BESI(II) FUMARAT DAN ASAM FOLAT
Ferrous Fumarate and Folic Acid Tablets

Tablet Besi(II) Fumarat dan Asam Folat mengandung besi(II) fumarat, $C_4H_2FeO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0%; dan mengandung asam folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.
[Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah dan lindungi larutan terhadap cahaya.]
[Catatan 304 mg besi(II) fumarat setara dengan 100 mg Fe^{2+}.]

Baku pembanding *Asam Fumarat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Asam Folat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

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

B. Pada serbuk tablet yang mengandung setara dengan 0,77 g besi(II) fumarat, tambahkan 25 mL campuran *asam hidroklorida P* - air (1:1), panaskan di atas tangas air selama 15 menit, dinginkan dan saring. Pisahkan residu untuk uji *Identifikasi C*: filtrat menunjukkan reaksi *Besi* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Bilas residu yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* dengan campuran *asam hidroklorida 2 N* - air (1:9) keringkan pada suhu 105°. Suspensikan 0,1 g residu dalam 2 mL *natrium karbonat LP* dan tambahkan *kalium permanganat LP* tetes demi tetes: warna permanganat akan hilang dan terbentuk larutan kecokelatan.

Ion besi(III) Tidak lebih dari 5% dalam besi(II) fumarat; lakukan penetapan sebagai berikut: timbang sejumlah serbuk tablet yang digunakan untuk penetapan kadar mengandung setara dengan lebih kurang 1,5 g besi(II) fumarat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 250 mL. Tambahkan 100 mL air dan 10 mL *asam hidroklorida P*. Panaskan dengan cepat hingga mendidih. Didihkan selama 15 detik, kemudian segera dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 3 g *kalium iodida P*, tutup labu, diamkan di tempat gelap selama 15 menit. Titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* menggunakan indikator 3 mL *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko. Perbedaan volume titran yang digunakan untuk titrasi zat dan titrasi blangko tidak lebih dari 13,4 mL *natrium tiosulfat 0,1 N*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan asam folat

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

Larutan A Campuran *metanol P - kalium fosfat dibasa P 0,57%* (135:800).

Fase gerak Buat 800 mL larutan mengandung *natrium perklorat P* 0,938% dan *kalium fosfat dibasa P* 0,075% dalam air. Tambahkan 135 mL *metanol P*. Atur pH hingga 7,2 dengan penambahan *kalium hidroksida 0,1 N*. Encerkan dengan air hingga 1 L. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Folat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar asam folat 0,007 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 40 mL *Larutan A*, kocok selama 15 menit. Encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 277 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg kadar asam folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, per tablet.

Penetapan kadar besi(II) fumarat Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 300 mg besi(II) fumarat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai. Larutkan dengan 7,5 mL *asam sulfat 0,5 N* dengan sedikit pemanasan. Biarkan dingin hingga suhu ruang. Tambahkan 25 mL air ke dalam labu. Segera titrasi dengan *serium(IV) sulfat 0,1 M LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL serium(IV) sulfat 0,1 M
setara dengan 16,99 mg $C_4H_2FeO_4$

Penetapan kadar asam folat

Tablet mengandung kurang dari 2 mg asam folat dan atau kurang dari 2%.

Gunakan rata-rata dari 10 hasil pengukuran uji *Keseragaman kandungan.*

Tablet mengandung 2 mg atau lebih asam folat; dan atau 2% atau lebih.

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

Larutan A Campuran *metanol P - kalium fosfat dibasa P 0,57%* (135:800).

Fase gerak Buat 800 mL larutan mengandung *natrium perklorat P 0,938%* dan *kalium fosfat dibasa P 0,075%* dalam air. Tambahkan 135 mL *metanol P*. Atur pH hingga 7,2 dengan penambahan *kalium hidroksida 0,1 N*. Encerkan dengan air hingga 1 L. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Folat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,007 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 0,35 mg asam folat. Masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 40 mL

Larutan A. Sonikasi selama 5 menit. Kocok kembali selama 15 menit. Encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 277 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu pada suhu ruang. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit.

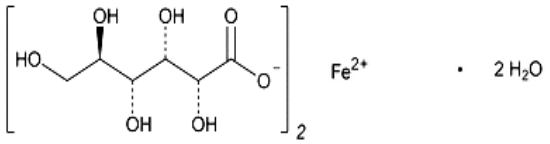
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Hitung persentase asam folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam folat *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Folat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar asam folat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

BESI(II) GLUKONAT
Ferrous Gluconate



Besi(2+) glukonat (1:2) dihidrat [12389-15-0]
$C_{12}H_{22}FeO_{14}.2H_2O$ BM 482,17
Anhidrat [299-29-6] BM 446,15

Besi(II) Glukonat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_{22}FeO_{14}$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk halus atau granul; abu-abu kekuningan atau kuning kehijauan pucat; bau sedikit seperti karamel. Larutan zat (1 dalam 20) bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Larut dalam air dengan sedikit pemanasan; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Kalium Glukonat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *etanol P- etil asetat P-amonium hidroksida P-air* (50:10:10:30).

Penampak bercak Timbang 2,5 g *amonium molibdat P,* larutkan ke dalam 50 mL *asam sulfat 2 N* dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 1,0 g *serium (IV) sulfat*, goyang sampai larut, encerkan dengan *asam sulfat 2 N* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Glukonat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL, jika perlu panaskan di atas tangas air pada suhu 60° sampai larut.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada suhu 110° selama 20 menit. Biarkan dingin dan semprot dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 110° selama 10 menit. Harga R_f, warna, dan ukuran bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku.*

B. *Ion Besi(II)* Pada larutan 5 mg per mL zat tambahkan *kalium besi(III) sianida LP*: terbentuk endapan biru tua.

Susut pengeringan <1121> Antara 6,5% dan 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,07%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat. Larutan zat menunjukkan tidak lebih keruh dari larutan pembanding yang mengandung 1,0 mL asam hidroklorida 0,020 N.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat. Larutan zat menunjukkan tidak lebih keruh dari larutan pembanding yang mengandung 1,0 mL asam sulfat 0,020 N.

Asam oksalat Larutkan 1,0 g zat dalam 10 mL air, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*, masukkan ke dalam corong pisah. Ekstraksi berturut-turut dengan 50 dan 20 mL *eter P.* Kumpulkan ekstrak eter, tambahkan 10 mL air, uapkan eter di atas tangas uap. Tambahkan 1 tetes *asam asetat 6 N* dan 1 mL larutan *kalsium asetat P* (1 dalam 20): tidak terbentuk kekeruhan dalam waktu 5 menit.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai

berikut: Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu alas bulat 100-mL con sambungan asah berukuran 24/40. Tambahkan 40 mL *asam sulfat 9 N* dan 2 mL larutan *kalium bromida P* (3 dalam 10). Hubungkan segera labu dengan alat destilasi yang sesuai dilengkapi pencadang dengan mantel air yang didinginkan dengan sirkulasi air es dan panaskan labu hingga zat melarut. Lakukan destilasi, kumpulkan 25 mL destilat dan masukkan destilat ke dalam labu generator arsin. Bilas pendingin dan penampung dengan sedikit air beberapa kali, tambahkan *brom LP* hingga larutan agak kuning, encerkan dengan air hingga 35 mL. Lanjutkan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Uji batas arsen* <321>.

Ion besi(III) Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, larutkan dalam campuran 100 mL air dan 10 mL *asam hidroklorida P*, tambahkan 3 g *kalium iodida P*. Kocok, biarkan di tempat gelap selama 5 menit. Titrasi iodum bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, mendekati titik akhir tambahkan 3 mL indikator *kanji LP*. Gunakan blangko seperti prosedur tanpa zat. Hitung persentase ion besi(III) dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{(V_S - V_B)N \times F}{W}\right)100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi zat; V_B adalah volume titran dalam mL untuk *Blangko*; N adalah normalitas titran dalam mEq per mL; F adalah faktor ekuivalen (55,85 mg per mEq); W adalah bobot zat dalam mg.

Timbal Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut *[Catatan Untuk pembuatan semua larutan dalam air dan pembilas alat kaca, gunakan air yang telah dilewatkan resin penukar ion, asam kuat, basa kuat. Pilih pereaksi dengan sesedikit mungkin kandungan timbal, simpan semua larutan pereaksi dalam wadah kaca borosilikat. Sebelum digunakan, rendam alat kaca bersih dalam asam nitrat P (1 dalam 2)hangat selama 30 menit, kemudian bilas dengan air demineralisata P]*.

Larutan asam askorbat-natrium iodida Larutkan 20 g *asam askorbat P* dan 38,5 g *natrium iodida P* dalam air di dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan trioktilfosfin oksida [*Perhatian Larutan ini menyebabkan iritasi. Hindari kontak dengan mata, kulit dan pakaian. Lakukan pembuangan larutan yang mengandung pereaksi ini dengan hati-hati]*. Larutkan 5,0 g *trioktilfosfin oksida P* dalam *4-metil-2-pentanon P* di dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda.

Larutan baku dan *Blangko* Masukkan 5,0 mL *Larutan persediaan timbal(II) nitrat* yang dibuat seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371>, ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 2,0 mL larutan ke dalam gelas piala 50-mL. Ke dalam gelas piala tersebut dan gelas piala kosong lainnya yang digunakan sebagai *Blangko*, tambahkan 6 mL *asam nitrat P* dan 10 mL *asam perklorat P*, uapkan dalam lemari asam hingga kering. *[Perhatian Gunakan asam perklorat dalam lemari asam dengan ventilasi yang baik, secara hati-hati.]* Dinginkan, larutkan masing-masing residu dalam 10 mL *asam hidroklorida 9 N*, masukkan secara terpisah ke dalam labu tentukur 50-mL menggunakan lebih kurang 10 mL air. Pada masing-masing labu tambahkan 20 mL *Larutan asam askorbat-natrium iodida* dan 5,0 mL *Larutan trioktilfosfin oksida*, kocok selama 30 detik, biarkan memisah. Tambahkan air hingga lapisan pelarut organik mencapai leher labu, kocok lagi, biarkan memisah. Lapisan pelarut organik yang merupakan *Blangko* dan *Larutan baku* berturut-turut mengandung 0,0 dan 2,0 µg timbal per mL.

Larutan uji Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 9 N*, 10 mL air, 20 mL *Larutan asam askorbat-natrium iodida* dan 5,0 mL *Larutan trioktilfosfin oksida*, kocok selama 30 detik, biarkan memisah.Tambahkan air hingga lapisan organik mencapai leher labu, kocok, biarkan memisah. Lapisan pelarut organik merupakan *Larutan uji*.

Prosedur Ukur serapan *Blangko, Larutan baku* dan *Larutan uji* pada pita emisi timbal 283,3 nm menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* yang dilengkapi dengan lampu *hollow-catode* timbal dan nyala udara-asetilen, pada kondisi yang sesuai seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> Untuk mengatur posisi nol, gunakan *Blangko*. Serapan *Larutan uji* tidak lebih dari serapan *Larutan baku*.

Raksa <381> Tidak lebih dari 3 bpj.

Gula mereduksi Larutkan 500 mg zat dalam 10 mL air, hangatkan, basakan dengan 1 mL *amonium hidroksida 6 N*. Alirkan gas *hidrogen sulfida P* ke dalam larutan untuk mengendapkan besi, biarkan larutan selama 30 menit untuk mengkoagulasikan endapan. Saring dan bilas endapan dua kali tiap kali dengan 5 mL air. Asamkan kumpulan filtrat dan air pembilas dengan *asam hidroklorida P*, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida 3 N* berlebih. Didihkan larutan hingga uap tidak lagi menghitamkan *kertas timbal(II) asetat P*, jika perlu lanjutkan pendidihan hingga volume lebih kurang 10 mL. Dinginkan, tambahkan 5 mL *natrium karbonat LP* dan 20 mL air, saring dan atur volume filtrat hingga 100 mL. Pada 5 mL filtrat tambahkan 2 mL *tembaga(II) tartrat alkali LP*, didihkan selama 1 menit: tidak terbentuk endapan merah dalam waktu 1 menit.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, larutkan dalam campuran 75 mL air dan 15 mL *asam sulfat 2 N* dalam labu Erlenmeyer 300 mL. Tambahkan 250 mg serbuk zink, tutup labu dengan sumbat yang dilengkapi dengan katup Bunsen, biarkan pada suhu ruang selama 20 menit atau sampai larutan menjadi tidak berwarna. Saring larutan melalui krus penyaring berisi lapisan tipis serbuk zink, bilas krus dengan 10 mL *asam sulfat 2 N* dan 10 mL air *[Catatan Lakukan penyiapan dan penyaringan dengan krus dalam lemari asam berventilasi baik]*. Tambahkan indikator *ortofenantrolin LP*, titrasi segera filtrat dalam labu penghisap dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase besi(II) glukonat, $C_{12}H_{22}FeO_{14}$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{(V_S - V_B)N \times F}{W}\right)100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi zat; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi *Blangko*; *N* adalah normalitas titran dalam mEq per mL; *F* adalah faktor ekuivalen (446,2 mg per mEq); *W* adalah bobot zat dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET BESI(II) GLUKONAT
Ferrous Gluconate Tablets

Tablet Besi(II) Glukonat mengandung besi(II) glukonat dihidrat, $C_{12}H_{22}FeO_{14}.2H_2O$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kalium Glukonat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

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

Fase gerak Campuran *etanol P- etil asetat P-amonium hidroksida P-air* (5:1:1:3).

Penampak bercak Timbang 2,5 g *amonium molibdat P*, larutkan ke dalam 50 mL *asam sulfat 2 N* dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 1,0 g *serium (IV) sulfat P*, kocok sampai larut, encerkan dengan *asam sulfat 2 N* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Glukonat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar besi(II) glukonat lebih kurang 10 mg per mL. Saring dan gunakan filtrat.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada suhu 110° selama 20 menit. Dinginkan dan semprot dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 110° selama 10 menit. Harga R_f, warna, dan ukuran bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

B. Pipet sejumlah *Larutan uji* yang diperoleh pada uji *Identifikasi A,* encerkan hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL. Tambahkan *kalium besi(III) sianida LP*: terbentuk endapan biru tua.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan LP*

Alat tipe 2: 150 rpm.

Waktu: 80 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{22}FeO_{14}.2H_2O$ yang terlarut dengan cara *Spektrofotometri Atom: Emisi dan Serapan* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*.

Larutan baku Gunakan larutan besi yang telah diketahui kadar besi dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar mendekati kadar *Larutan uji*.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 248,3 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi lampu "*hollow*" katoda besi dan nyala udara *asetilena P*, gunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Tentukan kadar besi dalam *Larutan uji* dengan membandingkan terhadap *Larutan baku.* Hitung persentase besi(II) glukonat dihidrat, $C_{12}H_{22}FeO_{14}.2H_2O$ yang terlarut, dengan rumus:

$$\left(C \times D \times \frac{V}{L}\right)\left(\frac{482{,}17}{55{,}85}\right) \times 100$$

C adalah kadar besi dalam mg per mL *Larutan uji; D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL; *L* adalah kadar besi(II) glukonat yang tertera pada etiket dalam mg per tablet; *482,17* dan *55,85* berturut-turut adalah bobot molekul besi(II) glukonat dihidrat dan bobot atom besi (Fe).

Toleransi Dalam waktu 80 menit harus larut tidak kurang dari 80 % (Q), $C_{12}H_{22}FeO_{14}.2H_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1,5 g besi(II) glukonat dihidrat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 300-mL. Larutkan dalam campuran 75 mL air dan 15 mL *asam sulfat 2 N*. Tambahkan 250 mg serbuk zink, tutup labu dengan sumbat yang dilengkapi dengan katup Bunsen, biarkan pada suhu ruang selama 20 menit atau sampai larutan menjadi tidak berwarna. Saring larutan melalui krus penyaring berisi lapisan tipis serbuk zink, bilas krus dengan 10 mL *asam sulfat 2 N* dan 10 mL air *[Catatan Lakukan penyiapan dan penyaringan dengan krus dalam lemari asam berventilasi baik.]* Tambahkan indikator *ortofenantrolin LP*, segera titrasi filtrat dalam labu penghisap dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase besi(II) glukonat dihidrat, $C_{12}H_{22}FeO_{14}.2H_2O$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{(V_S - V_B)\times N \times F}{W}\right)\times 100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi zat uji; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi blangko; N adalah normalitas titran dalam mEq per mL; F adalah faktor ekuivalen (482,2 mg per mEq) dan W adalah bobot dalam mg besi(II) glukonat dihidrat berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar besi(II) glukonat dihidrat ($C_{12}H_{22}FeO_{14}.2H_2O$) dan kadar logam besi.

BESI(II) SULFAT
Ferrous Sulfate

Besi(2+) sulfat (1:1) heptahidrat [7782-63-0]
$FeSO_4.7H_2O$ BM 278,01
Anhidrat[7720-78-7] BM 151,91

Besi(II) Sulfat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 104,5%, $FeSO_4.7H_2O$.

Pemerian Hablur atau granul warna hijau kebiruan, pucat; tidak berbau, dan merekah di udara kering. Segera teroksidasi dalam udara lembap, berbentuk besi(III) sulfat berwarna kuning kecokelatan. Larutan zat (1 dalam 10) bereaksi asam terhadap *lakmus P* dan pH lebih kurang 3,7.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat mudah larut dalam air mendidih; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Besi, Garam Besi(II)* dan *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu alas bulat 100 mL dengan sambungan asah, tambahkan 40 mL enceran *asam sulfat P* (1 dalam 4) dan 2 mL larutan *kalium bromida P* (3 dalam 10), segera hubungkan labu dengan pendingin yang sesuai dan penampung labu yang dilengkapi dengan mantel air yang didinginkan dengan air es. Panaskan labu perlahan-lahan di atas api kecil hingga zat padat larut, kemudian lakukan destilasi sehingga diperoleh 25 mL kumpulan destilat. Pindahkan destilat ke dalam labu generator arsin, bilas pendingin dan penampung beberapa kali, setiap kali dengan sedikit air, tambahkan kumpulan air pembilas ke dalam labu generator. Goyangkan labu, tambahkan *brom LP* hingga warna larutan sedikit kuning, encerkan dengan air hingga 35,0 mL.

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Timbal* dalam *Besi(II) Glukonat*.

Raksa <381> *Metode I* Memenuhi syarat uji raksa seperti tertera pada *Besi(II) Fumarat.*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam campuran 25 mL *asam sulfat 2 N* dan 25 mL *air bebas karbon dioksida P*. Tambahkan indikator *ortofenantrolin LP*, segera titrasi dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase besi(II) sulfat heptahidrat, $FeSO_4.7H_2O$, di dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{(V_S - V_B)N \times F}{W}\right)100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi zat; V_B adalah volume titran dalam mL untuk *Blangko*; N adalah normalitas titran dalam mEq per mL; F adalah faktor ekuivalen (278,0 mg per mEq); W adalah bobot zat dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket dicantumkan tidak boleh digunakan jika lapisan luar berwarna kuning kecoklatan dari besi(III) sulfat.

LARUTAN ORAL BESI(II) SULFAT
Ferrous Sulfate Oral Solution

Larutan Oral Besi(II) Sulfat mengandung besi(II) sulfat heptahidrat, $FeSO_4.7H_2O$ tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 106,0%.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Besi, Garam Besi(II)* dan *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 1,4 dan 5,3.

Penetapan kadar Pipet sejumlah larutan oral setara dengan 625 mg besi(II) sulfat heptahidrat. Masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, tambahkan 25 mL *asam sulfat 2 N* dan 75 mL *air bebas karbon dioksida P*, kocok baik. Tambahkan indikator *ortofenantrolin LP*, segera titrasi dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV* sampai terjadi perubahan warna. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase besi(II) sulfat heptahidrat, $FeSO_4.7H_2O$, dalam larutan oral dengan rumus:

$$\left(\frac{(V_S - V_B)\times N \times F}{W}\right)\times 100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi zat uji; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi *blangko*; N adalah normalitas titran dalam mEq per mL; F adalah faktor ekuivalen (278,0 mg per mEq) dan W adalah bobot zat dalam mg, besi(II) sulfat heptahidrat berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar besi(II) sulfat heptahidrat ($FeSO_4.7H_2O$) dan kadar logam besi.

TABLET BESI(II) SULFAT
Ferrous Sulfate Tablets

Tablet Besi(II) Sulfat mengandung besi(II) sulfat heptahidrat, $FeSO_4.7H_2O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Catatan Sejumlah besi(II) sulfat kering dapat digunakan sebagai pengganti $FeSO_4.7H_2O$ dalam pembuatan Tablet Besi(II) Sulfat.]*

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air yang telah diasamkan dengan sedikit *asam hidroklorida P* hingga diperoleh kadar setara dengan 10 mg per mL besi(II) sulfat heptahidrat: menunjukkan reaksi *Besi, Garam Besi(II)* dan *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah $FeSO_4.7H_2O$ yang terlarut dengan cara *Spektrofotometri Serapan* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Gunakan larutan besi yang telah diketahui kadar besi dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar besi tertentu.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 248,3 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu *"hollow"* katoda besi, gunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Tentukan kadar besi dalam *Larutan uji* dengan membandingkan terhadap *Larutan baku.* Hitung persentase besi(II) sulfat heptahidrat, $FeSO_4.7H_2O$ yang terlarut, dengan rumus:

$$\left(C\times D\times\frac{V}{L}\right)\left(\frac{278{,}02}{55{,}85}\right)\times 100$$

C adalah kadar besi dalam mg per mL *Larutan uji; D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; V adalah volume *Media disolusi*, 900 mL; L adalah kadar besi(II) sulfat heptahidrat yang tertera pada etiket dalam mg per tablet; *278,02* dan *55,85* berturut-turut adalah bobot molekul besi(II) sulfat heptahidrat dan bobot atom besi (Fe).

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75 % (Q) $FeSO_4.7H_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 500 mg besi(II) sulfat heptahidrat, larutkan dalam campuran 20 mL *asam sulfat 2 N* dan 80 mL *air bebas karbon dioksida P*. Saring segera dengan cepat menggunakan penyaring hisap, bilas wadah dan penyaring dengan sedikit campuran *asam sulfat 2 N - air bebas karbon dioksida P* (1:4). Tambahkan indikator *ortofenantrolin LP*, segera titrasi dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV*.

Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase besi(II) sulfat heptahidrat, $FeSO_4.7H_2O$, dalam tablet dengan rumus:

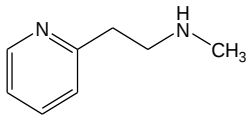
$$\left(\frac{(V_S - V_B)\times N \times F}{W}\right)\times 100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi zat; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi blangko; N adalah normalitas titran dalam mEq per mL; F adalah faktor ekuivalen (278,0 mg per mEq) dan W adalah bobot zat dalam mg besi(II) sulfat heptahidrat berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar besi(II) sulfat heptahidrat ($FeSO_4.7H_2O$) dan kadar logam besi.

BETAHISTIN HIDROKLORIDA
Betahistine Hydrochloride



. 2HCl

2-[2-(Metilamino)etil]piridin dihidroklorida [5579-84-0]
$C_8H_{12}N_2.2HCl$ BM 209,12

Betahistin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_8H_{12}N_2.2HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir kuning; sangat higroskopis. Melebur antara 151º dan 154º.

Kelarutan Sangat larut dalam air; mudah larut dalam alkohol; praktis tidak larut dalam isopropil alkohol.

Baku pembanding *Betahistin Hidroklorida BPFI*; keringkan pada suhu 100° sampai 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Sangat higroskopis. Terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Betahistin Hidroklorida BPFI*.

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

pH <1071> Antara 2,0 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 10.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° sampai 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Fase Gerak dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar.*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 38 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran, dengan rumus:

$$100F\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons relatif dari cemaran yang tertera pada *Tabel*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_S adalah jumlah semua respons puncak, dengan memperhitungkan faktor respons relatif: Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut :

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif (*F*)	Batas (%)
2-(2-Hidroksi-etil) piridin	0,3	0,5	0,2
2-Vinilpiridin	0,4	0,4	0,2
N-Metil-*N*,*N*-bis(2-piridin-2-il-etil)amin	2,4	1,4	0,2
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,5

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

Dapar amonium asetat Larutkan lebih kurang 0,69 g *amonium asetat P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 4,7 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Fase gerak Buat campuran 350 mL *asetonitril P* dan 650 mL *Dapar amonium asetat* yang mengandung 2,88 g *natrium lauril sulfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian system* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betahistin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,38 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 38 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,0 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*,rekam kromatogram dan ukur respons puncakseperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak betahistin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.
Hitung jumlah dalam mg betahistin hidroklorida, $C_8H_{12}N_2.2HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Betahistin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*, dihitung terhadap zat kering; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET BETAHISTIN HIDROKLORIDA
Betahistine Hydrochloride Tablets

Tablet Betahistin hidroklorida mengandung betahistin hidroklorida, $C_8H_{12}N_2.2HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Betahistin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 100º-105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Bersifat higroskopis.

N-Metil-2-(piridin-2-il)-N-[2-(piridin-2-il)etil] etanamin trihidroklorida BPFI.

Identifikasi

A. Ekstraksi sejumlah serbuk tablet setara dengan 5 mg betahistin hidroklorida dengan 100 mL air dan saring. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 260 nm dan bahu pada lebih kurang 256 nm.

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

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Fase gerak*, *Larutan 1* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*

Larutan 2 Campuran *Larutan 1-Fase gerak* (1 dalam 500).

Larutan 3 Larutan *N-metil-2-(piridin-2-il)-N-[2-(piridin-2-il)etil]ethanamine trihidroklorida BPFI* 0,00064% dalam *Fase gerak.*

Larutan 4 Larutan *2-vinilpiridin* 0,000032% dalam *asetonitril P.*

Larutan 5 Larutan *N-metil-2-(piridin-2-il)-N-[2-(piridin-2-il)etil]ethanamine trihidroklorida BPFI* dan *Betahistin Hidroklorida BPFI* dalam *Fase gerak* masing-masing dengan kadar 0,00064%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) masing-masing larutan ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 4 kali waktu retensi betahistin dan ukur semua respons puncak. Hitung masing-masing cemaran dan total cemaran dari kromatogram *Larutan 1* tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Batas (%)
N-metil-bis[β-(2-piridil)etil]amina	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan 3* (2%)
2-vinilpiridin	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan 4* (0,2%)
Cemaran lain	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan 2* (0,2%)
Total cemaran	Tidak lebih dari 10 kali respons puncak utama *Larutan 2* (2%)

Abaikan respons puncak kurang dari 0,05% respons puncak utama *Larutan 1* (0,05%).

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

Fase gerak Larutkan 0,4 g *heksilamin P* dalam 600 mL larutan berisi *natrium dihidrogen fosfat monohidrat* 0,46% dan *natrium dodesil sulfat* 0,27%, tambahkan 400 mL *asetonitril P,* campur dan atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P.* Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan 1 Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 32 mg betahistin dihidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 50 mL *Fase gerak* dan kocok selama 10 menit, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, sentrifus, dan gunakan beningan.

Larutan 2 Larutan *Betahistin Hidroklorida BPFI* 0,032% dalam *Fase gerak.*

Larutan 3 Larutan *N-metil-2-(piridin-2-il)-N-[2-(piridin-2-il)etil]ethanamina trihidroklorida BPFI* dan *Betahistin Hidroklorida BPFI* dalam *Fase gerak* masing-masing dengan kadar 0,00064%.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan 3,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara kedua puncak tidak kurang dari 3,0; waktu retensi relatif betahistin lebih kurang 5 menit.

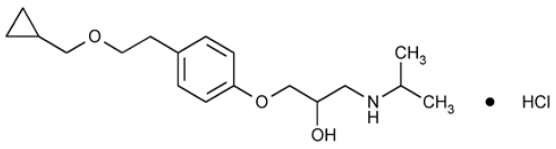
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) masing-masing larutan ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 4 kali waktu retensi betahistin dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase betahistin dihidroklorida dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Betahistin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar betahistin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembapan.

BETAKSOLOL HIDROKLORIDA
Betaxolol Hydrochloride



(±)-1-[p-[2-(Siklopropilmetoksi)etil]fenoksi]-3-(isopropilamino)-2-propanol hidroklorida [63659-19-8]

$C_{18}H_{29}NO_3.HCl$ BM 343,89

Betaksolol hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{18}H_{29}NO_3.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam metanol.

Baku pembanding *Betaksolol Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Betaksolol Hidroklorida BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291> Lakukan penetapan seperti tertera pada *Alkaloida hidroklorida*: memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5. Gunakan larutan zat 20 mg per mL.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji, *Kesesuaian sistem*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram lima kali waktu retensi betaksolol dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran selain puncak utama betaksolol; dan r_T adalah total semua respons puncak.

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

Dapar Kalium fosfat monobasa 0,025 M yang mengandung *tetra butil amonium bromida 0,1%*. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat 0,025 M*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (15:85), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Betaksolol Hidroklorida BPFI* dan alprenolol hidroklorida, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 2,0 mg per mL dan 1,0 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betaksolol Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara alprenolol dan betaksolol tidak kurang dari 1,0; faktor ikutan puncak alprenolol dan betaksolol tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak betaksolol tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif alprenolol dan betaksolol berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase betaksolol hidroklorida, $C_{18}H_{29}NO_3$.HCl, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak betaksolol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Betaksolol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar betaksolol hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

TETES MATA BETAKSOLOL
Betaxolol Ophthalmic Solution

Tetes mata betaksolol adalah larutan steril, mengandung air dan larutan isotonik betaksolol hidroklorida yang mengandung pengawet antimikroba yang sesuai. Mengandung betaksolol, $C_{18}H_{29}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Betaksolol Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

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

B. Spektrum UV puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 8,0.

Cemaran organik Cemaran terbesar tidak lebih dari 1% dan masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Pipet 5 mL *asam fosfat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 990 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *amonium hidroksida 2 M.* Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan B Campuran *Larutan A-asetonitril P* (45:55).

Fase gerak Larutkan 3 g *natrium dodesil sulfat P* dalam 450 mL *Larutan B*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betaksolol Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2,2 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah tetes mata, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang

0,2 mg per mL betaksolol, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam larutan tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \frac{343{,}89}{307{,}43} \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak betaksolol dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Betaksolol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar betaksolol hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *343,89* dan *307,43* berturut-turut adalah bobot molekul betaksolol hidroklorida dan betaksolol.

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

Dapar Timbang saksama lebih kurang 7,1 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P,* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dengan 800 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P.* Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betaksolol Hidroklorida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 0,11 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah tetes mata, encerkan dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL betaksolol, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm atau dioda "*array"* dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1. [Catatan Gunakan detektor dioda "array" untuk Identifikasi B.]* Laju alir lebih kurang 1,1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan lebih kurang antara 0,8 dan 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

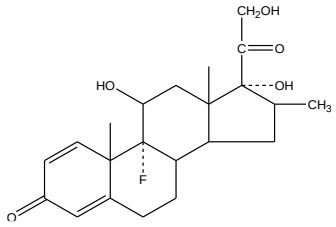
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase betaksolol, $C_{18}H_{29}NO_3$, dalam larutan tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \frac{343{,}89}{307{,}43} \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak betaksolol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Betaksolol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar betaksolol hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *343,89* dan *307,43* berturut-turut adalah bobot molekul betaksolol hidroklorida dan betaksolol.

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

BETAMETASON
Betamethasone



9-Fluoro-11ß,17,21-trihidroksi-16ß-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion [378-44-9]

$C_{22}H_{29}FO_5$ BM 392,46

Betametason mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{22}H_{29}FO_5$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 240º disertai sedikit peruraian.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam dioksan dan dalam metanol; sangat sukar larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Betametason BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Betametason BPFI*.

B. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P- dietilamin P* (2:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Betametason BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai kering.Semprot lempeng dengan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 2) dan panaskan di atas lempeng pemanas ataudi bawah lampu hingga bercak tampak: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Rotasi jenis <1081> Antara +118º dan +126º, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 5 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan krus platina.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P.*

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P.*

Volume penotolan 10 µL.

Fase gerak Buat campuran *toluena P- aseton P- metil etil keton P-asam format P* (55:20:20:5) dalam bejana tanpa penjenuhan.

Penampak bercak Gunakan penampak bercak nomor 5.

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

Fase gerak Buat campuran air - *asetonitril P* (63:37), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah propilparaben, larutkan dalam*etanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason BPFI*, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Masukkan 10,0 mL larutan ini ke dalam vial yang sesuai, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal* hingga kadar betametason lebih kurang 0,1 mg per mL dan kadar propilparaben lebih kurang 0,125 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*r ekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk betametason dan propilparaben berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,4; resolusi, *R* antara puncak betametason dan propilparaben tidak kurang dari 3,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$800C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Betametason BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason terhadap propilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu antara 2° dan 30°.

TABLET BETAMETASON
Betamethasone Tablets

Tablet Betametason mengandung betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Betametason BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Uapkan 50mL *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, diatas tangas air hingga hampir kering, larutkan residu dalam 1 mL *kloroform P*, lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* cara *B* dalam *Betametason* dimulai dengan “ambil 10 mL larutan”.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*
Media disolusi: 900 mL air tambahkan 1,0 mL *Larutan baku internal* pada masing-masing bejana disolusi.

Alat tipe 2:50 rpm

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan $C_{22}H_{29}FO_5$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah testosteron, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason BPFI*, larutkan dalam*metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Pipet 1,0 mL larutan ini,tambahkan 1,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air hingga 900,0 mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*,rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak betametason dan testosteron tidak kurang dari 1,5; waktu retensi relatif betametason dan testosteron masing-masing lebih kurang 0,5 dan 1,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL*) Larutan baku* dan alikot kedalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, $C_{22}H_{29}O_5$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{22}H_{29}FO_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar steroid* <631> menggunakan *Betametason BPFI* dengan kadar lebih kurang 12 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan 1 tablet. Masukkan ke dalam corong pisah 125 mL, tambahkan 20 mL air dan kocok. Ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 15 mL *kloroform P*. Saring melalui kapas yang telah dibilas dengan *kloroform P* ke dalam labu tentukur 50-mL.Encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 20 mL larutan inike dalam labu Erlenmeyer 50 mL bersumbat kaca, uapkan di atas tangas uap hingga hampir kering, dinginkan, larutkan residu dalam 20,0 mL *etanol P.*

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadarsteroid* <631> kecuali meletakkan labu dalam tangas bersuhu 45° ± 1º selama 90 menit, tambahkan 1,0 mL *asam asetat glasial P* dan dinginkan. Hitung jumlah dalam mg betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah betametason dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Betametason BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar betametason dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (1:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 25 mg beklometason, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan *metanol P* sampai tanda dan kocok.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Campur sejumlah volume sama larutan ini dan *Larutan baku internal* yang diukur saksama hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 0,5 mg betametason, masukkan ke dalam corong pisah 125 mL, tambahkan 25 mL air dan kocok dengan pengocok mekanik selama lebih kurang 15 menit. Tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 mL *kloroform P*. Saring ekstrak kloroform melalui lebih kurang 4 g *natrium sulfat anhidrat P* yang telah dibilas dengan *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak dalam gelas piala 150 mL. Uapkan ekstrak di atas tangas uap dengan mengalirkan *nitrogen P* hingga kering, hindarkan pemanasan berlebih. Larutkan residu dalam 2 mL *metanol P* dan pindahkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Bilas gelas piala dengan sedikit *metanol P*, pindahkan bilasan ke dalam labu tentukur yang sama.Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 1,7; waktu retensi relatif beklometason dan betametason berturut-turut lebih kurang 1,4 dan 1,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidaklebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$10\,C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Betametason BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason terhadap beklometason dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu antara 2° dan 25°, penyimpanan diperbolehkan antara 15° dan 30° *[Catatan Kemasan tablet terlindung cahaya dan dari kelembapan berlebih].*

TETES MATA BETAMETASON
Betamethasone Eye Drops

Tetes Mata Betametason adalah larutan steril Betametason Natrium Fosfat dalam *Air murni*. Mengandung betametason natrium fosfat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Betametason Natrium Fosfat BPFI*; lakukan penetapan kadar air secara titrimetri. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin. Lakukan pengerjaan di tempat kering. *Prednisolon Natrium Fosfat BPFI*.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *asetat anhidrat P*-air-*1 butanol P* (20:20:60). Larutan dibuat segera sebelum digunakan.

Larutan uji Pipet sejumlah zat, encerkan dengan air hingga kadar betametason natrium fosfat lebih kurang 0,1%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Natrium Fosfat BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1%.

Larutan pembanding 1 Campuran sejumlah volume sama *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Larutan pembanding 2 Campuran sejumlah volume sama *Larutan Baku* dan larutan *Prednisolon Natrium Fosfat BPFI* 0,1%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Larutan pembanding 1*, dan *Larutan pembanding 2* pada lempeng kromatografi *silika gel* GF_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan keringkan dengan aliran udara, panaskan pada suhu 110° selama 10 menit. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_F , warna, dan intensitas bercak utama dari *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Larutan pembanding 1* menunjukkan satu bercak yang sama.

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

C. Pada sejumlah zat setara dengan 0,2 mg betametason natrium fosfat, tambahkan perlahan-lahan 1 mL *asam sulfat P* dan diamkan selama 2 menit: terbentuk warna kuning kecoklatan, tetapi tidak terbentuk warna merah atau fluorosensi hijau kekuningan.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan terlindung dari cahaya.]*

Dapar fosfat-sitrat pH 5,0 Campur 48,5 mL *asam sitrat 0,1 M* dengan larutan *dinatrium hidrogen fosfat 0,2 M* hingga 100 mL.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar fosfat-sitrat pH 5,0* (40:60), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji persediaan Pipet sejumlah tetes mata, encerkan dengan air hingga kadar betametason natrium fosfat lebih kurang 0,10%.

Larutan uji Pipet lebih kurang 1 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Natrium Fosfat BPFI* dan betametason, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,0060%.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 241 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Pertahankan suhu kolom pada 60°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak betametason natrium fosfat dan puncak betametason tidak kurang dari 3,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji persediaan*, *Larutan uji*, dan *Larutan baku* ke dalam

kromatograf, rekam kromatogram untuk *larutan uji persediaan* dan *larutan uji* tiga kali waktu retensi puncak utama dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Cemaran	Batas
Betametason	tidak lebih dari 1,3 kali respons puncak utama Larutan uji (2,6%)
Cemaran lain	tidak lebih dari 1,5 kali respons puncak utama Larutan uji (3%)
Total cemaran	tidak lebih dari 2,5 kali respons puncak utama Larutan uji (5%)

abaikan respons puncak kurang dari 0,05 kali dari respons puncak utama *Larutan uji* (0,1%).

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

Dapar fosfat-sitrat pH 5,0 Campur 48,5 mL *asam sitrat P* 0,1 M dengan larutan *dinatrium hidrogen fosfat 0,2 M* hingga 100 mL.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar fosfat-sitrat pH 5,0* (45:55), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah hidrokortison, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,06%.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Betametason Natrium Fosfat BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1%.

Larutan baku Buat campuran 5,0 mL *Larutan baku persediaan* dan 10 mL *Larutan baku internal*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji persediaan Pipet sejumlah tetes mata setara dengan 5 mg betametason natrium fosfat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 10 mL *metanol P*, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah zat setara dengan 5 mg betametason natrium fosfat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 10 mL *Larutan baku internal*, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 241 nm dan kolom 5 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Pertahankan suhu kolom pada 60°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit.

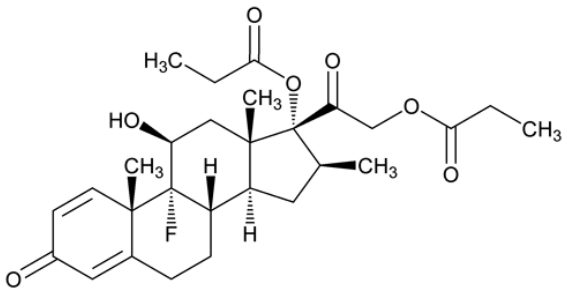
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase betametason natrium fosfat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, dalam larutan tetes mata yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason natrium fosfat dengan hidrokortison dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Betametason Natrium Fosfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar betametason natrium fosfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

BETAMETASON DIPROPIONAT
Betamethasone Dipropionate



9-Fluoro-11ß,17,21-trihidroksi-16ß-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion17,21-dipropionat[5593-20-4]
$C_{28}H_{37}FO_7$ BM 504,59

Betametason Dipropionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidaklebih dari 103,0%, $C_{28}H_{37}FO_7$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Betametason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Beklometason Dipropinat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Betametason Valerat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Betametason Dipropionat BPFI.*

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

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-aseton P* (7:1).

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Rotasi jenis <1081> Antara +63º dan +70º; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per mL dalam *dioksan P.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan krus platina.

Cemaran Organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fasa gerak Buat campuran *asetonitril P* - air (65:35) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Betametason Dipropionat BPFI* dan *Betametason Valerat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak,* hingga diperoleh kadar 0,3 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara betametason valerat dan betametason dipropionat tidak kurang dari 4,0 dan efisiensi kolom tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_S adalah jumlah semua respons puncak.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (1:2), hingga diperoleh waktu retensi betametason dipropionat dan beklometason dipropionat berturut-turut lebih kurang 14 dan 18 menit. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran a*sam asetat P-Metanol P* (1:1000)

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Beklometason Dipropionat BPFI*, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,9 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Dipropionat BPFI*, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL. Masukkan 5,0 mL larutan kedalam vial yang sesuai, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal* hingga kadar betametason dipropionat dan beklometason dipropionat berturut-turut lebih kurang 0,3 dan 0,45 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL. Masukkan 5,0 mL larutan ini kedalam vial yang sesuai, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 atau 240 nm, kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 5 dan 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumLah dalam mg betametason dipropionat, $C_{28}H_{37}FO_7$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{r_U}{r_S} \times \frac{C_S}{C_U} \times 100$$

C_S adalah kadar *Betametason Dipropionat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar betametason dipropionat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu 25°, penyimpanan diperbolehkan antara 15° dan 30°.

KRIM BETAMETASON DIPROPIONAT
Betamethasone Dipropionate Cream

Krim Betametason Dipropionat mengandung betametason dipropionat, $C_{28}H_{37}FO_7$, setara dengan betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumLah yang tertera pada etiket dalam dasar krim yang sesuai.

Baku pembanding *Betametason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Beklometason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P - aseton P* (7:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Betametason Dipropionat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 150 µg per mL.

Larutan uji Masukkan lebih kurang 1,5 g krim ke dalam tabung sentrifuga 50 mL bersumbat kaca. Tambahkan 15 mL campuran 1 bagian volume larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 120) dengan 4 bagian volume *metanol P*. Kocok sampai homogen. Tambahkan 30 mL *heksan P*, kocok selama 10 menit dan sentrifus. Pindahkan lapisan air ke dalam tabung sentrifuga kedua menggunakan alat suntik, tambahkan lebih kurang 20 mL air dan campur. Ekstraksi campuran ini dengan *kloroform P*, dengan mengocok dan sentrifus. Pindahkan lapisan kloroform dengan alat suntik. Uapkan kloroform di atas tangas uap dengan aliran *nitrogen P* sampai kering, dinginkan dan larutkan residu dalam *kloroform P* hingga kadar betametason dipropionat lebih kurang 150 µg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 40 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai kering pada suhu ruang. Amati bercak dibawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Betametason Dipropionat.*

Pengencer Campuran *asam asetat P-metanol P* (1 dalam 1000)

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Beklometason Dipropionat BPFI*, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,45 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Dipropionat BPFI*. Larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam vial yang sesuai dan tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal* hingga kadar betametason dipropionat dan beklometason dipropionat berturut-turut lebih kurang 0,133 dan 0,15 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 2 mg betametason dipropionat. Masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL bertutup. Tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal* dan 10,0 mL *Pengencer*. Panaskan di dalam tangas air pada suhu 60° sambil sesekali dikocok hingga melebur. Pindahkan dari tangas air dan kocok kuat hingga zat memadat kembali. Ulangi pemanasan dan pengocokan. Bekukan dalam tangas metanol-es selama lebih kurang 15 menit dan sentrifus pada 2500 rpm selama lebih kurang 5 menit. Pindahkan beningan ke dalam vial yang sesuai.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 atau 240 nm, kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 5 dan 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \frac{392{,}46}{504{,}59} \times 100$$

C_S adalah kadar *Betametason Dipropionat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar betametason dipropionat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. *392,46* dan *504,59* berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason dipropionat

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu 25°, penyimpanan

diperbolehkan antara 15° dan 30°. Lindungi dari pembekuan.

SALEP BETAMETASON DIPROPIONAT
Betamethasone Dipropionate Ointment

Salep Betametason Dipropionat mengandung betametason dipropionat, $C_{28}H_{37}FO_7$, setara dengan Betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam dasar salep yang sesuai.

Baku pembanding *Betametason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Beklometason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Krim Betametason Dipropionat.*

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Betametason Dipropionat.*

Larutan baku internal dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Krim Betametason Dipropionat* kecuali gunakan campuran *asam asetat P-etanol P* (1 dalam 1000) sebagai pelarut.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan 2 mg betametason dipropionat, masukkan secara kuantitatif ke dalam tabung sentrifuga 50 mL bertutup. Tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal* dan 10,0 mL campuran *asam asetat P-etanol P* (1 dalam 1000). Panaskan dalam tangas air pada suhu 70° sambil sesekali dikocok hingga melebur. Pindahkan dari tangas dan kocok kuat hingga zat memadat kembali. Ulangi pemanasan dan pengocokan. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Krim Betametason Dipropionat* mulai dari ”Bekukan dalam tangas metanol-es”.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Krim Betametason Dipropionat.*

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu 25°, penyimpanan diperbolehkan antara 15° dan 30°. Lindungi dari pembekuan.

BETAMETASON NATRIUM FOSFAT
Betamethasone Sodium Phosphate

9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 21-(dinatrium fosfat) [151-73-5]
$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ BM 516,40

Betametason Natrium Fosfat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih hingga praktis putih; tidak berbau; higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Betametason Natrium Fosfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan *Penetapan kadar air* <1031>*Metode I* sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat di tempat kering. Bahan ini bersifat higroskopis.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Betametason Natrium Fosfat BPFI*.

B. Lakukan *Kromatografi Lapis Tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Butanol P jenuh dengan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 12).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Natrium Fosfat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per mL.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *fase* gerak menguap, semprot lempeng dengan campuran *asam sulfat P-metanol P-asam nitrat P* (10:10:1), panaskan pada suhu 105° selama 10 menit: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

C. Pijarkan pada suhu 800°; lakukan seperti tertera pada *Penetapan Sisa Pemijaran*<301>: sisa menunjukkan reaksi *Natrium* dan *Fosfat* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum*<291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +99° dan +105°, dihitung terhadap zat anhidrat. Lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per 10 mL air.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 10,0%.

Ion fosfat Tidak lebih dari 1,0%.

Larutan baku fosfat dan *Pereaksi fosfat A* Lakukan seperti pada *Fosfat dalam pereaksi* tertera pada *Pereaksi, Indikator* dan *Larutan*.

Pereaksi fosfat B Larutkan 350 mg *p-metilaminofenol sulfat P* dalam 50 mL air, tambahkan 20 g *natrium bisulfit P*, campur hingga larut dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL dan larutkan dalam campuran 10 mL air dan 5 mL *asam sulfat 2 N*, bila perlu hangatkan. Tambahkan masing-masing 1 mL *Pereaksi fosfat A* dan *Pereaksi fosfat B*, encerkan dengan air hingga 25,0 mL dan campur, diamkan pada suhu ruang selama 30 menit. Dengan cara yang sama buat *Larutan baku* menggunakan 5,0 mL *Larutan baku fosfat* sebagai pengganti 50 mg zat uji. Dengan cara yang sama, ukur serapan kedua larutan pada sel 1-cm menggunakan spektrofotometer yang sesuai dan air sebagai blangko pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 730 nm. Serapan larutan zat uji tidak lebih dari serapan *Larutan baku*.

Batas betametason bebas Tidak lebih dari 1,0%.

Larutan uji Larutkan 25,0 mg zat dalam air hingga diperoleh larutan 25,0 mL. Pindahkan 5,0 mL larutan ke dalam corong pisah, ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 25 mL *kloroform P*, saring melalui kapas yang telah dijenuhkan dengan *kloroform P* dan kumpulkan ekstrak dalam labu Erlenmeyer. Uapkan kloroform di atas tangas uap dengan aliran udara hingga kering dan larutan residu dalam *metanol P* hingga 25,0 mL.

Larutan blangko Pindahkan 5,0 mL air ke dalam corong pisah, selanjutnya lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* (A) pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm menggunakan spektrofotometer yang sesuai dan *Larutan blangko*. Hitung jumlah dalam mg betametason bebas dengan rumus:

$$3{,}125A$$

Batas tidak lebih dari 250 µg.

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-kalium fosfat monobasa 0,07 M* (3:2). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Natrium Fosfat BPFI*, larutkan dalam campuran *metanol P*-air (3:2) dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan pelarut yang sama hingga kadar lebih kurang 0,17 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 34 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan campuran *metanol P*-air (3:2) sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2dan simpangan baku relatif pada 5 kali penyuntikan tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL), *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg betametason natrium fosfat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$200C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Betametason Natrium Fosfat BPFI*, dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak betametason natrium fosfat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI BETAMETASON NATRIUM FOSFAT
Betamethasone Sodium Phosphate Injection

Injeksi Betametason Natrium Fosfat adalah larutan steril betametason natrium fosfat dalam *Air untuk Injeksi.*Mengandung betametason natrium fosfat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, setara dengan betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Betametason Natrium Fosfat BPFI;*tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering. Bahan ini sangat higroskopis. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *n-butanol P* yang telah dikocok dengan *asam hidroklorida 1 N*.

Penampak bercak Buat campuran *asam sulfat P- metanol P- asam nitrat P* (10:10:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Betametason Dipropionat Natrium Fosfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai kering pada suhu ruang. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 10 menit. Amati bercak: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 29,2 unit Endotoksin FI per mg betametason.

pH <1071> Antara 8,0 dan 9,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-kalium fosfat monobasa 0,05 M* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 100 mg butilparaben, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *metanol P* sampai tanda, kocok.
Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Natrium Fosfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar 4 mg per mL. Masukkan 3,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Larutan mengandung betametason natrium fosfatlebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 9 mg betametason. Masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal,*encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 5;waktu retensi relatif butilparaben dan betametason natrium fosfat berturut-turut lebih kurang 2,4 dan 1,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

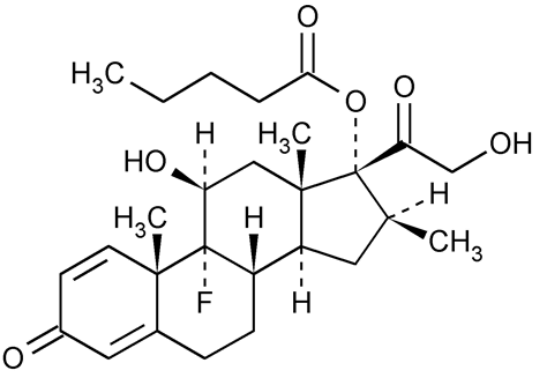
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{392{,}47}{516{,}41}\right)\left(\frac{25C}{V}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

392,47 dan *516,41* berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason natrium fosfat; *C* adalah kadar *Betametason Natrium Fosfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason natrium fosfat terhadap butilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

BETAMETASON VALERAT
Betamethasone Valerate



9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17-valerat [2152-44-5]
$C_{27}H_{37}FO_6$ BM 476,58

Betametason Valerat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{37}FO_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai praktis putih; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 190° disertai penguraian.

Kelarutan Mudah larut dalam aseton dan dalam kloroform; larut dalam etanol; sukar larut dalam benzen; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Betametason Valerat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Beklometason Dipropionat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Betametason Valerat BPFI*.

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *toluena P-etil asetat P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Valerat BPFI*, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar 1 mg per mL.

*Larutan uji*Timbang saksama sejumlah zat,larutkan dalam *etanol P* hingga kadar 1 mg per mL.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan campuran *asam sulfat P-metanol P-asam nitrat P* (10:10:1) dan panaskan pada suhu 105° selama 15 menit: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Rotasi jenis <1081> Antara +75° dan +82°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan krus platina.

Cemaran Organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air-*asam asetat glasial P* (550:450:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 4 mg zat, masukkan ke dalam labu yang sesuai. Tambahkan 10 mL *Fase gerak*, kocok hingga larut.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara puncak betametason valerat dan puncak cemaran lain tidak kurang dari 1,5; dan efisiensi kolom tidak kurang dari 9000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_T}\right)$$

r_i adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran; dan r_T adalah jumLah semua respons puncak.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air* (3:2), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Beklometason dipropionat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan larutan *asam asetat glasial P-metanol P* (1 dalam 1000) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Betametason Valerat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan larutan *asam asetat glasial P-metanol P* (1 dalam 1000), sampai tanda. Campur 5,0 mL larutan ini dan 10,0 mL *Larutan baku internal* dalam vial bersumbat yang sesuai hingga kadar betametason valerat lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan larutan *asam asetat glasial P-metanolP* (1 dalam 1000) sampai tanda. Masukkan 5,0 mL larutan ini ke dalam vial bersumbat yang sesuai, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang

1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncakseperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak betametason valerat dan beklometason dipropionat tidak kurang dari 4,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif beklometason dipropionat dan betametason valerat berturut-turut lebih kurang 1,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg betametason valerat, $C_{27}H_{37}FO_6$, dengan rumus:

$$300C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Betametason Valerat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *Ru* dan *Rs* berturut-turut adalah perbandingan respons puncak betametason valerat dan beklometason dipropionat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KRIM BETAMETASON VALERAT
Betamethasone Valerate Cream

Krim Betametason Valerat mengandung betametason valerat, $C_{27}H_{37}FO_6$, dalam dasar krim yang sesuai setara dengan betametason, mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, $C_{22}H_{29}FO_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Betametason Valerat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Betametason BPFI. Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI*

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti pada *Penetapan kadar*.

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti pada *Penetapan kadar*. Gunakan detektor *diode array* pada panjang gelombang 200-400 nm.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa.*

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer A, Pengencer B, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason BPFI*, *Betametason Valerat BPFI*, dan *Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer B* hingga kadar masing-masing 0,25 µg per mL. Lakukan sonikasi jika perlu.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur masing-masing respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran tertentu, dalam krim dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak *Betametason Valerat BPFI, Betametason BPFI,* atau *Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI* dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Betametason Valerat BPFI, Betametason BPFI,* atau *Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* dan C_U adalah kadar betametason dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase cemaran lain dalam krim dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right)\times\left(\frac{C_s}{C_u}\right)\times\left(\frac{392{,}46}{476{,}58}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran lain dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak betametason valerat dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Betametason Valerat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar betametason dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *392,46* dan *476,58* berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason valerat. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* .

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas tidak lebih dari (%)
Betametason	0,30	1,0
Betametason valerat	1,00	-
Senyawa Sejenis A	1,04	1,0

Betametason Valerat		
Cemaran lain	-	1,0
Total	-	2,0

Abaikan respons puncak kurang dari 0,1% .

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

Larutan A Gunakan air.

Larutan B Gunakan asetonitril P.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Pengencer A Campuran *tetrahirdofuran P* dan air (50:50).

Pengencer B Campuran *asetonitril P* dan air (40:60).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Betametason Valerat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer B* hingga kadar berturut-turut 25 dan 10 µg per mL. Sonikasi jika perlu.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Valerat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer B* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL. Sonikasi jika perlu.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 1,0 mg betametason, masukkan ke dalam tabung sentrifus kaca yang sesuai. Tambahkan 15,0 mL *Pengencer A* dan kocok dengan vorteks untuk mendispersikan sampel secara sempurna. Tambahkan 35,0 mL *Pengencer B*. Larutan ini mengandung 20 µg per mL betametason valerat. Sonikasi selama 10 menit dengan pengocokan secara berulang. Sentrifus untuk memperoleh beningan. Saring dengan penyaring membran berukuran 0,2 µm, gunakan siring kaca. Buang 1 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Suhu *autosampler* diatur 4°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0,0	63	37
7,0	63	37
15,0	30	70
19,0	30	70
19,1	10	90
21,0	10	90
21,1	63	37
25,0	63	37

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara betametason valerat dan senyawa sejenis A betametason valerat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih besar dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih besar dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam krim dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{392{,}46}{476{,}58}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Betametason Valerat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar betametason dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *392,46* dan *476,58* berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason valerat.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau dalam wadah tertutup baik.

SALEP BETAMETASON VALERAT
Betamethasone Valerate Ointment

Salep Betametason Valerat mengandung betametason valerat, $C_{27}H_{37}FO_6$, dalam dasar salep yang sesuai setara dengan betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$,tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Betametason Valerat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI. Betametason BPFI*

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti pada penetapan kadar.

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti pada penetapan kadar. Gunakan detektor *diode array* pada panjang gelombang 200-400 nm.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa.*

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer A, Pengencer B, Larutan kesesuaian sistem, dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason BPFI*, *Betametason Valerat BPFI*, dan *Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer B* hingga kadar masing-masing 0,25 µg per mL. Lakukan sonikasi jika perlu.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara betametason valerat dan senyawa sejenis A betametason valerat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih besar dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih besar dari 5,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur masing-masing respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran tertentu, dalam krim dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak *Betametason Valerat BPFI, Betametason BPFI,* atau *Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI* dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Betametason Valerat BPFI, Betametason BPFI,* atau *Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* dan C_U adalah kadar betametason dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase cemaran lain dalam krim dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{392{,}46}{476{,}58}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran lain dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak betametason valerat dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Betametason Valerat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar betametason dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *392,46* dan *476,58* berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason valerat. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* .

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas tidak lebih dari (%)
Betametason	0,30	1,0
Betametason valerat	1,00	-
Senyawa Sejenis A Betametason Valerat	1,04	1,0
Cemaran lain	-	1,0
Total	-	2,0

Abaikan respons puncak kurang dari 0,1% .

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

Larutan A Gunakan air.

Larutan B Gunakan *asetonitril P* .

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer A Campuran *tetrahirdofuran P* dan air (50:50).

Pengencer B Campuran *asetonitril P* dan air (40:60).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Betametason Valerat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Betametason Valerat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer B* hingga kadar berturut-turut 25 dan 10 µg per mL. Sonikasi jika perlu.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Betametason Valerat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer B* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL. Sonikasi jika perlu.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 1,0 mg betametason, masukkan ke dalam tabung sentrifus bersumbat 50-mL. Tambahkan 15,0 mL *Pengencer A* dan kocok dengan vorteks untuk mendispersikan sampel secara sempurna. Tambahkan 35,0 mL *Pengencer B*. Larutan ini mengandung 20 µg per mL betametason valerat. Sonikasi selama 10 menit dengan pengocokan secara berulang. Sentrifus untuk memperoleh beningan. Saring dengan penyaring membran berukuran 0,2 µm, gunakan siring kaca. Buang 1 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor *diode array* 200-400 nm pada panjang gelombang analisis 240 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Suhu *autosampler* diatur 4°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0,0	63	37
7,0	63	37
15,0	30	70
19,0	30	70
19,1	10	90
21,0	10	90
21,1	63	37
25,0	63	37

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara betametason valerat dan senyawa sejenis A betametason valerat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih besar dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih besar dari 1,0 %.

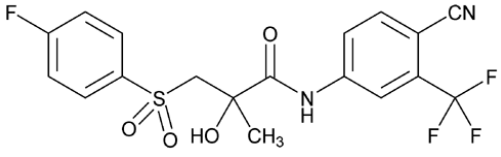
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase betametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam salep dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times \left(\frac{392{,}46}{476{,}58}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Betametason Valerat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar betametason dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *392,46* dan *476,58* berturut-turut adalah bobot molekul betametason dan betametason valerat.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau dalam wadah tertutup rapat, hindarkan dari panas berlebih.

BIKALUTAMIDA
Bicalutamide



*(±)-4'-siano-α,*α,α*-trifluoro-3-[(p-fluorofenil) sulfonil]-2-metil-m-laktotoluidida* [90357-06-5]
$C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$ BM 430,37

Bikalutamida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$, dihitung terhadap zat anhidrat bebas pelarut.

Pemerian Serbuk halus; putih hingga hampir putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam tetrahidrofuran dan dalam aseton; larut dalam asetonitril; agak sukar larut dalam metanol; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Bikalutamida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Bikalutamida BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bikalutamida BPFI.*

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 10 bpj.

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

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

Larutan A, Larutan B, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bikalutamida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem Kromatografi Seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	67	33
16,5	67	33
26,5	40	60
32,5	5	95
32,6	67	33
35	67	33

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan, ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R_1, antara senyawa sejenis A bikalutamida isomer A dan senyawa sejenis A bikalutamida isomer B tidak

kurang dari 0,8; resolusi, R_2, antara senyawa sejenis A bikalutamida isomer B dan bikalutamida tidak kurang dari 8,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak bikalutamida dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Bikalutamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Bikalutamida aminobenzonitril	0,30	1,4	0,1
senyawa sejenis A bikalutamida isomer A	0,64	1,0	0,1
senyawa sejenis A bikalutamida isomer B	0,67	1,0	0,1
Desfluoro bikalutamida	0,83	1,1	0,2
2-fluoro bikalutamida	0,94	1,0	0,2
Bikalutamida	1,00	-	-
Deoksibikalutamida	1,33	1,0	0,2
Bikalutamida sulfida	1,56	1,0	0,1
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,5

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

Larutan A Pipet sejumlah *asam trifluoroasetat P,* encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,01% v/v.

Larutan B Pipet sejumlah *asam trifluoroasetat P,* encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,01% v/v.

Fase gerak Campuran *Larutan A-Larutan B* (52:48), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *Larutan A-Larutan B* (1:2).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Bikalutamida BPFI* dan *Bikalutamida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 5 µg per mL dan 50 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bikalutamida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 10 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara senyawa sejenis A bikalutamida isomer B dan bikalutamida tidak kurang dari 2,0. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A bikalutamida isomer A dan senyawa sejenis A bikalutamida isomer B berturut-turut adalah lebih kurang 0,75 dan 0,78.]* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram , dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase, $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama bikalutamida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Bikalutamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

TABLET BIKALUTAMIDA
Bicalutamide Tablets

Tablet bikalutamida mengandung bikalutamida, $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bikalutamida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.. *Senyawa Sejenis B Bikalutamida BPFI.*

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

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 1000 mL air yang mengandung *natrium lauril sulfat P* 1,0%.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bikalutamida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *tetrahidrofuran P* setara dengan 1% volume akhir, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Kadar larutan 0,05 mg per mL.

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Lakukan penetapan persentase, $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 270 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase bikalutamida, $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Bikalutamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL; *L* adalah jumlah bikalutamida dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) bikalutamida, $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2 Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 2.

Media disolusi, Alat tipe 2, Waktu, Larutan baku, Larutan uji, dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *UJI 1*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) bikalutamida, $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911>

Prosedur keseragaman kandungan

Pengencer Timbang saksama sejumlah *natrium lauril sulfat P*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bikalutamida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. *[Catatan Larutkan Bikalutamida BPFI dalam sejumlah kecil tetrahidrofuran P setara dengan 1% volume akhir sebelum diencerkan dengan Pengencer.]*

Larutan uji persediaan Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL air, dan sonikasi selama 30 menit. Tambahkan 80 mL *tetrahidrofuran P*, dan sonikasi selama 30 menit hingga larut sempurna, dinginkan hingga suhu ruang, dan encerkan dengan *tetrahidrofuran P* sampai tanda. Saring alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Larutan uji Pipet 10,0 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 270 nm terhadap *Pengencer* sebagai blangko. Hitung persentase bikalutamida, $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Bikalutamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar bikalutamida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

4-amino-2-(trifluorometil)benzonitril Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Bikalutamida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Tetrahidrofuran P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg bikalutamida, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Tambahkan 2 mL *Tetrahidrofuran P,* diamkan selama 5 menit. Tambahkan 20 mL *Fase gerak,* sonikasi selama 10 menit, dinginkan hingga suhu ruang. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan saring menggunakan penyaring dengan porositas 0,2 µm.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 5 mm x 12,5 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara bikalutamida dan senyawa sejenis B bikalutamida lebih besar dari 1,9; faktor ikutan untuk bikalutamida kurang dari 1,3; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk bikalutamida tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif*

4-amino-2-(trifluorometil) benzonitril, *bikalutamida dan senyawa sejenis B bikalutamida berturut-turut adalah lebih kurang 0,4; 1,0; dan 1,1].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase 4-amino-2-(trifluorometil) benzonitril dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_U adalah respons puncak 4-amino-2-(trifluorometil) benzonitril dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak bikalutamida dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Bikalutamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif 4-amino-2-(trifluorometil) benzonitril, (1,4).

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

Fase gerak Campuran *tetrahidrofuran P-asetonitril P*-air (20:15:65), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Bikalutamida BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Bikalutamida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Tetrahidrofuran P* hingga kadar berturut-turut 0,8 mg per mL dan 0,4 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar bikalutamida dan senyawa sejenis B bikalutamida berturut-turut 0,04 mg per mL dan 0,02 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Bikalutamida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Tetrahidrofuran P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg bikalutamida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 50 mL *tetrahidrofuran P,* sonikasi tidak kurang dari 10 menit, diamkan hingga suhu ruang. Encerkan dengan *Tetrahidrofuran P* sampai tanda, dan saring menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm. Kadar larutan 0,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom berukuran 5 mm x 12,5 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara bikalutamida dan senyawa sejenis B bikalutamida lebih besar dari 1,9, faktor ikutan untuk bikalutamida tidak lebih dari 1,3, dan simpangan baku relatif bikalutamida pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif bikalutamida dan senyawa sejenis B bikalutamida berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,1.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase bikalutamida, $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$, dalam zat dengan rumus:

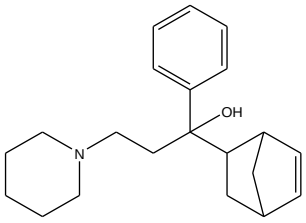
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak bikalutamida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Bikalutamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan uji disolusi yang digunakan jika *Uji 1* tidak digunakan.

BIPERIDEN
Biperiden



α-5-Norbornen-2-il-α-fenil-1-piperidinpropanol [514-65-8]

$C_{21}H_{29}NO$ BM 311,46

Biperiden mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{21}H_{29}NO$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Biperiden BPFI;* keringkan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Biperiden BPFI*.

B. Timbang saksama 180 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 1 mL *asam laktat P*, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Biperiden BPFI;* serapan jenis masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 257 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 5 mL *asam fosfat P*: terjadi larutan berwarna hijau.

D. Larutkan 200 mg zat dalam 80 mL air dengan bantuan 0,5 mL *asam hidroklorida 3 N*, jika perlu hangatkan untuk membantu kelarutan dan kemudian dinginkan. Kedalam 5 mL larutan tambahkan 1 tetes *asam hidroklorida P* dan beberapa tetes*raksa (II) klorida LP:* terbentuk endapan putih. Ke dalam 5 mL larutan yang kedua tambahkantetesan *brom LP:* terbentuk endapan berwarna kuning yang dapat larut kembali dengan pengocokan, penambahan *brom LP* selanjutnya: terbentuk endapan tetap.

Jarak lebur <1021> Antara 112° dan 116°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481**>**

Larutan uji Gunakan *Metanol P* sebagai pelarut.

Larutan baku Gunakan *Metanol P* sebagai pelarut.

Fase gerak Buat campuran *metanol P - amonium hidroksida P* (100:1,5).

Penampak bercak Gunakan penampak bercak nomor 17.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 20 mL *benzen P,* tambahkan 2 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai terjadi warna biru. Lakukan penetapan blangko jika perlu lakukan koreksi.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 31,15 mg $C_{21}H_{29}NO$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

INJEKSI BIPERIDEN LAKTAT
Biperiden Lactate Injection

α-5-Norbornen-2-il-α-fenil-1-piperidin-propanol laktat [7085-45-2].
$C_{21}H_{29}NO.C_3H_6O_3$ BM 401,54

Injeksi Biperiden Laktat adalah larutan steril biperiden laktat, $C_{21}H_{29}NO.C_3H_6O_3$, dalam air untuk injeksi,dibuat dari biperiden dengan bantuan asam laktat. Mengandung biperiden laktat, $C_{21}H_{29}NO.C_3H_6O_3$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Biperiden BPFI;* keringkan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Gunakan sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 50 mg biperiden laktat dan gunakan larutan dari 50 mg *Biperiden BPFI* dalam 25 mL *asam hidroklorida 0,01 N*, lakukan seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, dimulai dengan "Pindahkan larutan ke dalam corong pisah": injeksi memenuhi persyaratan uji.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 83,3 unit endotoksin FI per mg biperiden laktat.

pH <1071> Antara 4,8 dan 5,8.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar

Dapar fosfat-bromkresol ungu Larutkan 38 g *natrium fosfat monobasa P* dan 2 g *natrium fosfatdibasa anhidrat P* dalam 1000 mL air. Jika perlu atur pH hingga 5,3 ± 0,1 (*Larutan A*). Larutkan 400 mg bromkresol ungu dalam 30 mL air, tambahkan 6,3 mL *natrium hidroksida 0,1 N* encerkan dengan air hingga 500 mL (*Larutan B*). Campur volume sama *Larutan A*, *Larutan B* dan *kloroform P* dalam corong pisah, kocok

dan buang lapisan kloroform. Jika terdapat warna dalam ekstrak kloroform ulangi ekstraksi sampai ekstrak kloroform tidak berwarna.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 80 mg *Biperiden BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *metanol P* sampai tanda, campur. Pipet 5mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 25 mL air, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan campur untuk memperoleh *Larutan baku* dengan kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi yang setara dengan 5 mg biperiden laktat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 25 mL air, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur.

Blangko Buat campuran *metanol P* - air (3:1).

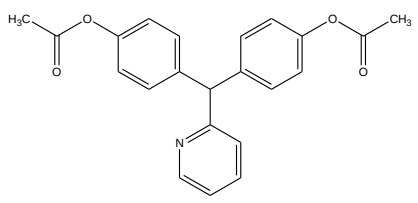
Prosedur Pipet masing-masing 5 mL *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* ke dalam corong pisah berbeda yang berisi 10,0 mL *Dapar fosfat-bromkresol ungu*. Ekstraksi masing-masing larutan dengan 20,0 mL *kloroform P* selama 2 menit. Saring lapisan kloroform dengan kertas saring ke dalam masing-masing labu tentukur 50-mL bersumbat kaca. Ulangi ekstraksi dengan masing-masing 20 mL *kloroform P,* saring dengan kertas saring yang sama kemudian bilas kertas saring dengan 8 mL *kloroform P,* masukkan ekstrak dan kloroform bilasan ke dalam labu tentukur 50-mL yang telah berisi ekstrak pertama, tambahkan *kloroform P,* sampai tanda, campur. Ukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 408 nm. Hitung jumlah dalam mg biperiden laktat, $C_{21}H_{29}NO.C_3H_6O_3$, per mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{401{,}55}{311{,}47}\right)\left(\frac{0{,}1C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

401,55 dan *311,47* adalah bobot molekul biperiden laktat dan biperiden; *C* adalah kadar *Biperiden BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi dalam mL; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, menggunakan kaca tipe I, terlindung cahaya.

BISAKODIL
Bisacodyl



4,4'-(2-Piridilmetilen)difenol diasetat (ester) [603-50-9]

$C_{22}H_{19}NO_4$ BM 361,39

Bisakodil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{19}NO_4$, dihitung terhadap zat kering.*[Catatan Hindari inhalasi dan kontak dengan mata, kulit serta selaput lendir]*.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih; terutama terdiri dari partikel dengan diameter terpanjang lebih kecil dari 50 µm.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform dan dalam benzen; agak sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Bisakodil BPFI*; Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah larutan zat yang telah dikeringkan dalam *kloroform P* (1 dalam 200) dalam sel setebal 1,0 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bisakodil BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *asam hidroklorida 0,05 N* (1 dalam 50.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Bisakodil BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 131° dan 135°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 70 mL *asam asetat glasial P.* Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* menggunakan 3 tetes indikator *p-naftolbenzein LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan36,14 mg$C_{22}H_{19}NO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SUPOSITORIA BISAKODIL
Bisacodyl Suppositories

Supositoria Bisakodil mengandung bisakodil, $C_{22}H_{19}NO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bisakodil BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah supositoria setara dengan lebih kurang 150 mg bisakodil ke dalam labu Erlenmeyer 500 mL, tambahkan 75 mL *heksana P*, panaskan di atas tangas uap sampai melebur. Saring larutan melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang, menggunakan pompa hisap udara. Bilas residu dengan lebih kurang 100 mL *heksana P* hangat hingga bebas lemak, lanjutkan penghisapan hingga residu kering. Larutkan residu dengan membilas saringan dengan lebih kurang 50 mL *aseton P* hangat, kumpulkan filtrat dalam gelas piala 150 mL, uapkan di atas tangas uap sampai lebih kurang 5 mL. Pada cairan residu tambahkan lebih kurang 75 mL air, panaskan di atas tangas uap selama 15 menit, dinginkan. Gores dinding bagian dalam gelas piala untuk mempercepat penghabluran, saring hablur dan keringkan pada suhu 100° selama lebih kurang 15 menit: hablur melebur pada suhu antara 129° dan 135° dan memenuhi uji *Identifikasi A* pada *Bisakodil.*

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

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

Fase gerak Buat campuran *natrium asetat 0,074 M* dalam air (atur pH hingga 7,4 dengan penambahan *asam asetat P* 2,5%) dengan *asetonitril P* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bisakodil BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah supositoria setara dengan lebih kurang 100 mg bisakodil, masukkan ke dalam corong pisah 500 mL, tambahkan 150 mL *n-heksana P*, kocok hingga supositoria larut. Tambahkan 50 mL *asetonitril P*, kocok selama 1 menit dan biarkan memisah. Alirkan lapisan bagian bawah ke dalam labu tentukur 200-mL, ekstraksi lapisan n-heksana yang tersisa dalam corong pisah 2 kali, tiap kali dengan 50 mL *asetonitril P*, kumpulkan lapisan bawah ke dalam labu tentukur di atas. Encerkan kumpulan ekstrak dalam labu tentukur dengan *asetonitril P* sampai tanda, kocok dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm, kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung berisi bahan pengisi *L2.* Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncakseperti tertera pada Prosedur*:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg bisakodil, $C_{22}H_{19}NO_4$, dalam supositoria yang digunakan dengan rumus:

$$200C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar*Bisakodil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan $r_S$berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu tidak lebih dari 30°.

TABLET LEPAS TUNDA BISAKODIL
Bisacodyl Delayed-Release Tablet

Tablet Lepas Tunda Bisakodil mengandung bisakodil, $C_{22}H_{19}NO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bisakodil BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Maserasi sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 300 mg bisakodil dengan 100 mL *aseton P*. Panaskan di atas tangas uap hingga mendidih, saring dan uapkan hingga lebih kurang 20 mL. Tambahkan 200 mL air, hangatkan di atas tangas uap, alirkan gas *nitrogen P* di atas permukaan untuk menguapkan aseton. Setelah 30 menit, dinginkan, saring melalui penyaring kaca masir. Buang filtrat, larutkan hablur dalam 50 mL *aseton P*, uapkan hingga lebih kurang 15 mL. Tambahkan lebih kurang 75 mL air, panaskan di atas tangas uap selama 15 menit, dinginkan. Gores dinding bagian dalam gelas piala untuk mempercepat penghabluran. Saring hablur dan keringkan pada suhu 100° selama 15 menit. Hablur memenuhi uji *Identifikasi A* pada *Bisakodil*.

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

Waktu hancur <1251> Lakukan penetapan seperti tertera pada *Tablet Lepas Tunda*: tablet tidak hancur setelah 1 jam dalam *Cairan lambung buatan LP*, tetapi larut dalam waktu 45 menit dalam *Cairan usus buatan LP.*

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Supositoria Bisakodil*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet.Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg bisakodil, masukkan ke dalam labu tentukur200-mL, tambahkan 25 mL air, kocok secara mekanik selama 15 menit dan sonikasi selama 15 menit. Tambahkan 100 mL *asetonitril P*, kocok secara mekanik selama 15 menit dan sonikasi selama 15 menit. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg bisakodil, $C_{22}H_{19}NO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

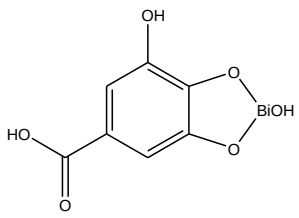
$$200C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Bisakodil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu tidak lebih dari 30°.

Penandaan Pada etiket tertera tablet salut enterik.

BISMUT SUBGALAT
Bismuth Subgallate



Garam basa bismut asam galat [99-26-3]
$C_7H_5BiO_6$ BM 394,09

Bismut Subgalat adalah garam basa yang jika dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam mengandung tidak kurang dari 52,0% dan tidak lebih dari 57,0% Bi_2O_3.

Pemerian Serbuk amorf, kuning terang; tidak berbau; tidak berasa; stabil di udara tetapi dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter;mudah larut dalam asam hidroklorida encer hangat, dalam asam nitrat hangat atau dalam asam sulfat hangat disertai dengan peruraian; mudah larut dalam larutan alkali hidroksida, membentuk larutan jernih warna kuning yang cepat berubah menjadi merah gelap; tidak larut dalam asam mineral sangat encer.

Identifikasi

A. Jika dipanaskan sampai merah: mula-mula mengarang, kemudian meninggalkan residu berwarna kuning. Residu menunjukkan reaksi *Bismut* cara *A* seperti tertera pada *Uji Indentifikasi Umum* <291>.

B. Kocok lebih kurang 100 mg zat dengan *hidrogen sulfida LP* berlebih, saring dan didihkan untuk membebaskan gas terlarut. Dinginkan dan tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna biru lembayung.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Nitrat Campur lebih kurang 100 mg zat dengan 5 mL *asam sulfat 2 N* dan 5 mL *besi(II)sulfat LP*, saring dan tuangkan filtrat hati-hati melalui dinding tabung reaksi pada 5 mL *asam sulfat P*: tidak terjadi warna cokelat kemerahan pada bidang batas kedua cairan.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Didihkan 1,0 g zat dengan 20 mL campuran *asam asetat 6 N* dan air volume sama, dinginkan dan saring. Endapkan bismut dari filtrat dengan mengalirkan *hidrogen sulfida P*, didihkan dan saring. Tambahkan 5 tetes *asam sulfat P* pada filtrat, uapkan hingga kering, pijarkan hingga bobot tetap. Bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Arsen <321> Tidak lebih dari 7,5 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Gerus 400 mg zat dengan *kalsium hidroksida P* bobot sama, pijarkan. Larutkan residu dalam 5 mL *asam hidroklorida 3 N*: tanpa perlakuan lebih lanjut, larutan memenuhi *Uji Batas Arsen*.

Tembaga, Timbal, Perak Pijarkan 3 g zat dalam krus porselen, dinginkan dan tambahkan hati-hati tetes

demi tetes *asam nitrat P* secukupnya sambil dihangatkan hingga larut. Uapkan larutan hingga kering, pijarkan dan dinginkan. Larutkan residu hati-hati dalam *asam nitrat P* secukupnya dengan pemanasan hati-hati, pekatkan larutan hingga lebih kurang 4 mL. Tuang ke dalam 100 mL air, saring, uapkan filtrat di atas tangas uap hingga 20 mL, saring dan bagi filtrat menjadi beberapa bagian masing-masing 5 mL. Gunakan sebagai larutan uji untuk *Tembaga, Timbal* dan *Perak* lakukanseperti tertera pada *Bismut Subnitrat.*

Asam galat bebas Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Kocok 1,0 g zat dengan 20 mL *etanol P* selama 1 menit, saring dan uapkan filtrat hingga kering di atas tangas uap, keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam, pijarkan dalam krus porselen. Biarkan dingin, tambahkan *asam nitrat P* tetes demi tetes, sambil dihangatkan hingga larut. Uapkan hingga kering dan pijarkan hati-hati hingga bobot tetap. Dari bobot residu yang diperoleh, hitung persentase, Bi_2O_3, dalam contoh yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

BISMUT SUBKARBONAT
Bismuth Subcarbonate

Bismut Subkarbonat mengandung tidak kurang dari 97,6% dan tidak lebih dari 100,7% $(BiO)_2CO_3$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter; larut dalam asam encer, membentuk gelembung gas.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Bismut* cara *A dan B* dan *Karbonat* cara *A dan B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum*<291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Klorida <361>Tidak lebih dari 0,05% lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan persediaan Campur 5,0 g zat dengan 10 mL air, tambahkan 20 mL *asam nitrat P*, hangatkan hingga larut, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Larutan uji Tambahkan 4 mL *asam nitrat P* pada 6,6 mL *Larutan persediaan* dan encerkan dengan air hingga 50 mL. Sejumlah 15,0 mL *Larutan uji* tidak lebih keruh dari 70 µL *asam hidroklorida 0,020 N*, yang diperlakukan sama.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 10 mg (1,0%); lakukan penetapan sebagai berikut: didihkan 1,0 g zat dengan 20 mL campuran *asam asetat P*-air (1:1). Setelah 2 menit, dinginkan dan saring. Kumpulkan filtrat, bilas residu dengan 20 mL air dan tambahkan air bilasan ke dalam filtrat. Tambahkan 2 mL *asam hidroklorida 2 N* dan 20 mL air pada larutan ini. Panaskan hingga mendidih dan tambahkan *hidrogen sulfida P* ke dalam larutan hingga terbentuk endapan. Dinginkan campuran dan saring. Kumpulkan filtrat, bilas residu dengan air dan tambahkan air bilasan ke dalam filtrat. Uapkan larutan hingga kering di atas tangas air. Tambahkan 0,5 mL *asam sulfat P* pada residu, keringkan perlahan, dinginkan dan timbang.

Nitrat Tidak lebih dari 0,4%; lakukan penetapan sebagai berikut:

Titran indigo karmin Larutkan 4 g *indigo karmin P* dalam 900 mL air, tambahkan 2 mL *asam sulfat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan baku Buat larutan *kalium nitrat P* dalam air yang mengandung 0,0815 mg per mL (setara dengan 0,05 mg nitrat per mL). Pipet 20 mL larutan ini ke dalam labu Erlenmeyer 125 mL.

Larutan uji Tambahkan 20,0 mL air ke dalam labu Erlenmeyer 125 mL yang berisi 250 mg bismut subkarbonat, goyang hingga tersuspensi.

Prosedur Tambahkan 0,05 mL *Titranindigo karmin* ke dalam *Larutan baku* dan *Larutan uji.* Tambahkan 30 mL *asam sulfat P* secara hati-hati dan segera titrasi dengan *Titran indigo karmin,* sampai terbentuk warna biru stabil. Volume *Titran indigo karmin* yang digunakan untuk *Larutan uji* tidak lebih banyak dari *Larutan baku.*

Perak Tidak lebih dari 25 bpj; Lakukan penetapan sebagai berikut: tambahkan 1 mL air dan 4 mL *asam nitrat P* pada 2,0 g zat, panaskan perlahan hingga larut dan encerkan dengan air hingga diperoleh 11 mL larutan, dinginkan. Tambahkan 2 mL *asam hidroklorida 1 N,* biarkan di tempat gelap selama 5 menit: tidak lebih keruh dari campuran 10 mL larutan yang mengandung perak nitrat 7,87 µg per mL, 1 mL *asam nitrat P* dan 2 mL *asam hidroklorida 1 N* yang diperlakukan sama.

Arsen <321>*Metode I* Tidak lebih dari 50 bpj. Lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: larutkan 600 mg zat dalam 35 mL *asam hidroklorida 3 N*.

Tembaga Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan baku Masukkan 1,34 g *tembaga(II) klorida P,* 10 g *amonium klorida P* dan 3 mL larutan *natrium metabisulfit P* (275 mg per mL) ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan air sampai tanda. Larutan sediaan ini setara dengan 5 mg per mL tembaga. Encerkan secara bertahap dan kuantitatif sejumlah volume larutan yang telah diukur saksama dengan *asam nitrat 2 N* hingga kadar setara dengan 10 µg per mL tembaga. Campur 0,25 mL larutan ini dengan 9,75 mL air.

Larutan uji Tambahkan 2 mL *amonium hidroksida 6 N* ke dalam 5 mL larutan sediaan yang diperoleh dari *Uji Klorida,*encerkan dengan air hingga 50 mL dan saring.

Prosedur Tambahkan 1 mL larutan *natrium dietilditiokarbamat P* (1 dalam 1000) ke dalam 10 mL *Larutan baku* dan *Larutan uji:* warna *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku.*

Timbal Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut:

Pengencer Gunakan *Asam nitrat 6 N* bebas timbal.

Larutan baku Buat larutan tembaga nitrat dalam *Pengencer* dengan kadar 0,1598 mg per mL. Larutan ini mengandung timbal 100 µg per mL. Encerkan bertahap sejumlah volume larutan yang telah diukur saksama, dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan yang mengandung timbal 1,0; 2,0 dan 3,0 µg per mL.

Larutan uji Larutkan 12,5 g bismut subkarbonat dalam 75 mL *Pengencer.* Panaskan hingga mendidih selama 1 menit, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometer serapan atom*seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi timbal 283,3 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom; yang dilengkapi dengan lampu *"hollow cathode"* timbal dan nyala udara asetilena menggunakan *Pengencer* 1 : 5 sebagai blangko. Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar timbal dalam µg per mL. Hitung kadar timbal, *C,*µg per mL dalam *Larutan uji.* Hitung persentase timbal (Pb) dalam zat uji, dengan rumus:

$$\frac{C}{12.500}$$

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 3 mL *asam nitrat P,* encerkan dengan air hingga 250 mL, tambahkan 0,3 mL*jingga xilenol LP* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna kuning.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M setara dengan12,75 mg $(BiO)_2CO_3$.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

BISMUT SUBNITRAT
Bismuth Subnitrate

Bismut hidroksida nitrat oksida [1304-85-4]
$Bi_5O(OH)_9(NO_3)_4$ BM 1461,99

Bismut Subnitrat adalah garam basa mengandung setara tidak kurang dari 79,0% Bi_2O_3 dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbukputih; agak higroskopis.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol; mudah larut dalam asam hidroklorida dan dalam asam nitrat.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Bismut* cara *A* dan *Nitrat* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum*<291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Karbonat Tambahkan 3 g zat pada 3 mL *asam nitrat P* hangat; tidak terjadi gelembung gas. Tuang larutan ke dalam 100 mL air; terbentuk endapan putih, saring, uapkan filtrat di atas tangas uap hingga 30 mL dan saring. Bagi filtrat menjadi beberapa bagian masing-masing 5 mL, gunakan untuk pengujian *Klorida, Sulfat, Tembaga, Timbal* dan *Perak.*

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,035%; lakukan penetapan menggunakan 10 mL larutan yang diperoleh dari uji *Karbonat:* larutan yang diperoleh tidak lebih keruh dari 0,50 mL *asam hidroklorida 0,020 N.*

Sulfat <361> Pada 5 mL larutan yang diperoleh dari uji *Karbonat* tambahkan 5 tetes *barium nitrat LP*: tidak segera terjadi kekeruhan.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Didihkan 1,0 g zat dengan 20 mL campuran *asam asetat 6 N* dan air volume sama, dinginkan dan saring. Tambahkan 2 mL *asam hidroklorida 3 N*, endapkan bismut dengan mengalirkan hidrogen *sulfida P,* didihkan dan saring. Pada filtrat tambahkan 5 tetes *asam sulfat P,* uapkan hingga kering dan pijarkan hingga bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Garam amonium Didihkan lebih kurang 100 mg zat dengan 5 mL *natrium hidroksida 1 N*: uap yang terjadi tidak mengubah warna kertas lakmus *merah P* lembap menjadi biru.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 8 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Campur 375 mg zat dengan 5 mL air, tambahkan 2 mL *asam sulfat P* dengan hati-hati dan panaskan sampai terjadi asap belerang trioksida dalam jumlah banyak. Dinginkan, tambahkan dengan hati-hati 10 mL air, uapkan lagi sampai terjadi asap kuat; ulangi jika perlu untuk menghilangkan sisa asam nitrat.

Tembaga Pada 5 mL larutan zat yang diperoleh dari uji *Karbonat* tambahkan *amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih: tidak terjadi warna kebiruan.

Timbal Pada 5 mL larutan zat yang diperoleh dari uji *Karbonat*, tambahkan 5 mL *asam sulfat 2 N*: larutan tidak berkabut.

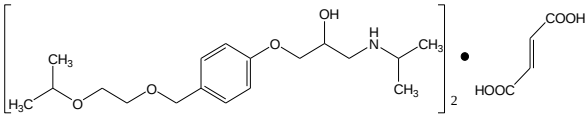
Perak Pada 5 mL larutan zat yang diperoleh dari uji *Karbonat* tambahkan*asam hidroklorida P* tetes demi tetes: tidak terbentuk endapan yang tidak larut dalam *asam hidroklorida P* sedikit berlebih, tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N.*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL, tambahkan 5 mL air dan 2 mL *asam nitrat P*, jika perlu hangatkan agar larut. Encerkan dengan air hingga 100 mL, tambahkan 0,3 mL indikator *jingga xilenol LP*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna kuning.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan11,65 mg Bi_2O_3

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BISOPROLOL FUMARAT
Bisoprolol Fumarate



(±)-1-[[α-(2-isopropoksietoksi)-p-tolil]oksi]-3-(isopropilamino)-2-propanol fumarat (2:1) (garam)[104344-23-2]
$(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$ BM 766,96

Bisoprolol Fumarat mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,0% $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk kristal putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam metanol; mudah larut dalam kloroform, dalam asam asetat glasial dan dalam alkohol; sukar larut dalam aseton dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Bisoprolol Fumarat BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 60°selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A.Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Bisoprolol Fumarat BPFI.*

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

Rotasi jenis <1081> Antara -2° dan +2°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per mL dalam *metanol P.*

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase jumlah semua cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah jumlah semua respons puncak, tidak termasuk respons puncak asam fumarat dan bisoprolol; r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Asam fumarat Tidak kurang dari 14,8% dan tidak lebih dari 15,4% asam fumarat, dihitung terhadap zat anhidrat. Timbang saksama sejumlah lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala dan larutkan dalam 70 mL *etanol mutlak P*. Tambahkan 8 mL *tetrabutil amonium hidroksida 0,1 N LV* dan aduk selama 2 menit. Titrasi dengan *tetrabutil amonium hidroksida 0,1 N LV,* Tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektroda gelas-kalomel. Jika perlu lakukan penetapan blangko dan koreksi.

Tiap mL tetrabutil amonium hidroksida 0,1 N setara dengan 5,804 mg asam fumarat

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

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (35:65).

Fase gerak Tambahkan 5 mL *asam heptafluorobutirat P*, 5 mL *dietilamina P* dan 2,5 mL *asam format P* ke dalam labu yang berisi 1000 mL *Pengencer*. Campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan propanolol hidroklorida dan bisoprolol fumarat dalam *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak bisoprolol dan puncak propanolol tidak kurang dari 7,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncakseperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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

Hitung jumlah dalam mg bisoprolol fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Bisoprolol Fumarat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

TABLET BISOPROLOL FUMARAT
Bisoprolol Fumarate Tablets

Tablet Bisoprolol Fumarat mengandung bisoprolol fumarat $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bisoprolol Fumarat BPFI*, lakukan pengeringan pada 60°selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *diklormetana P-metanol P-amonia P* (70:10:0,8).

Larutan baku Timbang sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPFI*, larutkan dalam campuran *diklormetana P-metanol P* (70:30) hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan uji Serbukkan tidak kurang dari 5 tablet dan timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg bisoprolol fumarat, masukkan ke dalam labu 50 mL. Tambahkan lebih kurang 20 mL campuran *diklormetana P-metanol P* (70:30), kocok selama 30 menit, sentrifus dan gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang dua per tiga tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap, keringkan dengan dialiri udara dingin. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi: 900 mLair.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air-*trietilamina P-asam fosfat P* (160:35:5:2,5).

Fase gerak Buat campuran *trietilamina P*-air-*metanol P* (2:100:68), atur pH hingga 4,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar dua kali kadar bisoprolol fumarat dalam *Larutan uji.*

Larutan baku Campur sejumlah volume sama *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot dan encerkan dengan volume sama, menggunakan *Pengencer*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm x 33 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak bisoprolol. Hitung jumlah dalam mg bisoprolol fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2

Jika produk memenuhi uji ini, penandaan mencantumkan memenuhi *Uji 2 Disolusi*.

Media disolusi: 900 mL *natrium klorida 0,5 M*

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$ yang terlarut seperti yang tertera pada *Uji 1*.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $(C_{18}H_{31}\ NO_4)_2.C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (35:65).

Fase gerak Tambahkan berturut-turut 5 mL *asam heptafluorobutirat P*, 5 mL *dietilamina P* dan 2,5 mL *asam format P* ke dalam labu yang berisi 1000 mL *Pengencer*. Campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan propranolol hidroklorida dan bisoprolol fumarat dalam *Pengencer* hingga kadar masing-masing 0,5 dan 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg bisoprolol fumarat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Tambahkan 10 mL *Pengencer* dan sonikasi selama 10 menit. Dinginkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus selama 20 menit dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak bisoprolol dan puncak propranolol tidak kurang dari 7,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

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

Hitung jumlah, dalam mg bisoprolol fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Bisoprolol Fumarat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

Penandaan Pada etiket dinyatakan *Uji 2 Disolusi* jika tidak digunakan *Uji 1*.

BLEOMISIN SULFAT
Bleomycin Sulfate

Bleomisin Sulfat adalah garam sulfat bleomisin, suatu campuran glikopeptida sitotoksik yang di hasilkan dari pertumbuhan *Streptomyces verticillus* atau dihasilkan dengan cara lain. Potensi tidak kurang dari 1,5 unit bleomisin dan tidak lebih dari 2,0 unit per mg bleomisin.

Pemerian Serbuk amorf, warna krem.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Bleomisin Sulfat BPFI;* Sebelum digunakan, keringkan dalam desikator berisi *fosfor pentoksida P* dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu ruang selama 3 jam. Simpan dalam lemari pembeku, terlindung cahaya dan

biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka, sangat higroskopis. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan infamerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bleomisin Sulfat BPFI.*

B. Menunjukan reaksi *Sulfat* cara *A, B*dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum*<291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 unit per mL bleomisin.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 6,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Tembaga Tidak lebih dari 0,1%.

Asam nitrat encer Encerkan 20 mL *asam nitrat P* dengan air hingga 2000 mL.

Larutan persediaan tembaga Timbang 1,0 g *tembaga P,*masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam 20 mL *asam nitrat P,* encerkan dengan *asam nitrat encer P,* sampai tanda. Simpan dalam botol polietilen. Larutan ini mengandung tembaga 1000 µg per mL.

Larutan baku Masukkan 5,0 mL *Larutan persediaan tembaga* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam nitrat encer P,* sampai tanda. Pipet berturut-turut 3,0; 9,0 dan 15,0 mL larutan ini ke dalam tiga labu tentukur 100-mL yang berbeda, encerkan masing-masing dengan *asam nitrat encer P* sampai tanda. Larutan baku ini berturut-turut mengandung tembaga 1,5; 4,5 dan 7,5µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat, larutkan dalam 10,0 mL *asam nitrat encer P.*

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang emisi 324,8 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang sesuai; yang dilengkapi dengan lampu*"hollow cathode"*tembaga dan nyala udara asetilena menggunakan *asam nitrat encer P* sebagai blangko. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* terhadap kadar tembaga dalam µg per mL. Dari kurva yang diperoleh hitung kadar tembaga, *C*, dalam µg per mL *Larutan uji.* Hitung persentase tembaga dalam serbuk yang digunakan, dengan rumus:

$$\frac{C}{W}$$

W adalah bobot dalam mg zat uji.

Kandungan bleomisin Kandungan bleomisin A_2 adalah antara 55% dan 70%; bleomisin B_2 adalah antara 25% dan 32%; bleomisin B_4 tidak lebih dari 1%; persentase campuran bleomisin A_2 dan bleomisin B_2 tidak kurang dari 90%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Timbang 960 mg *natrium 1-pentanasulfonat P,* larutkan dalam 1000 mL *asam asetat 0,08 N* yang telah diawaudarakan, atur pH hingga 4,3 dengan penambahan *amonium hidroksida P,* saring dan awudarakan *[Catatan Untuk memperoleh kromatogram yang memuaskan, dapat ditambahkan 1,86 g dinatrium edetat].* Gunakan gradien linier dari 10% sampai 40% *metanol P* dalam campuran larutan di atas dengan waktu pencampuran gradien 60 menit dan biarkan kromatografi berlanjut dengan campuran gradien terakhir selama 20 menit atau hingga dimetil bleomisin A_2 tereluasi.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam air yang telah diawaudarakan hingga kadar lebih kurang 2,5 unit per mL bleomisin. Simpan larutan ini dalam lemari pendingin sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons dari semua puncak. Urutan eluasi adalah asam bleomisinat, bleomisin A_2 (puncak utama), bleomisin A_5, bleomisin B_2 (puncak utama), bleomisin B_4 dan dimetil bleomisin A_2. Hitung persentase dari bleomisin A_2, bleomisin B_2 dan bleomisin B_4 dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_f}{r_t}\right)$$

r_f adalah respons puncak bleomisin yang ditentukan dan r_t adalah jumlah respons semua puncak.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan bleomisin sulfat adalah steril, harus memenuhi persyaratan *Sterilitas dan Endotoksin bakteri* seperti yang tertera pada*Bleomisin untuk Injeksi*. Jika pada etiket dinyatakan bleomisin sulfat harus diproses lebih lanjut untuk penyiapan sediaan injeksi harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti yang tertera pada *Bleomisin untuk Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *dapar nomor 16* dan encerkan secara kuantitatif dengan *dapar nomor 16* hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> menggunakan sejumlah volume *Larutan uji* yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *dapar nomor 16* hingga diperoleh *Enceran larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika Bleomisin sulfat digunakan untuk penyiapan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus melalui proses pembuatan sediaan injeksi.

BLEOMISIN UNTUK INJEKSI
Bleomycin for Injection

Bleomisin untuk Injeksi mengandung bleomisin sulfat setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% bleomisin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bleomisin Sulfat BPFI;* Sebelum digunakan keringkan dalam desikator berisi *fosfor pentoksida P* dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu ruang selama 3 jam. Bersifat higroskopik. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku dan biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bleomisin Sulfat BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A, B, C* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 10,0 unit Endotoksin FI per unit bleomisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Penyaring Membran* dalam *Uji Sterilitas Sediaan.*

Air <1031> *Metode I C* Tidak lebih dari 6,0% siapkan zat untuk uji berikut: Gunakan jarum suntik kering untuk menyuntikkan 4 mL metanol anhidrat melalui septum dari 2 wadah yang telah ditara berurutan dan kocok sampai larut. Gunakan jarum suntik yang sama, aspirasi isi dari dua wadah, pindahkan ke dalam labu titrasi dan titrasi. Lakukan penetapan blangko pada 8 mL metanol anhidrat. Tetapkan berat wadah kosong dan hitung persentase air.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *pH*, *Tembaga* dan *Kandungan bleomisin* seperti tertera pada *Bleomisin Sulfat*. Juga memenuhi syarat *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

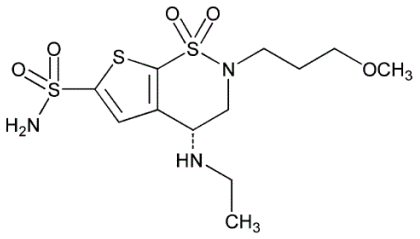
Penetapan kadar

Larutan uji Konstitusikan isi wadah seperti yang tertera pada etiket. Keluarkan seluruh isi menggunakan alat suntik jarum hipodermik yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dengan *dapar nomor 16* hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> menggunakan sejumlah volume *Larutan uji* yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *dapar nomor 16* hingga diperoleh *Enceran larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi.*

BRINZOLAMIDA
Brinzolamide



(R)-4-(Etilamino)-3,4-dihidro-2-(3-metoksipropil)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamida 1,1-dioksida [138890-62-7]

$C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$ BM 383,51

Brinzolamida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol.

Baku pembanding *Brinzolamida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis A Brinzolamida BPFI. Senyawa Sejenis B Brinzolamida BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Brinzolamida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan kesesuaian sistem* seperti yang diperoleh pada uji batas *Senyawa Sejenis A Brinzolamida*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 20 bpj.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100º-105º selama 3 jam.

Senyawa Sejenis A Brinzolamida Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etanol mutlak P-heksan P-metanol P-dietilamin P* (55:40:5:0,2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> *[Catatan Gunakan heksan P yang sesuai untuk KCKT.]*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Brinzolamida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Brinzolamida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga kadar berturut-turut 0,4 mg per mL dan 0,02 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L51*. Laju alir lebih kurang 0,75 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak brinzolamida dan senyawa sejenis A brinzolamida tidak kurang dari 1,8; efisiensi kolom untuk puncak brinzolamida tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak brinzolamida tidak lebih dari 1,8 *[Catatan Waktu retensi relatif brinzolamida dan senyawa sejenis A brinzolamida berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2.]*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 5 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A brinzolamida dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_T}\right)\times 100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis A brinzolamida dan r_T adalah jumlah semua respons puncak brinzolamida dan senyawa sejenis A brinzolamida.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% (untuk *Prosedur 1)*. Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0% (untuk *Prosedur 2)*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Fase gerak A Lakukan seperti tertera pada *Fase gerak* pada *Penetapan kadar*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak B Campuran *asetonitril P-Dapar* (35:65), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Brinzolamida BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Brinzolamida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak A* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak A* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* menggunakan *Fase gerak A,* rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak brinzolamida dan senyawa sejenis B brinzolamida tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom puncak brinzolamida tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak brinzolamida tidak lebih dari 2,0 *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis B brinzolamida dan brinzolamida berturut-turut adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0.]*

Prosedur 1

Gunakan *Fase gerak A*. Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 20 menit, rekam kromatogram, ukur semua respons puncak kecuali puncak *Fase gerak A*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_T adalah jumlah semua respons puncak.

Prosedur 2

Gunakan *Fase gerak B*. Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 20 menit, rekam kromatogram dan ukur respons puncak brinzolamida dan semua respons puncak dengan retensi relatif lebih besar dari 6. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_T adalah jumlah semua respons puncak.

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

Dapar Tambahkan 4,0 mL *trietilamin P* ke dalam 1000 mL air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (25:75), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Brinzolamida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom puncak brinzolamida tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis; faktor ikutan brinzolamida tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase brinzolamida, $C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$ dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Brinzolamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar brinzolamida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SUSPENSI TETES MATA BRINZOLAMIDA
Brinzolamide Ophthalmic Suspension

Suspensi tetes mata brinzolamida adalah suspensi brinzolamida dalam air, steril, mengandung antimikrobial yang sesuai. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, brinzolamida, $C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Brinzolamida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis A Brinzolamida BPFI; Senyawa Sejenis B Brinzolamida BPFI.*

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

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan Membran*.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5.

Senyawa Sejenis A Brinzolamida Tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etanol mutlak P-heksan P-metanol P-dietilamin P* (55:40:5:0,2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> *[Catatan Gunakan heksan P yang sesuai untuk KCKT.]*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Brinzolamida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Brinzolamida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan

etanol mutlak P hingga kadar berturut-turut 0,4 mg per mL dan 0,02 mg per mL.

Larutan uji Ukur sejumlah volume suspensi tetes mata setara dengan 10 mg brinzolamida ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L51*. Laju alir lebih kurang 0,75 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak brinzolamida dan senyawa sejenis A brinzolamida tidak kurang dari 1,8; efisiensi kolom puncak brinzolamida tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan brinzolamida tidak lebih dari 1,8 *[Catatan Waktu retensi relatif brinzolamida dan senyawa sejenis A brinzolamida berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2.]*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 5 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A brinzolamida dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_T}\right)\times 100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis A brinzolamida dan r_T adalah jumlah semua respons puncak brinzolamida dan senyawa sejenis A brinzolamida.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku A, Larutan kesesuaian sistem, *Larutan uji*, *Sistem kromatografi*, dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku B Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Brinzolamida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2,5 µg per mL.

Prosedur Suntikkan setara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam sediaan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{356{,}46}{445{,}49}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak brinzolamida dari *Larutan baku B;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Brinzolamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku B;* C_U adalah kadar brinzolamida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *356,46* dan *445,49* berturut-turut adalah bobot molekul des-etil brinzolamida dan des-etil brinzolamida oksalat.

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

Dapar Timbang sejumlah *amonium asetat P*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 11,75 g per L. Atur pH hingga 5,2 dengan penambahan *asam asetat P*.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (35:65), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Brinzolamida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Brinzolamida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Larutan baku A* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL.

Larutan uji Ukur sejumlah volume suspensi tetes mata setara dengan 10 mg brinzolamida ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan mengandung 0,2 mg per mL brinzolamida.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak brinzolamida dan senyawa sejenis B brinzolamida tidak kurang dari 4,5; faktor ikutan puncak brinzolamida tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A,* rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis B brinzolamida adalah antara 0,48 dan 0,61; dan waktu retensi relatif brinzolamida lebih kurang 1,0.]*

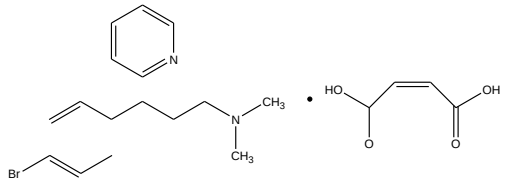
Prosedur Suntikkan setara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku A* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase brinzolamida, $C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku A;* C_S adalah kadar *Brinzolamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku A;* C_U adalah kadar brinzolamida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 4º dan 30º.

BROMFENIRAMIN MALEAT
Brompheniramine Maleate



(±)-2-p-Bromo-α-2-(dimetilamino)etilbenzil piridin maleat (1:1) [980-71-2]
$C_{16}H_{19}BrN_2.C_4H_4O_4$ BM 435,31

Bromfeniramin Maleat dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{16}H_{19}BrN_2.C_4H_4O_4$.

Pemerian Serbuk hablur putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Bromfeniramin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bromfeniramin Maleat BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 35 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Bromfeniramin Maleat BPFI.*

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Jarak lebur<1021> Antara 130° dan 135°.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran organik Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 5 mL *metilen klorida P*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 4 mm x 1,2 m berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *S1AB*. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor masing-masing berturut-turut pada suhu 190°, 250°dan 250°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa, atur laju alir hingga waktu retensi puncak utama 6 sampai 7 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak bromfeniramin maleat tidak lebih dari 1,8.

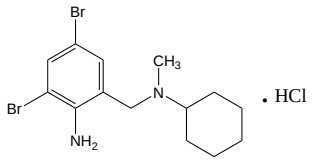
Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 1 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogam selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak bromfeniramin dan ukur masing-masing respons puncak. Hitung persentase jumlah semua respons puncak asing (kecuali puncak pelarut dan asam maleat jika ada).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 425 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes indikator *kristal violet LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan21,77 mg $C_{16}H_{19}BrN_2.C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

BROMHEKSIN HIDROKLORIDA
Bromhexine Hydrochloride



N-(2-Amino-3,5-dibromobenzil)-N-metilsikloheksanamin hidroklorida [611-75-6]
$C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$ BM 412,6

Bromheksin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Bromheksin Hidroklorida BPFI*; *Senyawa Sejenis C Bromheksin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bromheksin Hidroklorida BPFI.* Jika spektrum yang berasal dari padatan menunjukkan perbedaan, larutkan zat dan baku pembanding secara terpisah dalam *metanol P*, uapkan hingga kering dan gunakan residu untuk penetapan.

B. Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 1 mL *metanol P* dan tambahkan 1 mL air. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Warna dan akromisitas <1291> Larutkan 600 mg zat dalam 20 mL *metanol P*: Larutan jernih dan warna tidak lebih intensif daripada larutan pembanding W_6.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; Lakukan pengeringan pada suhu 100° - 105° menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; Lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Cemaran organik Senyawa sejenis A bromheksin, senyawa sejenis B bromheksin, senyawa sejenis C bromheksin, senyawa sejenis D bromheksin, dan senyawa sejenis E bromheksin tidak lebih dari 0,2%; tidak lebih dari satu puncak senyawa sejenis bromheksin yang lebih besar dari 0,1%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam fosfat pH 7,0 Pipet 0,5 mL *asam fosfat P* ke dalam labu berisi 950 mL air, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan lebih kurang 1,5 mL *trietilamina P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam fosfat pH 7,0-asetonitril P* (20:80). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa Sejenis C Bromheksin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Tambahkan 1 mL *Larutan uji*. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 248 nm dan kolom 4,6 mm x 12 cm berisi bahan pengisi *L1* "*end capped"* dengan ukuran pertikel 3 μm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak senyawa sejenis C bromheksin dan puncak bromheksin hidroklorida tidak kurang dari 12,0; waktu retensi relatif bromheksin, senyawa sejenis A bromheksin, senyawa sejenis B bromheksin, senyawa sejenis C bromheksin dan senyawa sejenis D bromheksin berturut turut adalah 1,0; 0,1; 0,2; 0,4 dan 0,5.

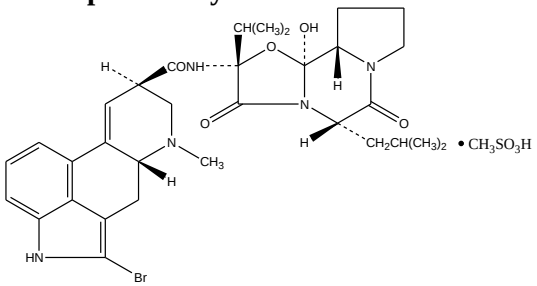
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μL) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama 2,5 kali waktu retensi bromheksin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase cemaran berdasarkan perbandingan puncak kromatogram. Abaikan puncak dengan respons setengah kali respons puncak utama *Larutan baku 2*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 70 mL *etanol P* dan tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 0,1 N*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* tentukan titik akhir secara potensiometrik. Baca volume diantara 2 titik infleksi.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 41,26 mg $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$

Wadah dan penyimpanan Terlindung cahaya.

BROMOKRIPTIN MESILAT
Bromocriptine Mesylate



2-Bromoergokriptina monometanasulfonat (garam)
[22260-51-1]
$C_{32}H_{40}BrN_5O_5.CH_4SO_3$ BM 750,70

Bromokriptin Mesilat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{32}H_{40}BrN_5O_5.CH_4SO_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur halus, putih atau sedikit berwarna; tidak berbau atau berbau khas lemah.

Baku pembanding *Bromokriptin Mesilat BPFI*; higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang tidak dikeringkan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bromokriptin Mesilat BPFI*.

B. Larutan dalam *asam metansulfonat-metanol 0,1 M*: spektrum serapan ultraviolet menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Bromokriptin Mesilat BPFI*.

Warna dan Akromisitas <1291>

Larutan padanan Buat larutan *A, B* dan *C* yang masing-masing mengandung *kobalt(II) klorida LP, besi(III) klorida LP, tembaga(II) sulfat LP* dan *larutan asam hidroklorida LP* (1 dalam 40) dengan perbandingan sebagai berikut: A. (3,0:3,0:2,4:31,6), B. (1,0:2,4:0,4:36,2) dan C. (0,6:2,4:0:37,0).

Prosedur Larutkan sejumlah zat dalam *metanol P* hingga kadar 10 mg per mL, bandingkan larutan ini dengan 10 mL *Larutan padanan* dalam tabung yang jenisnya sama: larutan harus jernih dan warnanya tidak lebih gelap dari *Larutan padanan A, B* dan *C*.

Rotasi jenis <1081> Antara +95° dan +105°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat dalam campuran *metilen klorida P-metanol P* (1:1) dengan kadar 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan penetapan dengan cara *Analisis Termal* <741>, tetapkan persentase zat yang menguap dengan analisis termogravimetrik menggunakan lebih kurang 10 mg zat yang ditimbang saksama. Panaskan zat uji dengan kenaikan 10° per menit dan dialiri *nitrogen P* dengan laju alir lebih kurang 45 mL per menit. Rekam termogram dari suhu 25° hingga 160°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Asam metanasulfonat Tidak kurang dari 12,5% dan tidak lebih dari 13,4% CH_3SO_3H, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu titrasi, larutkan dalam 70 mL *metanol P*, titrasi dengan *kalium hidroksida metanol 0,1 N LV* dengan dialiri gas *nitrogen P*, tentukan titik akhir secara potensiometrik dan lakukan penetapan blangko.

Tiap mL kalium hidroksida metanol 0,1 N setara dengan 9,61 mg CH_3SO_3H

Cemaran organik Bromokriptin tidak lebih dari 0,4%; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 7,0

Larutan A Gunakan larutan *asam sitrat 0,1 N*, atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *asam hidroklorida P*.

Pengencer Campuran *metanol P-Dapar sitrat* (1:1).

Larutan B Campuran *Dapar fosfat pH 7,0-asetonitril P* (60:40).

Larutan C Campuran *Dapar fosfat pH 7,0-asetonitril P* (40:60).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan B* dan *Larutan C* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah α-ergokriptin dan zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 2,0 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPFI* masukkan dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *metanol P* sebanyak 50% volume labu, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Larutan ini mengandung bromokriptin mesilat 46 µg per mL

Larutan baku Pipet sejumlah *larutan baku persediaan* encerkan kembali dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 4,6 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dengan *metanol P* sebanyak 50% volume labu dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Larutan ini mengandung bromokriptin mesilat 4,6 µg per mL

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (Menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	100	0
18	100	0
30	0	100
40	0	100
41	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kroatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif α-ergokriptin dan bromokriptin mesilat berturut-turut lebih kurang 0,46 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak α-ergokriptin dan puncak bromokriptin mesilat tidak kurang dari 15; dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kroatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Waktu retensi relatif bromokriptin dan bromokriptinin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,7. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak bromokriptin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Bromocriptin mesilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar bromokriptin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif yang setara dengan 1,4 untuk tiap puncak eluasi pada waktu retensi relatif 0,9 atau kurang dan setara dengan 1,0 untuk semua puncak lainnya.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, masukkan ke dalam labu titrasi, larutkan dalam 80 mL campuran *anhidrida asetat P-asam asetat glasial P* (7:1). Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik dan lakukan titrasi blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 75,07 mg $C_{32}H_{40}BrN_5O_5.CH_4SO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya dan di tempat sejuk.

TABLET BROMOKRIPTIN MESILAT
Bromocriptine Mesylate Tablets

Tablet Bromokriptin Mesilat mengandung bromokriptin mesilat, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5.CH_4SO_3$, mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bromokriptin Mesilat BPFI*; higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin.

Identifikasi Harga R_f dan warna bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Enceran larutan baku* yang diperoleh pada penetapan *Cemaran Organik*.

Cemaran Organik Jumlah senyawa sejenis tidak lebih dari 5,0%; *[Catatan Lakukan pengujian dengan segera dan terlindung dari cahaya matahari maupun cahaya lampu, pembuatan Larutan uji dan penotolan dilakukan terakhir.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metilen klorida P-dioksan P-etanol P-amonium hidroksida P* (180:15: 5:0,1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar *Bromokriptin* lebih kurang 1 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar setara dengan lebih kurang 0,10 mg; 0,30 mg dan 0,50 mg bromokriptin per mL atau setara dengan lebih kurang 1,0%; 3,0% dan 5,0%.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg bromokriptin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 10,0 mL *metanol P*, dan campur selama 20 menit. Sentrifus pada 4000 rpm selama 10 menit biarkan memisah dan gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µL *Larutan baku* dan 10 µL *Enceran larutan baku* dan 50 µL *Larutan uji* dalam bentuk pita 1,5 cm pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Keringkan lempeng dalam aliran udara dingin selama 5 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan dalam hampa udara pada suhu ruang selama 15 menit. Semprot lempeng dengan larutan *o-ftalaldehida P* 0,2% dalam *asam sulfat P*. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet panjang. Bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih besar dan tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan baku 3,0%* dan bercak sisa lain tidak lebih besar dan tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan baku 1,0%*.

Disolusi <1231>
Uji 1 Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi *Uji 1*.

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 1: 120 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$, yang terlarut secara spektrofluorometri dari alikot yang baru disaring melalui penyaring serat kaca dan larutan baku *Bromokriptin Mesilat BPFI*, dalam media yang sama pada panjang gelombang eksitasi 315 nm dan panjang gelombang emisi 445 nm. Sejumlah *etanol P* tidak lebih dari 5% volume total larutan baku dapat digunakan untuk melarutkan *Bromokriptin Mesilat BPFI*, sebelum diencerkan dengan *Media disolusi*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) bromokriptin, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$ dari jumLah yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi *Uji 2.*

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-amonium karbonat 0,01 M* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, dan encerkan secara kuantitatif dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang sama dengan larutan disolusi.

Larutan uji Gunakan alikot yang telah disaring.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kroatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah bromokriptin, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$ yang terlarut dengan membandingkan respons puncak alikot terhadap *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) bromokriptin, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Pengencer Larutkan 1,0 g *asam tartrat P* dalam 500 mL air, tambahkan 500 mL *metanol P*, campur.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPFI*, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,04 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan lebih kurang 15 mL *Pengencer* dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan saring, buang beberapa mL filtrat pertama. Pipet 10 mL filtrate masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 306 nm terhadap *Pengencer*. Hitung persentase bromokriptin, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{654{,}59}{750{,}70}\right)\times 100$$

Au dan *As* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*. C_S adalah kadar *Bromocriptin mesilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar bromokriptin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *654,59* dan *750,70* berturut-turut adalah bobot molekul dari bromokriptin dan bromokriptin mesilat

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-amonium karbonat 0,01 M* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bromokriptin Mesilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 0,22 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg bromokriptin, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 40 mL *metanol P* dan aduk selama 20 menit, terlindung dari cahaya. Saring secara kuantitatif melalui penyaring kaca masir halus ke dalam labu tentukur 50-mL, bilas penyaring dengan *metanol P*, tambahkan cairan bilasan pada filtrat dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kroatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: koefisien variasi pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung

persentase bromokriptin, $C_{32}H_{40}BrN_5O_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

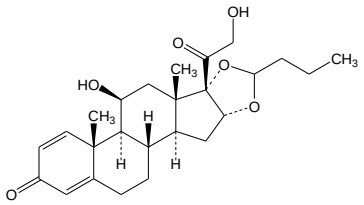
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{654{,}59}{750{,}70}\right)\times 100$$

ru dan *rs* berturut-turut adalah respon puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. C_S adalah kadar *Bromocriptin mesilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar bromokriptin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *654,59* dan *750,70* berturut-turut adalah bobot molekul bromokriptin dan bromokriptin mesilat

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan *Uji Disolusi* yang digunakan.

BUDESONID
Budesonide



(RS)-11b,16a,17,21-tetrahidroksipregna-1,4-diena-3,20-dionsiklik 16,17-asetal dengan butiraldehida. [51333-22-3]

$C_{25}H_{34}O_6$ BM 430,53

Budesonid adalah suatu campuran epimer A (C-22S) dan epimer B (C-22R). Mengandung epimer A, tidak kurang dari 40,0% dan tidak lebih dari 51,0%; dan jumlah kedua epimer yang mengandung budesonid, $C_{25}H_{34}O_6$, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% dihitung terhadap zat kering. *[Catatan Semua larutan yang mengandung budesonid disimpan terlindung dari cahaya].*

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam heptan; mudah larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Budesonid BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis E Budesonid BPFI; Senyawa Sejenis G Budesonid BPFI; Senyawa Sejenis L Budesonid BPFI.*

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 25 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Budesonid BPFI.*

Batas mikroba <51> Total angka mikroba aerobik tidak lebih dari 10^3 unit koloni per g; total angka kapang dan kamir tidak lebih dari 100 unit koloni per g.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105º sampai bobot tetap.

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

Larutan A Timbang saksama lebih kurang 0,5 mL *asam asetat glasial P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan air sampai tanda. Atur pH hingga 3,9 dengan penambahan *kalium hidroksida P*.

Larutan B Gunakan *asetonitril P.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Pengencer Campuran air-*asetonitril P* (7:3).

Larutan kesesuaian sistem persediaan A Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis E Budesonid BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan B Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis G Budesonid BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan C Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis L Budesonid BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Budesonid BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan A, Larutan kesesuaian sistem persediaan B, Larutan kesesuaian sistem persediaan C,* larutkan dengan *asetonitril P* hingga lebih kurang 30% volume akhir dan encerkan dengan air hingga diperoleh larutan mengandung *Budesonid BPFI* 0,6 mg per mL dan *Senyawa Sejenis E Budesonid BPFI, Senyawa Sejenis G Budesonid BPFI, Senyawa Sejenis L Budesonid BPFI* masing-masing dengan kadar 3 µg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Budesonid BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* hingga lebih

kurang 30% volume akhir dan encerkan dengan air hingga diperoleh larutan mengandung *Budesonid BPFI* dengan kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan sensitivitas Encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar *Budesonid BPFI* lebih kurang 0,3 µg per mL.

Larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar *Budesonid BPFI* lebih kurang 6 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* hingga lebih kurang 30% volume akhir, encerkan dengan air hingga diperoleh larutan mengadung budesonid dengan kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan suhu "*autosampler*" pada 4°. *[Catatan Resolusi antara senyawa sejenis E budesonid dan senyawa sejenis L budesonid dapat ditingkatkan dengan menurunkan suhu, tapi tidak kurang dari 40°]* Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	75	25
5	75	25
35	68	32
42	59	41
59	25	75
60	75	25
70	75	25

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis E budesonid dan senyawa sejenis L budesonid tidak kurang dari 1,2 dan antara epimer dari senyawa sejenis G budesonid tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak epimer B budesonid tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif kedua epimer budesonid pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *"signal to noise"* tidak kurang dari 10.

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

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah total respons puncak epimer budesonid dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Budesonid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar budesonid dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
16α-hidroksi prednisolon	0,12	0,2
Budesonid asetaldehid asetal (epimer)	0,39; 0,40	0,10[c]
D-homo analog budesonid	0,47	0,10
Desonid	0,51	0,10
Budesonid glioksal (epimer)	0,76; 0,78	0,07[c]
Senyawa sejenis E budesonid	0,86	0,10
Senyawa sejenis L budesonid	0,88	0,2
Epimer B Budesonid	0,96	-
Epimer A Budesonid	1,00	-
Senyawa sejenis G budesonid (epimer)	1,07; 1,08	0,10[c]
21- asetat budesonid (epimer)	1,39; 1,40	0,10[c]
21- butirat budesonid	1,48	0,10
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran spesifik	-	0,4
Total cemaran tidak spesifik	-	0,4

Abaikan respons puncak kurang dari 0,05%, dan abaikan puncak yang muncul setelah 60 menit.

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

Dapar Larutkan 0,5 mL *asam asetat glasial P* dalam 1 L air, atur pH hingga 3,9 dengan penambahan *kalium hidroksida P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (45:55), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Budesonid BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *asetonitril P* hingga lebih kurang 30% volume labu, encerkan dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,06 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *asetonitril P* hingga lebih kurang 30% volume labu, encerkan dengan air hingga

diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,06 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kedua epimer budesonid tidak kurang dari 1,2 dan simpangan baku relatif semua luas puncak kedua epimer budesonid tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk epimer B terhadap epimer A adalah 0,96]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase epimer A, $C_{25}H_{34}O_6$, dalam zat dengan rumus:

$$100\left[\frac{r_{UA}}{(r_{UA}+r_{UB})}\right]$$

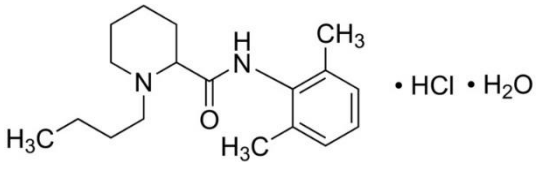
r_{UA} dan r_{UB} berturut-turut adalah respons puncak epimer A dan epimer B dari *Larutan uji*. Hitung persentase budesonid, $C_{25}H_{34}O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left[\frac{(r_{UA}+r_{UB})}{(r_{SA}+r_{SB})}\right]\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_{UA} dan r_{UB} berturut-turut adalah respons puncak epimer A dan epimer B yang diperoleh dari *Larutan uji*; r_{SA} dan r_{SB} berturut-turut adalah respons puncak epimer A dan epimer B yang diperoleh dari *Larutan baku*. C_S adalah kadar *Budesonid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar budesonid dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali.

BUPIVAKAIN HIDROKLORIDA
Bupivacaine Hydrochloride



(±)-1-Butil-2',6'-pipekoloksilidida monohidroklorida, monohidrat [73360-54-0]

$C_{18}H_{28}N_2O.HCl.H_2O$ BM 342,90

Anhidrat [18010-40-7] BM 324,90

Bupivakain Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$, dihitung sebagai zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau; melebur pada lebih kurang 248° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform dan dalam aseton.

Baku pembanding *Bupivakain Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 230 mg zat dalam 15 mL air masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 1 mL *amonium hidroksida 6 N*, ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 mL *kloroform P*, uapkan kloroform pada suhu ruang dengan mengalirkan *nitrogen P* dan keringkan sisa dalam hampa udara. Tambahkan 2 mL *kloroform P*, dan larutkan: spektrum serapan inframerah larutan dalam sel 0,1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bupivakain Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 500 µg per mL dalam *asam hidroklorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Bupivakain Hidroklorida BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum 271 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 50 mg zat dalam 10 mL air, masukkan ke dalam corong pisah kecil, basakan dengan *amonium hidroksida 6 N*, ekstraksi dengan 10 mL *eter P*: lapisan air menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B dan C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Air <1031> *Metode I* Antara 4,0% dan 6,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Sisa pelarut Jumlah kandungan etanol dan isopropanol tidak lebih dari 2%. Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku etanol Pipet 2 mL *etanol mutlak P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air

sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung 0,08% etanol.

Larutan baku isopropanol Pipet 2 mL *isopropanol P* dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung 0,004% isopropanol.

Larutan uji Timbang saksama 1,0 g zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 4 mm x 2 m berisi bahan pengisi *S3*. Pertahankan suhu injektor, kolom dan detektor berturut-turut pada suhu 200°, 175° dan 280°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 40 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan uji, Larutan baku etanol* dan *Larutan baku isopropanol* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak etanol dan isopropanol. Hitung persentase etanol dengan rumus:

$$2\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

dan hitung persentase isopropanol dengan rumus:

$$0{,}1\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons analit *Larutan uji* yang bersesuaian dengan analit dalam *Larutan baku etanol* dan *Larutan baku isopropanol.*

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Campuran *kloroform P-isopropilamina P* (99:1).

Fase gerak Campuran *heksana P-isopropilamina P* (97:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bupivakain Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 20,0 mg per mL.

Enceran larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang100 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 20,0 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji, Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara hangat. Masukkan lempeng ke dalam bejana tertutup dengan cawan berisi 1 g *iodum P* dan biarkan selama lebih kurang 5 menit. Angkat lempeng, semprot lempeng dengan *asam sulfat 7 N*, amati kromatogram. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*; ukuran dan intensitas bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih dari bercak utama yang diperoleh dari *Enceran larutan baku* (0,5%) dan jumlah, ukuran dan intensitas dari semua bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari empat kali bercak utama dari *Enceran larutan baku* (2,0%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, larutkan dalam 20 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 mL *raksa(II) asetat LP*, 3 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai titik akhir warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 32,49 mg $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI BUPIVAKIN HIDROKLORIDA
Bupivacaine Hydrochloride Injection

Injeksi Bupivakain Hidroklorida adalah larutan steril bupivakain hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Injeksi bupivakain hidroklorida mengandung bupivakain hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Bupivakain Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg bupivakain hidroklorida dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga 25 mL dan lanjutkan menurut cara yang tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, mulai dari ”Pindahkan larutan ke dalam corong pisah”.

B. Waktu retensi puncak bupivakain dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per mg bupivakain hiroklorida.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Dapar fosfat pH 6,8 Larutkan 1,94 g *kalium fosfat monobasa P* dan 2,48 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 mL air. Jika perlu atur pH dengan *kalium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat 1 M* hingga pH 6,8.

Fase gerak Buat larutan segar campuran *asetonitril P-Dapar fosfat pH 6,8* (65:35). Jika perlu atur hingga pH 7,7 ± 0,2 dengan *asam fosfat 1 M*. Saring melalui penyaring membran 1 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan *dibutil ftalat P* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 1,3 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Bupivakain Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 10,0 mL air, jika perlu sonikasi. Tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 50 mg bupivakain hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm, kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir 2 mL per menit. Suntikkan tiga kali *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor resolusi antara bupivakain hidroklorida dan dibutil ftalat tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif perbandingan puncak bupivakain hidroklorida terhadap puncak dibutil ftalat tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif dibutil ftalat dan bupivakain hidroklorida berturut-turut adalah lebih kurang 1,2 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg bupivakain hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$, dalam volume injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$W\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

W adalah bobot dalam mg *Bupivakain Hidroklorida BPFI* dihitung sebagai anhidrat dalam *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak bupivakain hidroklorida terhadap baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I. Injeksi yang mengandung bupivakain hidroklorida 0,5% atau kurang dapat dikemas dalam wadah dosis ganda 50 mL.

BUPIVAKAIN HIDROKLORIDA DALAM INJEKSI DEKSTROSA
Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection

Bupivakain Hidroklorida dalam Injeksi Dekstrosa adalah larutan steril bupivakain hidroklorida dan dekstrosa dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung bupivakain hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$ dan dekstrosa, $C_6H_{12}O_6$, masing-masing tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Tidak mengandung pengawet.

Baku pembanding *Bupivakain Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Dekstrosa BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Higroskopis, dalam kelembapan relatif di atas 70%. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

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

Fase gerak Campuran *butil alkohol P*-air-*etanol mutlak P-asam asetat glasial P* (6:2:1:1).

Larutan baku A Larutkan dan encerkan *Bupivakain Hidroklorida BPFI* dalam air hingga kadar seperti tertera pada etiket.

Larutan baku B Larutkan dan encerkan *Dekstrosa BPFI* dalam air hingga kadar seperti tertera pada etiket.

Larutan baku C Campur *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* hingga diperoleh kadar bupivakain hidroklorida dan dekstrosa seperti tertera pada etiket.

Penampak bercak 1 Larutkan 20 mg *1,3-naftalendiol P* dalam 10 mL *etanol mutlak P* yang berisi 0,2 mL *asam sulfat P*.

Penampak bercak 2 Campurkan sejumlah volume sama larutan *platina klorida P* (3 dalam 1000) dan larutan *kalium iodida P* (6 dalam 100).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku A* dan *Larutan baku C* serta 1 µL masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi yang dilapisi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm, keringkan dengan aliran udara hangat. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dengan aliran udara hangat. Amati lempeng di bawah sinar ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku A* dan *Larutan baku C* yang berdekatan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak 1*, panaskan pada suhu 90º selama 5 menit, dan amati lempeng: harga R_f bercak utama *Larutan uji* berwarna ungu biru sesuai dengan bercak utama *Larutan baku B* yang berdekatan. Dinginkan lempeng semprot lempeng dengan *Penampak bercak 2*, amati lempeng: bupivakain menunjukkan bercak ungu biru pada latar belakang merah muda kekuning-kuningan dan dekstrosa menunjukkan bercak agak memudar: harga R_f bercak bupivakain pada *Larutan uji* sesuai dengan bercak yang diperoleh pada *Larutan baku A* dan *Larutan baku C* yang berdekatan.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,8 unit Endotoksin FI per mg bupivakain hidroklorida.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5.

Persyaratan lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Dapar Larutkan 1,94 g *kalium fosfat monobasa P* dan 2,48 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 mL air. Jika perlu atur pH hingga 6,8.dengan *kalium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat 1 M*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (65:35). Jika perlu atur pH hingga 7,7 ± 0,2 dengan penambahan *asam fosfat 1 M*. Saring melalui penyaring membran 1 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan *dibutil ftalat P* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 1,3 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Bupivakain Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 10,0 mL air, jika perlu sonikasi. Tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Pipet saksama sejumlah volume injeksi setara dengan 50 mg bupivakain hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm, kolom 4 mm x 30 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Suntikkan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara bupivakain hidroklorida dan dibutil ftalat tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif perbandingan puncak bupivakain hidroklorida terhadap puncak dibutil ftalat tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif bupivakain hidroklorida dan dibutil ftalat berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2. Hitung persentase bupivakain hidroklorida, $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$, dalam volume injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak bupivakain hidroklorida terhadap baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Bupivakain Hidroklorida BPFI* dihitung terhadap zat anhidrat dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar bupivakain hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar dekstrosa Tetapkan sudut putar injeksi menggunakan tabung polarimeter yang sesuai seperti tertera pada *Penetapan Rotasi* <1081>. Hitung persentase (g per 100 mL) dekstrosa, $C_6H_{12}O_6$, dalam injeksi dengan rumus:

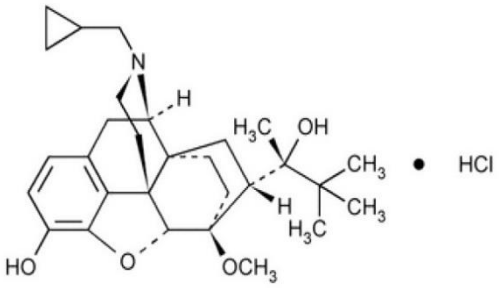
$$\left(\frac{100}{52{,}9}\right)\times A\times R$$

100 adalah persentase; *52,9* adalah titik tengah dari rentang rotasi jenis untuk dekstrosa anhidrat, dalam derajat; *A* adalah 100 mm dibagi dengan panjang

tabung polarimeter dalam mm; *R* adalah rotasi yang diamati, dalam derajat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.

BUPRENORFIN HIDROKLORIDA
Buprenorphine Hydrochloride



21-Siklopropil-7α-[(S)-1-hidroksi-1,2,2-trimetilpropil] -6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidrooripavina hidroklorida [53152-21-9]
$C_{29}H_{41}NO_4.HCl$ BM 504,10

Buprenorfin Hidroklorida mengandung $C_{29}H_{41}NO_4.HCl$, tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih, bersifat sedikit asam.

Kelarutan Sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Buprenorfin Hidroklorida BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya. *Senyawa Sejenis A Buprenorfin Hidroklorida BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Buprenorfin Hidroklorida BPFI.*

B. Ke dalam 0,5 mL larutan zat dengan kadar 50 mg per mL *metanol P*, tambahkan 0,2 mL larutan *kalium besi(III) sianida P* (1 dalam 10) yang dibuat segar (pada saat akan digunakan) dan 0,5 mL *besi(III) klorida LP*, segera terjadi warna biru.

C. Larutan (1 dalam 100) menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -92° dan -98°; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg zat per mL *metanol P.*

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301>Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,25%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,65%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-larutan *amonium asetat P* 1%-*asam asetat glasial P* (60:10:0,01), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Buprenorfin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa sejenis A Buprenorfin Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 12,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 288 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara puncak buprenorfin hidroklorida dan puncak senyawa sejenis A buprenorfin hidroklorida tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 6500 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji.* Lakukan kromatografi tidak kurang dari dua kali waktu retensi buprenorfin hidroklorida. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak buprenorfin hidroklorida dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Buprenorfin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar buprenorfin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

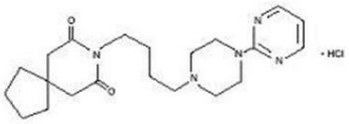
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P,*

tambahkan 10 mL *raksa(II) asetat LP* dan 2 tetes *kristal violet LP*, dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna hijau. Jika perlu lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 50,41 mg $C_{29}H_{41}NO_4$.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

BUSPIRON HIDROKLORIDA
Buspirone Hydrochloride



N-[4-[4-(2-Pirimidinil)-1-piperazinil]butil]-1,1-siklo pentanadiacetamida monohidroklorida [33386-08-2]
$C_{21}H_{31}N_5O_2$ .HCl BM 421,96

Buspiron Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,5%, $C_{21}H_{31}N_5O_2$.HCl.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam metanol dan dalam metilen klorida; agak mudah larut dalam etanol dan dalam asetonitril; sangat sukar larut dalam etil asetat; praktis tidak larut dalam heksana.

Baku pembanding *Buspiron Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Setelah dibuka simpan dalam desikator. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Buspiron hidroklorida BPFI.*

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

C. Memenuhi syarat *Klorida* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per mL dalam air.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

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

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 1,36 mg per mL, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida P* 10% dan saring.

Fase gerak Campuran *Dapar-asetonitril P* (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal persediaan Buat larutan propilparaben dalam *metanol P* dengan kadar 2,5 mg per mL.

Larutan baku internal Pipet sejumlah *Larutan baku internal persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Buspiron hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 25 mL *asam hidroklorida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 25 mL *asam hidroklorida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* dan *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan air hingga kadar buspiron hidroklorida 0,1 mg per mL dan propil paraben 0,025 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara buspiron hidroklorida dan baku internal tidak kurang dari 4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif propilparaben dan buspiron hidroklorida berturut-turut 0,55 dan 1,0. Hitung persentase buspiron hidroklorida, $C_{21}H_{31}N_5O_2$.HCl, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara buspiron hidroklorida dan

propilparaben dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Buspiron Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat, dan pada suhu ruang terkendali.

TABLET BUSPIRON HIDROKLORIDA
Buspirone Hydrochloride Tablets

Tablet Buspiron Hidroklorida mengandung buspiron hidroklorida, $C_{21}H_{31}N_5O_2$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Buspiron Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Setelah dibuka simpan dalam desikator. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Serbukkan 20 tablet, tambahkan 50 mL *kloroform P*, aduk selama 3 - 5 menit, saring ke dalam labu penguapan 250 mL. Uapkan larutan dengan suatu evaporator yang berputar pada pemanasan rendah hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang diperoleh dari hasil pemurnian yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Buspiron Hidroklorida BPFI.*

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,01 N*.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{31}N_5O_2$.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Buspiron Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 235 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{31}N_5O_2$.HCl dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Dapar, Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Buspiron hidroklorida*.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet yang setara dengan lebih kurang 100 mg buspiron hidroklorida, ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan 50 mL *asam hidroklorida 1 N*, kocok selama 15 menit. Tambahkan lebih kurang 100 mL air, kocok selama 30 menit. Encerkan dengan air sampai tanda, dan saring, buang 20 mL filtrat pertama. Pipet 10 mL filtrat dan 10 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

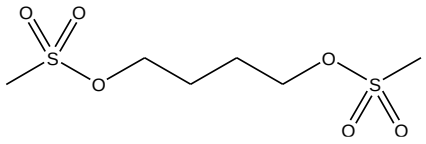
Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Buspiron hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg, buspiron hidroklorida, $C_{21}H_{31}N_5O_2$.HCl, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

L adalah jumlah mg buspiron hidroklorida per tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar buspiron hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Buspiron Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak buspiron hidroklorida terhadap propilparaben *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya dan tertutup rapat, dan pada suhu ruang terkendali.

BUSULFAN
Busulfan



1,4-Butanadiol dimetanasulfonat [55-98-1]
$C_6H_{14}O_6S_2$ BM 246,30

Busulfan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_{14}O_6S_2$, dihitung terhadap zat kering. *[Perhatian Hati-hati jangan terhirup partikel busulfan dan hindari kontak dengan kulit]*.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Lebur lebih kurang 100 mg zat dengan lebih kurang 100 mg *kalium nitrat P* dan lebih kurang 250 mg butiran *kalium hidroksida P*. Dinginkan, larutkan residu dalam air, asamkan dengan *asam hidroklorida 3 N*, dan tambahkan beberapa tetes *barium klorida LP*: terbentuk endapan putih.

B. Pada 100 mg zat tambahkan 10 mL air dan 5 mL *natrium hidroksida 1 N*. Panaskan hingga diperoleh larutan jernih: terjadi bau khas asam metanasulfonat.

C. Dinginkan larutan yang diperoleh pada uji *Identifikasi B*, dan bagi menjadi dua bagian yang sama. Pada larutan pertama tambahkan 1 tetes *kalium permanganat LP*: warna merah ungu berubah menjadi lembayung kemudian biru dan akhirnya berwarna hijau zamrud. Asamkan larutan kedua dengan *asam sulfat 2 N*, tambahkan 1 tetes *kalium permanganat LP*: warna permanganat tidak hilang.

Jarak lebur <1021> Antara 115° dan 118°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 60° dalam hampa udara hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL. Tambahkan lebih kurang 30 mL air, goyangkan, tambahkan *fenolftalein LP* dan netralkan dengan *natrium hidroksida 0,05 N*. Hubungkan labu dengan pendingin udara, refluks dan didihkan perlahan-lahan selama tidak kurang dari 30 menit, tambahkan air agar volume tetap. Dinginkan hingga suhu ruang. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,05 N LV*, menggunakan indikator *fenolftalein LP*.

Tiap mL natrium hidroksida 0,05 N
setara dengan 6,158 mg $C_6H_{14}O_6S_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tercantum peringatan penanganan secara hati-hati untuk mencegah terhirup atau kontak dengan kulit.

TABLET BUSULFAN
Busulfan Tablets

Tablet Busulfan mengandung busulfan, $C_6H_{14}O_6S_2$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Serbukkan sejumlah tablet secukupnya, ekstraksi beberapa kali dengan *aseton P*. Uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap dengan aliran udara sampai kering: residu memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Busulfan*, dan melebur pada suhu lebih kurang 115°.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit; lakukan penetapan tanpa menggunakan cakram.

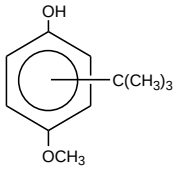
Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 40 tablet *[Perhatian Hindari terhirupnya serbuk halus]*. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 80 mg busulfan, masukkan ke dalam gelas piala 100 mL. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 20 mL *aseton P* sambil diaduk, diamkan agar zat yang tidak larut mengendap, kemudian tuang beningan melalui penyaring kaca masir ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL. Uapkan kumpulan ekstrak aseton sampai lebih kurang 10 mL, tambahkan *fenolftalein LP* dan netralkan dengan *natrium hidroksida 0,05 N*. Uapkan sampai kering, tambahkan 30 mL air dan lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Busulfan*, mulai dari ”Hubungkan labu”.

Tiap mL natrium hidroksida 0,05 N
setara dengan 6,158 mg $C_6H_{14}O_6S_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BUTIL HIDROKSIANISOL
Butyl hydroxyanisole



Butil Hidroksianisol mengandung tidak kurang dari 98,5% $C_{11}H_{16}O_2$.

Pemerian Padatan seperti lilin, putih atau agak kekuningan; bau khas lemah.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam propilenglikol, dalam kloroform, dan dalam eter.

Baku pembanding *3-tert-Butil-4-hidroksianisol BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *2-tert-Butil-4-hidroksianisol BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Pada 5 mL larutan zat dalam *etanol P* 72% (1 dalam 10.000) tambahkan 2 mL larutan *natrium borat P* (1 dalam 50) dan 1 mL larutan *2,6-diklorokuinon-klorimida P* dalam *etanol mutlak P* (1 dalam 10.000): terjadi warna biru.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan menggunakan 10 g.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi* gas seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama 500 mg 4-tert-butilfenol, larutkan dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *aseton P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama *3-tert-Butil-4-hidroksianisol BPFI,* larutkan masing-masing dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 9 mg *3-tert-Butil-4-hidroksianisol BPFI* dan lebih kurang 1 mg *2-tert-Butil-4-hidroksianisol BPFI* per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, larutkan dalam labu tentukur 10-mL dengan *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom tahan karat 2 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 10% fase cair *G26* pada partikel penyangga *S1A*. Pertahankan suhu kolom antara 175° - 185°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa. Suntikkan beberapa kali *Larutan baku* dan rekam luas puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*; Simpangan baku relatif tidak lebih dari 2% untuk 3-tert-Butil-4-hidroksianisol dan 6% untuk isomer 2-tert-Butil-4-hidroksianisol; resolusi, R, kedua isomer tidak kurang dari 1,3 dan faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

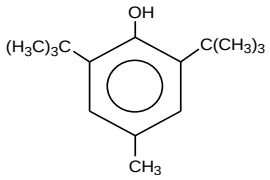
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) Larutan baku dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Ukur luas puncak tiap isomer dan baku internal dalam tiap kromatogram dan hitung jumlah dalam mg, tiap isomer butil hidroksianisol, $C_{11}H_{16}O_2$ yang digunakan dengan rumus:

$$10C_S\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C_s adalah kadar isomer dalam mg tiap mL isomer dalam *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan luas puncak tiap isomer dan baku internal dalam kromatogram *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg dengan menambahkan jumlah kedua isomer.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BUTIL HIDROKSITOLUEN
Butyl Hydroxytoluene



2,6-Di-tert-butil-p-kresol [128-37-0]
$C_{15}H_{24}O$ BM 220,35

Butil Hidroksitoluen mengandung tidak kurang dari 99,0% $C_{15}H_{24}O$.

Pemerian Hablur padat, putih; bau khas lemah.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam propilenglikol; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Identifikasi Pada 10 mL larutan zat dalam *metanol P* (1 dalam 100.000) tambahkan 10 mL air, 2 mL larutan *natrium nitrit P* (3 dalam 1000) dan 5 mL larutan *dianisidina dihidroklorida P* (1 dalam 500), yang dibuat dengan melarutkan 200 mg *dianisidina dihidroklorida P* dalam campuran 40 mL *metanol P* dan 60 mL *asam hidroklorida 1 N*: terjadi warna jingga merah dalam waktu 3 menit. Tambahkan 5 mL *kloroform P*, kocok: lapisan kloroform menunjukkan warna ungu atau warna magenta yang memudar bila terkena cahaya.

Suhu beku <1101> Tidak kurang dari 69,2°; sesuai tidak kurang dari 99,0% $C_{15}H_{24}O$.

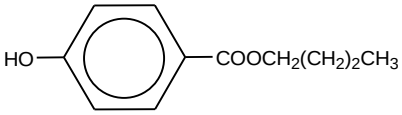
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,002%; lakukan penetapan dengan cara berikut: Timbang saksama lebih kurang 50 g zat, masukkan dalam krus yang telah ditara, pijarkan hingga mengarang dan dinginkan, basahi abu dengan 1 mL *asam sulfat P* dan lanjutkan pemijaran hingga sempurna dengan pemanasan pada suhu 800° ± 25° selama 15 menit sampai bobot tetap.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

BUTILPARABEN
Butylparaben



Butil-p-hidroksibenzoat [94-26-8]
$C_{11}H_{14}O_3$ BM 194,23

Butilparaben mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{11}H_{14}O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur halus tidak berwarna atau serbuk putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam gliserin; mudah larut dalam aseton, dalam etanol, dalam eter dan dalam propilen glikol.

Baku pembanding *Butilparaben BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Butilparaben BPFI*.

Keasaman Panaskan 750 mg zat dalam 15 mL air pada suhu 80° selama 1 menit, dinginkan dan saring: filtrat bereaksi netral atau asam terhadap *lakmus P*. Pada 10 mL filtrat, tambahkan 0,20 mL *natrium hidroksida 0,1 N* dan 2 tetes *merah metil LP*: larutan berwarna kuning.

Jarak lebur <1021> Antara 68° dan 72°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam.

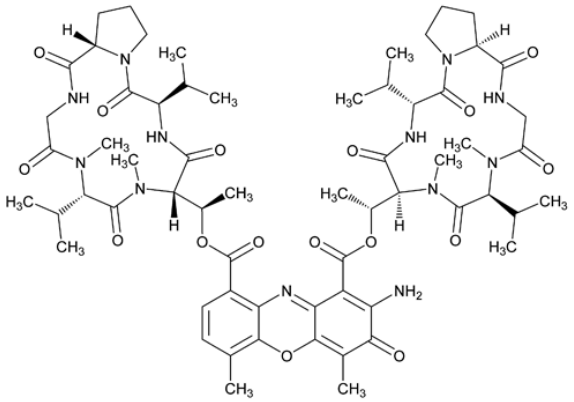
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat masukkan ke dalam labu, tambahkan 40,0 mL *natrium hidroksida 1 N LV* dan bilas dinding labu, tambahkan 5 tetes *biru bromotimol LP*. Titrasi kelebihan natrium hidroksida dengan *asam sulfat 1 N LV* sampai pH 6,6 dengan membandingkan warna *dapar fosfat pH 6,6* yang mengandung indikator dengan perbandingan sama. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan 194,2 mg $C_{11}H_{14}O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DAKTINOMISIN
Dactinomycin



Aktinomisin D [50-76-0]
$C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$ BM 1255,42

Daktinomisin mengandung tidak kurang dari 950 µg dan tidak lebih dari 1030 µg $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$, per mg, dihitung terhadap zat kering. *[Perhatian Penanganan harus hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel Daktinomisin dan kontak dengan kulit]*.

Pemerian Serbuk hablur, merah terang; agak higroskopis; dapat dipengaruhi oleh cahaya dan panas.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol; larut dalam air pada suhu 10º dan sukar larut dalam air pada suhu 37º; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Daktinomisin BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 40.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum

dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Daktinomisin BPFI*; serapan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 445 nm tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 103,0% dari *Daktinomisin BPFI* dihitung terhadap zat kering dan potensi *Baku pembanding*. Perbandingan serapan pada 240 nm dan pada 445 nm antara 1,30 dan 1,50.

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

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 100 unit *Endotoksin BPFI* per mg.

Rotasi jenis <1081> Antara -293º dan -329º, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan pada suhu 20º, menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 1 mg zat per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan Larutan uji dan Larutan baku yang dibuat segar, terlindung dari cahaya]*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-natrium asetat 0,04 M-asam asetat 0,07 M* (46:25:25), saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm, atau yang lebih kecil dan awaudarakan. *[Catatan Kadar asetonitril dapat beragam untuk memenuhi persyaratan kesesuaian sistem dan untuk mendapatkan waktu eluasi daunorubisin yang sesuai]*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Daktinomisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 1200 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat larutkan dalam *Fase gerak* hingga 25,0 mL.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan 3 kali penyuntikan ulang *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi daktinomisin lebih kurang 25 menit. Hitung potensi dalam µg daktinomisin, $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$, per mg dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)25$$

C adalah kadar *Daktinomisin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; W* adalah bobot dalam mg daktinomisin yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan panas yang berlebihan.

DAKTINOMISIN UNTUK INJEKSI
Dactinomycin for Injection

Daktinomisin untuk Injeksi adalah campuran steril dari daktinomisin dan manitol. Mengandung daktinomisin, $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Perhatian Cegah terhirupnya partikel Daktinomisin dan kontak dengan kulit.]*

Baku pembanding *Daktinomisin BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya pada lemari pembeku. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat lebih kurang 25 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan baku pembanding *Daktinomisin BPFI* dengan kadar yang sama. Perbandingan serapan pada 240 nm dan serapan 445 nm adalah antara 1,30 dan 1,50.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 100 unit Endotoksin FI per mg daktinomisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan Membran* dalam *Uji Sterilitas Sediaan* menggunakan sediaan uji yang dibuat sebagai berikut: konstitusi secara aseptis masing-masing wadah dengan menyuntikkan *Air untuk Injeksi* melalui penutup. Sebelum disaring,

kumpulkan isi semua wadah secara aseptis dengan penambahan 200 mL *Cairan A.*

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan Larutan baku dan Larutan uji yang dibuat segar, terlindung dari cahaya.]*

Fase gerak Campuran *asetonitril P* - air (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Daktinomisin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Larutan uji Tambahkan sejumlah volume *Fase gerak* ke dalam satu wadah Daktinomisin untuk Injeksi hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL, jika perlu saring untuk memperoleh larutan jernih.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. Waktu retensi daktinomisin lebih kurang 6 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase daktinomisin, $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$, dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

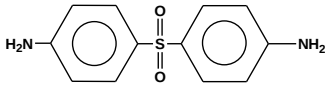
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Daktinomisin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* tidak tembus cahaya seperti tertera pada *Injeksi*.

Penandaan Pada etiket tertera "lindungi dari cahaya".

DAPSON
Dapsone



4,4´-Sulfonildianilina [80-08-0]
$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ BM 248,30

Dapson mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau putih krem; tidak berbau; rasa agak pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol; larut dalam aseton dan dalam asam mineral encer; sangat sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Dapson BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dapson BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 200.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dapson BPFI.*

Jarak lebur <1021> Antara 175° dan 181°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan campuran 100 mg zat dan 100 mg *magnesium oksida P.*

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-aseton P- n-butilalkohol P-asam format P* (60:15:15:10). *[Catatan Fase gerak di buat segar, jenuhkan bejana kromatograf dengan fase gerak selama 30 menit sebelum digunakan.]*

Penjerap Campuran *silika gel P* untuk lapis tipis kinerja tinggi setebal 150 - 200 µm.

Penampak bercak Larutan *4-dimetil-amino sinamaldehida P* 0,1% dalam campuran volume sama *asam asetat glasial P* dan air.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Dapson BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 12,5 mg per mL.

Larutan baku B Encerkan sejumlah volume *Larutan baku A* dengan *metanol P* hingga kadar 125 µg per mL.

Larutan baku C Encerkan sejumlah volume *Larutan baku B* dengan *metanol P* hingga kadar 62,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 12,5 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 4 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Keringkan dengan dialiri *nitrogen P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Amati bercak dengan segera dan bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* terhadap bercak utama dari *Larutan baku*: tidak ada bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* yang lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku C* (0,5%) dan jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>
Metode V Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P.*

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

Fase gerak Masukkan masing-masing 100 mL *isopropil alkohol P*, *asetonitril P* dan *etil asetat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan tanpa dicampur sejumlah *heksana P* sampai tanda, campur dan biarkan dingin hingga suhu ruang.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dapson BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar *Larutan baku* lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 10 µm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Dapson BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET DAPSON
Dapsone Tablet

Tablet Dapson mengandung Dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dapson BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg dapson larutkan dalam 5 mL *aseton P*, kocok selama 5 menit, saring dan uapkan filtrat hingga kering. Keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dapson BPFI* .

B. Triturat sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 100 mg dapson dengan 50 mL *metanol P* dan saring. Encerkan sejumlah filtrat dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan 1 dalam 200.000. Spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dapson BPF*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 mL larutan *asam hidroklorida P* (2 dalam 100).

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang mengandung lebih kurang 0,2 mg dapson dan 5 mL

natrium hidroksida 1 N dan diencerkan dengan air sampai 25,0 mL dan serapan larutan baku *Dapson BPFI* yang diperlakukan sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan

Larutan Uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 2,0 mL air dan biarkan selama 30 menit, goyang sesekali. Tambahkan lebih kurang 70 mL *metanol P* dan sonikasi hingga terdispersi sempurna, tambahkan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan. Pipet sejumlah volume beningan, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 8 µg dapson per mL.

Larutan Baku Timbang saksama sejumlah *Dapson BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 8 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 296 nm menggunakan sel 1-cm terhadap blangko *metanol P*. Hitung persentase dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Dapson BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar dapson dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dapson.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg dapson masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 150 mL *metanol P*, ultrasonik pada suhu 35° selama 15 menit dengan sesekali dikocok. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus sejumlah campuran hingga jernih. Pipet 5 mL beningan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

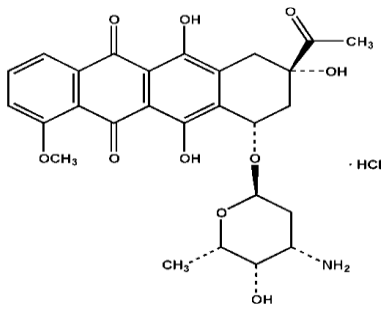
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dapson.* Hitung persentase dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Dapson BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar dapson dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

DAUNORUBISIN HIDROKLORIDA
Daunorubicin Hydrochloride



(1S,3S)-3-Asetil-1,2,3,4,6,11-heksahidro-3,5,12-trihidroksi-10-metoksi-6,11-diokso -1-naftasenil *3-amino-2,3,6-trideoksi-α-L-likso-heksopiranosida hidroklorida* [23541-50-6]

$C_{27}H_{29}NO_{10}.HCl$ BM 563,98

Daunorubisin Hidroklorida mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 842 µg dan tidak lebih dari 1030 µg, $C_{27}H_{29}NO_{10}$ per mg. *[Perhatian Hati-hati jangan hirup partikel daunorubisin hidroklorida dan hindari kontak dengan kulit]*.

Pemerian Serbuk hablur, merah jingga; higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metanol; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam aseton.

Baku pembanding *Daunorubisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Untuk penggunaan kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku. Diamkan hingga suhu ruang sebelum dibuka.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Daunorubisin Hidroklorida BPFI.*

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

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5 lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

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

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (62:38), atur pH hingga 2,2 ± 0,2 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jumlah asetonitril dapat bervariasi untuk memenuhi persyaratan kesesuaian sistem dan untuk mendapatkan waktu eluasi daunorubisin yang sesuai. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Daunourubisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Larutan resolusi Timbang sejumlah doksorubisin hidroklorida larutkan dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif doksorubisin dan daunorubisin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak doksorubisin dan puncak daunorubisin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung potensi dalam µg daunorubisin, $C_{27}H_{29}NO_{10}$, tiap mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar daunorubisin dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan panas berlebih.

DAUNORUBISIN HIDROKLORIDA UNTUK INJEKSI
Daunorubicin Hydrochloride for Injection

Daunorubisin Hidroklorida untuk Injeksi adalah campuran steril dari daunorubisin hidroklorida dan manitol. Mengandung daunorubisin, $C_{27}H_{29}NO_{10}$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Daunorubisin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Untuk penggunaan kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku. Diamkan hingga suhu ruang sebelum dibuka. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, larutan terkonstitusi yang dibuat dari Daunorubisin Hidroklorida untuk Injeksi memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 4,3 unit Endotoksin FI per mg daunorubisin.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dikonstitusikan seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%. Larutan uji dibuat seperti untuk bahan higroskopis.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi* dan *Penetapan Volume Injeksi dalam Wadah* <1131>.

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

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Daunorubisin Hidroklorida.*

Larutan uji Pindahkan isi dari 1 vial injeksi daunorubisin dengan bantuan *Fase gerak* ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar daunorubisin hidroklorida lebih kurang 0,25 mg per mL.

Prosedur Lakukan seperti *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Daunorubisin*

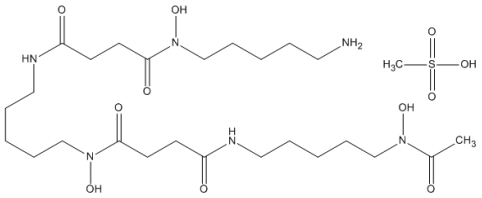
Hidroklorida. Hitung jumlah dalam mg daunorubisin, $C_{27}H_{29}NO_{10}$, dalam vial yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{CV}{1000}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak daunorubisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Daunorubisin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi* dan tidak tembus cahaya.

DEFEROKSAMIN MESILAT
Deferoxamine Mesylate



Garam monometanasulfonat dari Asam N-[15-[3-[(5-Aminopentil)hidroksikarbamoil]propionamido]-pentil]-3-[[5-(N-hidroksiasetamido)pentil]karbamoil] propionohidroksamat [138-14-7]
$C_{25}H_{48}N_6O_8.CH_4O_3S$ BM 656,79

Deferoksamin Mesilat mengandung tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{25}H_{48}N_6O_8.CH_4O_3S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Deferoksamin Mesilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Deferoksamin Mesilat BPFI*.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,33 unit Endotoksin FI per mg deferoksamin mesilat, jika pada etiket tertera deferoksamin mesilat steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, jika pada etiket tertera deferoksamin mesilat steril.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%, lakukan pemijaran menggunakan 2,0 g zat.

Klorida dan Sulfat <361> *Klorida*, tidak lebih dari 0,012%. Lakukan penetapan menggunakan 1,2 g zat: tidak lebih keruh dari 0,20 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Klorida dan Sulfat <361> *Sulfat*, tidak lebih dari 0,04%. Lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat: tidak lebih keruh dari 0,20 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, *Pengencer, Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak utama dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Deferoksamin Mesilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Camaran A	0,85-0,87	3,0
Deferoksamin	1,0	-
Cemaran lain	-	1,0
Total cemaran tereluasi sebelum deferoksamin	-	5,0
Total cemaran tereluasi setelah deferoksamin	-	2,0

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

Larutan A Buat larutan *amonium fosfat dibasa P* 1,32 mg per mL, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Campuran *asetonitril P* - *Larutan A* (1:1), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (3:47).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deferoksamin Mesilat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 7,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 32°, "*autosampler"* pada 5°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	88	12
20	80	20
35	57,5	42,5
35,1	88	12
40	88	12

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase deferoksamin mesilat, $C_{25}H_{48}N_6O_8.CH_4O_3S$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Deferoksamin Mesilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

Penandaan Jika deferoksamin mesilat digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus melalui proses pembuatan sediaan injeksi.

DEFEROKSAMIN MESILAT UNTUK INJEKSI
Deferoxamine Mesylate for Injection

Deferoksamin Mesilat untuk Injeksi mengandung deferoksamin mesilat, $C_{25}H_{48}N_6O_8.CH_4O_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Deferoksamin Mesilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan larutan terkonstitusi yang disiapkan dari deferoksamin mesilat untuk injeksi memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Identifikasi Memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Deferoksamin Mesilat.*

pH <1071> Antara 4,0 sampai 6,0 lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Endotoksin bakteri <201> Tidak boleh lebih dari 0,33 unit Endotoksin FI per mg deferoksamin mesilat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi* dan *Keseragaman sediaan* <911>.

Penetapan kadar

Larutan besi(III) klorida dan *Larutan baku* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Deferoksamin Mesilat*.

Larutan uji Konstitusikan isi 1 vial dengan air, dan encerkan dengan air secara kuantitatif dan bertahap, hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

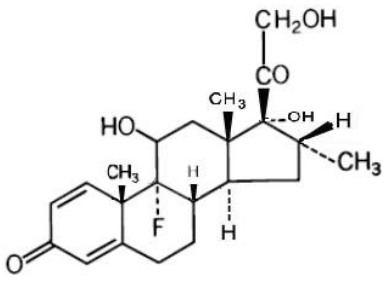
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Deferoksamin Mesilat.* Hitung jumlah dalam mg deferoksamin mesilat, $C_{25}H_{48}N_6O_8.CH_4O_3S$, dalam vial dengan rumus:

$$CV\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Deferoksamin Mesilat BPFI,* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume air dalam mL yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

DEKSAMETASON
Dexamethasone



9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksi-16α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion [50-02-2]

$C_{22}H_{29}FO_5$ BM 392,47

Deksametason mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{22}H_{29}FO_5$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai praktis putih; tidak berbau; stabil di udara. Melebur pada suhu lebih kurang 250º disertai peruraian.

Kelarutan Agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam dioksan dan dalam metanol; sukar larut dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Deksametason BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Deksametason BPFI*. Jika menunjukkan perbedaan, secara terpisah larutkan sebagian zat uji dan baku pembanding dalam *asetonitril P*, uapkan masing-masing larutan hingga kering dan residu diuji kembali.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Deksametason BPFI* daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +72º dan +80º, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan terhadap larutan yang mengandung 100 mg zat dalam 10 mL *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 250 mg zat.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar format Larutkan 1,32 g *amonium format P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 3,6 dengan penambahan *asam format P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar format-asetonitril P* (67:33), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 180 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 33 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Dapar format* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L11*.. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi

terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah semua respons puncak.

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

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (lebih kurang 7:3), sedemikian hingga pada laju alir 2 mL per menit, waktu retensi deksametason lebih kurang 7 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 7,5 mg per mL. Encerkan sejumlah volume yang diukur saksama dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat. Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor ultraviolet 254 nm dan kolom 4 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7*, dengan tekanan lebih kurang 1000 Psi. Atur parameter hingga respon puncak *Larutan baku* 60% skala penuh, simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (antara 15 µL dan 30 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak *Larutan baku* dan *Larutan uji.* Hitung jumlah dalam mg deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Deksametason BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

GEL DEKSAMETASON
Dexamethasone Gel

Gel Deksametason mengandung deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Deksametason BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Fase gerak Campuran *kloroform P – dietilamin P* (2:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Uapkan 25 mL *Larutan uji* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* di atas tangas air sampai kering, larutkan residu dalam 0,5 mL *kloroform P*.

Penampak bercak Larutan *asam sulfat encer P* (1 dalam 2).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng di atas titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet. Semprot hati-hati dengan *Penampak bercak* dan panaskan: harga R_f *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Fase gerak Encerkan 100 mL *metilen klorida P* dengan *isooktan P* hingga volume 1000 mL.

Kolom kromatografi Masukkan sejumlah wol kaca di batas penyempitan tabung kromatografi 1,5 cm x 30 cm yang dilengkapi keran politef. Isi tabung dengan *Fase gerak* hingga lebih kurang setengah tabung. Campurkan 8 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 8 mL campuran *metanol P* - air (1:1). Masukkan campuran sedikit demi sedikit ke dalam kolom, tambahkan *Fase gerak* setiap memasukkan campuran untuk memadatkan kolom. Keluarkan *Fase gerak* hingga tersisa lebih kurang 1 cm di atas fase diam. Buat kolom kromatografi kedua dengan cara yang sama untuk pengujian blangko.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 0,5 mg deksametason, masukkan ke dalam gelas piala 100 mL, tambahkan 1 g *tanah silika untuk kromatografi P*, campur. Pindahkan campuran ke dalam kolom, bilas gelas piala dengan sejumlah kecil volume *Fase gerak*, masukkan ke dalam kolom. Atur laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Buang eluat, eluasi kolom sebanyak 4 kali

masing-masing dengan 25 mL *Fase gerak*, buang eluat. Bilas gelas piala dua kali masing-masing dengan 25 mL *metilen klorida P*, masukkan ke dalam kolom, kumpulkan eluat pada gelas piala yang sesuai. Eluasi kolom sebanyak 6 kali masing-masing dengan 25 mL *metilen klorida P*, kumpulkan eluat, uapkan hati-hati dengan aliran udara sampai kering, larutkan residu dalam *etanol P*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, bilas gelas piala beberapa kali, masing-masing dengan 5 mL *etanol P*, kumpulkan bilasan dalam wadah, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda, campur. Sentrifius atau saring.

Blangko kolom Buat blangko menggunakan tabung kedua, perlakukan seperti tertera pada *Larutan uji* tanpa menggunakan zat.

Prosedur Pipet masing-masing 10 mL *Larutan uji*, *Larutan baku*, *Blangko kolom* dan 10 mL *etanol P* sebagai blangko. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar steroid* <631>, kecuali biarkan dalam gelap selama 45 menit. Hitung jumlah dalam mg deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam gel yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}05C\left(\frac{A_U - A_{CB}}{A_S - A_{RB}}\right)$$

C adalah kadar *Deksametason BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U, A_{CB}, A_S, A_{RB} berturut-turut adalah serapan *Larutan uji*; *Blangko kolom*; *Larutan baku*; dan *Blangko*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat, tertutup rapat, hindarkan dari panas lebih dari 30°.

INJEKSI DEKSAMETASON
Dexamethasone Injection

Injeksi Deksametason adalah larutan steril deksametason dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Deksametason BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan *Uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 5 mg deksametason ke dalam corong pisah 50 mL, tambahkan 10 mL air, dan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 20 mL *kloroform P*. Saring lapisan bawah melalui kapas yang telah dijenuhkan dengan *kloroform P*, ke dalam labu alas bulat 50 mL dan uapkan hingga kering. Larutkan sisa dalam 10 mL *kloroform P*.

Larutan pengembang Campuran *metilen klorida P-metanol P* (180 : 16).

Prosedur Amati bercak menggunakan larutan 1 bagian *asam p-toluenasulfonat P* dalam 5 bagian campuran e*tanol P-propilenglikol P* (9:1) setelah pemanasan.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 21,0 unit Endotoksin FI per mg.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat untuk *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (30:70), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan dalam *Fase gerak* mengandung lebih kurang 0,3 mg *Deksametason BPFI*, 1,35 mg benzil alkohol, 0,27 mg metilparaben dan 0,03 mg propilparaben per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 7,5 mg per mL. Masukkan 4,0 mL ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar 0,3 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan injeksi setara dengan lebih kurang 30 mg deksametason. Masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran

partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif benzil alkohol, metilparaben, deksametason dan propilparaben berturut-turut adalah lebih kurang 0,4; 0,5; 1,0; dan 1,4. Resolusi, *R*, antara puncak benzil alkohol dan metilparaben; metilparaben dan deksametason; deksametason dan propilparaben tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL). *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak deksametason. Hitung jumlah dalam mg, deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Deksametason BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I dan tidak tembus cahaya.

TABLET DEKSAMETASON
Dexamethasone Tablets

Tablet Deksametason mengandung deksametason $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Deksametason BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Uapkan 10 mL ekstrak metanol dari tablet yang diperoleh dari *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*, di atas tangas uap hingga kering dan larutkan residu dalam 1 mL *kloroform P*. Totolkan 10 µL larutan ini dan 20 µL larutan *Deksametason BPFI* dalam *kloroform P* mengandung 500 µg per mL, pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Lakukan kromatografi dalam *Fase gerak A* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Steroid Tunggal* <641>. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100)

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu : 45 menit

Larutan baku Siapkan seperti *Larutan baku* tertera pada *Penetapan Kadar Steroid* <631> menggunakan *Deksametason BPFI.* Ekstraksi sejumlah alikot setara dengan 200 µg deksametason, tiga kali, tiap kali menggunakan 15 mL *kloroform P*, kumpulkan ekstrak kloroform dan keringkan di atas tangas air, dinginkan, larutkan sisa dalam 20 mL *etanol P*. Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar steroid* <631>, kecuali diamkan dalam gelap selama 45 menit. Hitung bagian terlarut dalam mg, deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$ dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)10$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Deksametason Fosfat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; V* adalah volume alikot yang diektraksi dengan kloroform dalam mL.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{22}H_{29}FO_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan.

Larutan baku Buat *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar steroid* <631>, gunakan *Deksametason BPFI.*

Larutan uji Masukkan 1 tablet dalam corong pisah dengan 15 mL air, goyangkan hingga tablet hancur sempurna, ekstraksi empat kali, tiap kali menggunakan 10 mL *kloroform P*. Saring masing-masing ekstrak kloroform melalui kapas yang telah dibilas dengan *kloroform P* ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan *kloroform P* sampai tanda. Pipet sejumlah volume larutan, setara dengan lebih kurang 200 µg deksametason, ke dalam labu Erlemeyer 50 mL bertutup kaca, uapkan kloroform di atas tangas uap hingga kering, dinginkan, larutkan sisa dalam 20,0 mL *etanol P*. Gunakan larutan ini sebagai *Larutan uji.*

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar steroid* <631>, kecuali biarkan dalam gelap selama 45 menit. Hitung jumlah dalam mg steroid sebagai Deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah *V* adalah volume dalam

mL alikot yang digunakan untuk penyiapan *Larutan uji*.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (lebih kurang 1 dalam 3), hingga waktu retensi deksametason antara 3 menit dan 6 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, larutkan dalam larutan *metanol P* (1 dalam 2) hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 5 mg deksametason, pindahkan ke dalam labu tentukur 50-mL dan tambahkan 30 mL larutan *metanol P* (1 dalam 2). Sonikasi labu selama 2 menit. Kocok secara mekanik selama 30 menit, dan encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Saring sebagian campuran melalui penyaring yang sesuai hingga diperoleh filtrat jernih.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (5 - 25 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Atur parameter sehingga respons puncak *Larutan baku* lebih kurang 0,6 kali skala penuh, koefisien variasi tidak lebih dari 3,0% pada lima kali penyuntikan ulang. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam mg deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam tablet yang digunakan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) 50C$$

C adalah kadar *Deksametason BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DEKSAMETASON ASETAT
Dexamethasone Acetate

9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksi-16α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 21-asetat monohidrat [55812-90-3]

$C_{24}H_{31}FO_6.H_2O$ BM 452,51
Anhidrat [1177-87-3] BM 434,51

Deksametason Asetat mengandung satu molekul air dalam bentuk hidrat atau anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{24}H_{31}FO_6.H_2O$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk bening, putih sampai hampir putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol, dalam aseton dan dalam dioksan; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Deksametason Asetat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Deksametason Asetat BPFI* yang tidak dikeringkan.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 70.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Deksametason Asetat BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +82º dan +88º, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg zat dalam 10 mL *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Bentuk hidrat antara 3,5% dan 4,5%, dan bentuk anhidrat tidak lebih dari 0,4%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar format Larutkan 1,32 g *amonium format P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 3,6 dengan penambahan *asam format P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar format-asetonitril P* (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 40 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Dapar format* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih

kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 5400 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah semua respons puncak.

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

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (550:450), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 6,0 Buat campuran 3 mL *natrium hidroksida 1 N*, 138 mL *kalium klorida 0,5 N* dan 50 mL *kalium fosfat monobasa P 0,5 M*, dalam labu tentukur 1000-mL encerkan dengan air sampai tanda.

Pengencer Campuran *asetonitril P-Dapar pH 6,0* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Deksametason Asetat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 100 mL *Pengencer* dan sonikasi hingga larutan jernih. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 100 mL *Pengencer* dan sonikasi hingga larutan jernih. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg deksametason asetat, $C_{24}H_{31}FO_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

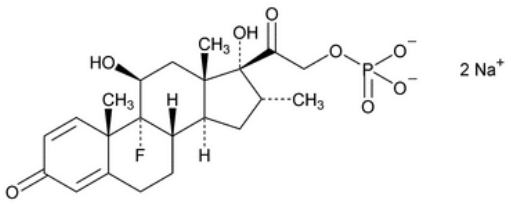
$$250C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Deksametason Asetat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji dan Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Pada etiket dicantumkan hidrat atau anhidrat.

DEKSAMETASON NATRIUM FOSFAT
Dexamethasone Sodium Phosphate



Garam dinatrium 9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksi-16α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 21-(dihidrogen fosfat) [2392-39-4]

$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ BM 516,40

Deksametason Natrium Fosfat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau agak kuning; tidak berbau atau bau lemah etanol; sangat higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam dioksan; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Deksametason BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Deksametason Natrium Fosfat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Higroskopis. *Betametason Natrium Fosfat BPFI; Asetonitril Untuk Penetapan Etanol BPFI (2% v/v); Etanol Untuk Penetapan Etanol BPFI (2% v/v).*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Deksametason Sodium Fosfat*

BPFI.Jika spektrum menunjukkan perbedaan, larutkan zat uji dan baku secara terpisah dengan sejumlah kecil etanol, uapkan dalam tangas air hingga kering, dan ulangi pengujian.

B. Sisa pemijaran menunjukkan reaksi *Fosfat* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

C. Sisa pemijaran menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +74º sampai +82°, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut. Lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per mL.

pH <1071> Antara 7,5 dan 10,5. Lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 10,0%.

Etanol Kandungan C_2H_5OH tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Pipet 5 mL *Asetonitril Untuk Penetapan Etanol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung asetonitril 0,4 mg per mL.

Larutan baku persediaan Pipet 25 mL *Etanol Untuk Penetapan Etanol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung etanol lebih kurang 0,20 mg per mL.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* dan 5,0 mL *Larutan baku internal*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, masukkan kedalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung deksametason natrium fosfat lebih kurang 5,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m dilapisi 3,0 µm fase diam *G43*. Gas pembawa adalah *hidrogen P*, dengan perbandingan split 2:1 dan kecepatan aliran gas lebih kurang 36 cm per detik. Pertahankan suhu injektor pada 210° dan suhu detektor 280°. Atur suhu kolom sebagai berikut:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (°/menit)	Suhu akhir	Waktu suhu akhir dipertahankan (menit)
50	-	50	5
50	50	200	4

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*:resolusi, *R*, antara etanol dan asetonitril tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif untuk etanol pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 0,4 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase etanol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak etanol terhadap baku internal pada *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *etanol* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar deksametason natrium sulfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Ion fosfat Tidak lebih dari 1,0% fosfat (PO_4).

Larutan A Larutan *amonium molibdat P* 50 mg per mL dalam *asam sulfat 1 N*.

Larutan B Larutkan 350 mg *p-metilaminofenol sulfat P* dalam 50 mL air, tambahkan 20 g *natrium bisulfit P*, kocok sampai larut, encerkan dengan air hingga 100 mL.

Larutan baku persediaan Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* kering 1,4 mg per mL setara dengan 0,10 mg per mL ion fosfat (PO_4).

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 10 mL air dan 5 mL *asam sulfat 2 N*. Tambahkan masing-masing 1 mL *Larutan A* dan *Larutan B*, encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan pada suhu ruang selama 30 menit. Siapkan larutan ini bersamaan dengan *Larutan uji*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dalam campuran 10 mL air dan 5 mL *asam sulfat 2 N*, jika perlu hangatkan. Tambahkan masing-masing 1 mL *Larutan A* dan *Larutan B*, encerkan dengan air sampai tanda dan diamkan pada suhu ruang selama 30 menit.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dengan sel 1-cm pada panjang gelombang 730 nm, menggunakan air sebagai blangko: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku* .

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

Dapar Buat larutan *amonium asetat P* dalam air kadar 7,0 g per liter.

Larutan A Campur 300 mL *Dapar* dan 350 mL air, atur pH hingga 3,8 dengan penambahan *asam asetat 5 M*, tambahkan 350 mL *metanol P*.

Larutan B Atur pH 300 mL *Dapar* hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat 5 M*, tambahkan 700 mL *metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran*Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Deksametason Natrium Fosfat BPFI* dan *Betametason Natrium Fosfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0.02 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason Natrium Fosfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 12,5 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
3,5	90	10
23,5	60	40
34,5	5	95
50	5	95

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara deksametason natrium fosfat dan betametason natrium fosfat tidak kurang dari 2,0.Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak deksametason fosfat dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Deksametason Natrium Fosfat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar deksametason natrium fosfat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
16 (17) a-homodeksametason natrium fosfat	0,5	1,0	0,2
16 (17) a-homobetametason natrium fosfat	0,6	1,0	0,2
16 (17) a-17 R-homodeksametason natrium fosfat	0,8	1,0	0,2
13 (17) a-homodeksametason natrium fosfat	0,92	1,0	0,2
Betametason natrium fosfat	0,95	1,0	0,2
Deksametason natrium fosfat	1,00	-	-
Deksametason etil ester	1,20	1,0	0,3
Deksametason	1,37	1,2	0,5
Asam fluoroandrostadin karboksilat	1,41	1,0	0,3
Deksametason natrium fosfat diester	2,10	1,0	0,1
Cemaran lain	-	1,0	0,10
Total Cemaran	-	-	1,0

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

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

Fase gerak Campur 520 mL air dengan 2 mL *asam fosfat P*. Atur suhu hingga 20°,atur pH hingga 2,6 dengan penambahan *natrium hidroksida LP*. Campur larutan ini dengan 36 mL *tetrahidrofuran P* dan 364 *metanol P*. Saring dan awaudarakan. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama masing-masing lebih kurang 2 mg *Deksametason Natrium Fosfat BPFI* dan *Deksametason BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dengan 2 mL *tetrahidrofuran P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason Natrium Fosfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 7 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak deksametason natrium fosfat dan deksametason tidak kurang dari 6,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:*simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi deksametason natrium fosfat dan deksametason berturut-turut adalah 1,0 dan 2,0]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 3 kali waktu retensi deksametason natrium fosfat dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase deksametason natrium fosfat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Deksametason Natrium Fosfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar deksametason natrium fosfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI DEKSAMETASON NATRIUM FOSFAT
Dexamethasone Sodium Phosphate Injection

Injeksi Deksametason Natrium Fosfat adalah larutan steril deksametason natrium fosfat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung deksametason fosfat $C_{22}H_{30}FO_8P$ sebagai garam dinatrium, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Deksametason BPFI;* tidak boleh dikeringakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Deksametason Natrium Fosfat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, sangat higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

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

Larutan A Timbang lebih kurang 3,1 g *asam borat P,* masukkan ke dalam labu tentukur 1-L, larutkan dengan 500 mL air. Tambahkan 2,1 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 10 mL *magnesium klorida 1 M,* encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan B Encerkan sejumlah *enzim basa fosfatase P* dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Penjerap Campuran *Silika gel P* setebal 0,25 mm (lempeng 20- x 20-cm).

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-aseton P*-air (50:50:1).

Penampak bercak Gunakan *asam sulfat P* encer (1 dalam 2).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI,* larutkan dalam *metilen klorida P* hingga kadar 300 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, setara dengan 10 mg deksametason fosfat ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam corong pisah125 mL, dan bilas 2 kali masing-masing dengan 10 mL *metilen klorida P* yang telah dijenuhkan dengan air, buang larutan pembilas. Pindahkan larutan ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca 50-mL, dan tambahkan 5 mL *Larutan B.* Diamkan pada suhu 37º selama 45 menit dan ekstraksi dengan 25 mL *metilen klorida P*. Uapkan 15 mL ekstrak metilen klorida di atas tangas uap hingga kering, dan larutkan residu dalam 1 mL *metilen klorida P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi, biarkan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan pada suhu 105º hingga bercak berwarna cokelat atau hitam: Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f dari *Larutan baku*.

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

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 31,3 unit Endotoksin FI per mg deksametason fosfat.

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

Fase gerak Buat larutan kalium fosfat monobasa 0,01 M dalam campuran *metanol P*-air (1:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku [Catatan Buat larutan pada saat akan digunakan.] Timbang saksama sejumlah *Deksametason natrium fosfat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,09 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 8 mg deksametason fosfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,5%. *[Catatan Waktu retensi puncak deksametason fosfat lebih kurang 5 menit.]*

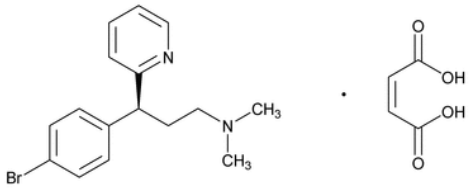
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatograf dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase deksametason fosfat, $C_{22}H_{30}FO_8P$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{472{,}44}{516{,}40}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Deksametason Natrium Fosfat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar deksametason fosfat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *472,44* dan *516,40* berturut-turut adalah bobot molekul deksametason fosfat dan deksametason natrium fosfat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca tipe I, terlindung cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali.

DEKSBROMFENIRAMIN MALEAT
Dexbrompheniramine Maleate



(+)-2-[p-Bromo-α-[2-(dimetilamino)etil]benzil] piridina maleat (1:1) [2391-03-9]

$C_{16}H_{19}BrN_2.C_4H_4O_4$ BM 435,32

Deksbromfeniramin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{16}H_{19}BrN_2.C_4H_4O_4$ dihitung terhadap zat telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau. Mempunyai dua bentuk polimorf yang pertama melebur antara 106º serta yang lain melebur antara 112º dan 113º. Campuran kedua bentuk tersebut dapat melebur antara 105º dan 113º.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Deksbromfeniramin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 65º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Deksbromfeniramin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 30.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Deksbromfeniramin Maleat BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 261 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

pH <1071> Lebih kurang 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Rotasi jenis <1081> Antara +35,0º dan +38,5º; dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 500 mg per 10 mL *dimetilformamida P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 65º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran organik Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat larutkan dalam 5 mL *metilen klorida P*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dengan kolom kaca 4 mm x 1,2 m berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3*

pada partikel penyangga *S1AB.* Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 250º, 250º dan 190º. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir yang diatur hingga waktu retensi puncak utama 6 menit hingga 7 menit. Rekam kromatogram *Larutan uji* dan tetapkan luas puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan dari puncak deksbromfeniramin maleat tidak lebih dari 1,8.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama lebih kurang 1 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Buat kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak deksbromfeniramin maleat dan hitung luas puncak. Jumlah relatif luas dari seluruh puncak asing (kecuali puncak pelarut dan asam maleat jika teramati) tidak lebih dari 2,0 %.

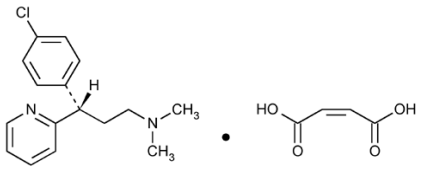
Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per mL dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali yang dinyatakan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 21,77 mg $C_{16}H_{19}BrN_2.C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DEKSKLORFENIRAMIN MALEAT
Dexchlorpheniramine Maleate



(+)-2-[p-Kloro-α-[2-(dimetilamino)etil]benzil]piridina maleat (1:1)
[2438-32-6]
$C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ BM 390,86

Deksklorfeniramin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat telah dikeringkan pada suhu 65º selama 4 jam.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air, larut dalam etanol dan kloroform, sukar larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Deksklorfeniramin Maleat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Deksklorfeniramin Maleat BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 25.000) menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Deksklorfeniramin Maleat BPFI.*

pH <1071> Antara 4,0 sampai 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 110º dan 115º.

Rotasi jenis <1081> Antara +39,5º dan 43,0º, lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per mL dalam *dimetilformamida P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 65º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran organik Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat larutkan dalam 5 mL *metilen klorida P*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dengan kolom kaca 4 mm × 1,2 m berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *S1AB.* Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 250º, 250º dan 190º. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir diatur hingga waktu retensi puncak utama 4 menit hingga 5 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,8.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 1 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak deksklorfeniramin maleat, ukur semua respons puncak. Jumlah relatif seluruh respons puncak asing (kecuali respons puncak pelarut dan asam maleat jika teramati) tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat kering, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes indikator *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga berwarna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 19,54 mg $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan dalam lemari pendingin.

LARUTAN ORAL DEKSKLORFENIRAMIN MALEAT
Dexchlorpheniramine Maleat Oral Solution

Larutan Oral Deksklorfeniramin Maleat mengandung deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Deksklorfeniramin Maleat BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Uapkan sejumlah ekstrak heksana yang diperoleh dari *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* di atas tangas uap hingga volumenya sedikit, pindahkan ke dalam wadah yang sesuai, dan uapkan hingga uap heksana tidak dapat diuapkan lagi. Pindahkan residu ke dalam labu bertutup dengan empat kali penambahan 3 mL *dimetilformamida P*, encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga 15 mL. *Rotasi jenis* <1081> Antara +0,06º dan +0,11º (berbeda dengan klorfeniramin maleat). Lakukan penetapan menggunakan tabung 100-mm, setelah dikoreksi terhadap blangko.

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum panjang gelombang yang sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Etanol <1041> Antara 5,0% dan 7,0%.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Deksklorfeniramin Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan dan masukkan ke dalam corong pisah, atur pH hingga 11 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 1 N*, dinginkan. Ekstraksi dua kali masing-masing dengan 50 mL *heksana P*, tiap kali selama 2 menit, campurkan ekstrak dalam corong pisah lainnya. Ekstraksi larutan heksana dua kali masing-masing dengan 40 mL larutan *asam hidroklorida P* encer (1 dalam 20), campurkan ekstrak asam ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan larutan *asam hidroklorida P* encer (1 dalam 20) sampai tanda. Saring, buang beberapa mL filtrat pertama, selanjutnya masukkan filtrat ke dalam Erlenmeyer bertutup. Kadar deksklorfeniramin maleat dalam *Larutan baku* lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Masukkan sejumlah volume larutan oral, setara dengan lebih kurang 40 mg deksklorfeniramin maleat, masukkan ke dalam corong pisah 250-mL, menggunakan pipet yang sudah dikalibrasi. Bilas pipet menggunakan sedikit air, masukkan bilasan ke dalam corong pisah, atur pH hingga pH 11 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 1 N*, dinginkan. Ekstraksi lima kali, tiap kali dengan 70 mL *heksana P*, campur ekstrak heksana dalam corong pisah 500-mL dan bilas larutan heksana dengan dua kali 10-mL larutan *natrium hidroksida* (1 dalam 250). Ekstraksi campuran bilasan basa dengan dua kali 20 mL *heksana P*, dan tambahkan ekstrak ini ke dalam larutan basa hasil bilasan heksana. Saring larutan heksana melalui kapas yang telah dijenuhkan dengan *heksana P*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, bilas corong pisah dengan sejumlah *heksana P*, lewatkan bilasan melalui saringan untuk mencukupkan volume, kocok. Pipet 50 mL larutan masukkan ke dalam corong pisah (Simpan sisa ekstraksi untuk uji *Identifikasi A*), dan lakukan sesuai yang tertera pada *Larutan baku* mulai dari "Ekstraksi larutan heksana".

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 264 nm, mengunakan larutan *asam hidroklorida P* encer (1 dalam 20) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, dalam tiap mL larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Deksklorfeniramin Maleat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume larutan oral yang digunakan dalam mL; A_U dan A_S adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah kedap udara, terlindung cahaya.

TABLET DEKSKLORFENIRAMIN MALEAT
Dexchlorpheniramine Maleate Tablet

Tablet Deksklorfeniramin Maleat mengandung deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Deksklorfeniramin maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah

tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat uji *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 150 mg deksklorfeniramin maleat dengan 100 mL *asam asetat 1 N* selama 10 menit, saring melalui penyaring kaca masir ke dalam labu yang sesuai. Atur pH filtrat hingga 11 dengan penambahan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) dan ekstraksi larutan enam kali, tiap kali dengan 100 mL *heksan P*, saring setiap ekstrak heksan menggunakan penyaring yang sesuai untuk memberikan hasil pemisahan heksan dari fase air dengan baik. Pekatkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, dan uapkan hingga hampir kering. Masukkan residu berminyak dengan penambahan empat kali, tiap kali dengan 3 mL *dimetilformamida P*, ke dalam gelas ukur bersumbat kaca dan encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga 15,0 mL.Campur dan jika perlu sentrifus: rotasi optik menggunakan tabung 100-mm dan dikoreksi melalui penetapan blangko larutan adalah antara +0,24º dan +0,35º (berbeda dari *Klorfeniramin maleat*).

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2).

Larutan baku internal Timbang sejumlah deksbromfeniramin maleat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 90 µg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Deksklorfeniramin Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 12,5 µg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam tabung sentrifuga 50 mL, tambahkan 10,0 mL air dan 1,0 mL *Larutan baku internal*, campur. Atur pH hingga 11 ± 0,1 dengan penambahan *Larutan A*, tambahkan 3,0 mL *heksan P* untuk kromatografi dan kocok menggunakan alat mekanik selama 3 menit, sentrifus dan gunakan beningan lapisan heksan.

Larutan uji Pipet 15 mL alikot ke dalam tabung sentrifuga 50 mL, tambahkan 1,0 mL *Larutan baku internal*, campur. Atur pH hingga 11 ± 0,1 dengan penambahan *Larutan A* tambahkan 3,0 mL *heksan P* untuk kromatografi dan kocok menggunakan alat mekanik selama 3 menit, sentrifus dan gunakan beningan lapisan heksan.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 1,2% fase *G16* dan 0,5% kalium hidroksida pada penyangga *S1AB*. Gas pembawa helium dipertahankan pada laju alir lebih kurang 60 mL per menit. Suhu kolom, injektor dan detektor dipertahankan berturut-turut pada suhu 205º, 250º dan 250º. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti pada *Prosedur*: waktu retensi relatif deksklorfeniramin dan deksbromfeniramin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara deksklorfeniramin dan deksbromfeniramin tidak kurang dari 1,9 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, yang terlarut dengan menggunakan perbandingan respons puncak.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Pengencer Asam hidroklorida encer P (1 dalam 120).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Deksklorfeniramin maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam corong pisah. Atur pH hingga 11 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* dan dinginkan. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 50 mL *heksan P*. Kocok masing-masing bagian selama 2 menit sebelum fase dipisahkan, dan campurkan ekstrak heksan dalam corong pisah kedua. Ekstraksi ekstrak heksan dua kali, tiap kali dengan 40 mL *Pengencer*, masukkan ekstrak *Pengencer* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Saring larutan ke dalam labu Erlemeyer bersumbat kaca. Buang beberapa mL filtrat pertama. Larutan ini mengandung deksklorfeniramin maleat 40 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 8 mg deksklorfeniramin maleat, masukkan ke dalam corong pisah 250-mL. Campur dengan 50 mL air selama 10 menit. Atur pH hingga 11 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) dan dinginkan hingga suhu ruang. Ekstraksi campuran dua kali, tiap kali dengan 75 mL *heksan P*, campurkan ekstrak tersebut ke dalam corong pisah kedua. Ekstraksi

ekstrak heksan tiga kali, tiap kali dengan 50 mL *Pengencer*, masukkan ekstrak pengencer ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung deksklorfeniramin maleat 40 µg per mL.

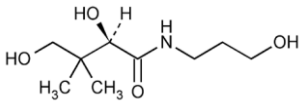
Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum 264 nm menggunakan sel 1-cm. Gunakan *Pengencer* sebagai blangko. Hitung persentase, deksklorfeniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Deksklorfeniramin Maleat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar deksklorfeniramin maleat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

DEKSPANTENOL
Dexpanthenol



D-(+)-2,4-Dihidroksi-N-(3-hidroksipropil)-3,3-dimetilbutiramida [81-13-0]
$C_9H_{19}NO_4$ BM 205,25

Dekspantenol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_9H_{19}NO_4$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Cairan kental, jernih, agak higroskopis; sedikit berbau khas. Jika dibiarkan terjadi kristalisasi.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam metanol dan dalam propilen glikol; larut dalam kloroform dan dalam eter; sukar larut dalam gliserin.

Baku pembanding *Dekspantenol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, untuk penggunaan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara titrimetri. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari kelembapan dan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan pada *kalium bromida P* atau *natrium klorida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dekspantenol BPFI.*

B. Pada 1 mL larutan zat (1 dalam 10) tambahkan 5 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 1 tetes *tembaga(II) sulfat LP*, kocok kuat: terjadi warna biru tua.

C. Pada 1 mL larutan zat (1 dalam 100) tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 1 N*, panaskan di atas tangas uap selama 30 menit. Dinginkan, tambahkan 100 mg *hidroksilamina hidroklorida P*, kocok, tambahkan 5 mL *natrium hidroksida 1 N*. Biarkan selama 5 menit, atur pH antara 2,5 dan 3,0 dengan penambahan *asam hidroklorida 1 N*, tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna merah keunguan.

Rotasi jenis <1081> Antara +29,0º dan +31,5°, lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per mL.

Indeks bias <1001> Antara 1,495 dan 1,502; lakukan penetapan pada suhu 20º.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Aminopropanol Tidak lebih dari 1,0%. Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, larutkan dalam 10 mL air. Tambahkan indikator *biru bromotimol LP*, titrasi dengan *asam sulfat 0,1 N LV* hingga berwarna kuning. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase aminopropanol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{(V_S - V_B)N\times F}{W}\right)100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi zat; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi blangko; N adalah normalitas titran dalam mEq per mL; F adalah faktor ekivalensi (75,11 mg per mEq) dan W adalah bobot zat dalam mg.

Penetapan kadar

Kalium biftalat 0,1 M Larutkan 20,42 g *kalium biftalat P* dalam *asam asetat glasial P* di dalam labu tentukur 1000-mL. Jika perlu hangatkan campuran di atas tangas uap hingga larut. Hindarkan penyerapan udara lembap. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 300 mL, tambahkan 50,0 mL *asam perklorat 0,1 N LV* dan refluks selama 5 jam. Dinginkan, hindarkan penyerapan udara lembap, bilas pendingin dengan *asam asetat glasial P* kumpulkan bilasan ke dalam labu Erlenmeyer. Tambahkan 5 tetes indikator *kristal violet LP* dan titrasi dengan *Kalium biftalat 0,1 M* hingga berwarna hijau biru. Lakukan penetapan

blangko yang diperlakukan sama seperti sampel. Hitung persentase dekspantenol, $C_9H_{19}NO_4$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{(V_B - V_S)M \times F}{W}\right)100$$

V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi blangko; V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi zat; M adalah molaritas titran dalam mM per mL; F adalah faktor ekivalensi (205,3 mg per mM) dan W adalah bobot zat dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DEKSTRAN 40
Dextran 40

Dekstran [9004-54-0]

Dekstran 40 adalah hasil hidrolisis terkendali dan fraksinasi dari polisakarida yang diperoleh dari hasil fermentasi strain tertentu *Leuconostoc mesenteroides* (NRRL; B.512F; NCTC 10817) dalam substrat sukrosa; merupakan polimer glukosa yang pengikatan antara unit-unit glukosa hampir semua α-1: 6 jenis. Bobot molekul rata-rata antara 35.000 - 45.000.

Pemerian Serbuk amorf, warna putih; tidak berbau dan tidak berasa; higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air panas; larut secara bertahap dalam air; praktis tidak larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Dekstran 40 BPFI*, *Dekstran 4 kalibrasi BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 10 kalibrasi BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 40 kalibrasi BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 70 kalibrasi BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Dekstran 250 kalibrasi BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang. *Penanda Dekstran V_0 BPFI; Dekstran 40 kesesuaian sistem BPFI*; *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Dekstran 40 BPFI.*

B. Larutkan zat dalam air untuk membuat empat larutan uji dengan kadar yang akurat dan terdistribusi merata dalam kisaran 2%-0,5%. Gunakan viskosimeter pipa kapiler dengan dimensi sedemikian rupa sehingga waktu alir air tidak kurang dari 100 detik; ukur waktu alir air dan larutan uji pada suhu 20°. Hitung angka viskositas masing-masing larutan uji dengan rumus:

$$\frac{\left\{\ln\left[(R_D)\left(\frac{t}{t_o}\right)\right]\right\}}{C}$$

R_D adalah perbandingan kerapatan masing-masing larutan uji dibandingkan dengan air; t dan t_0 berturut-turut adalah waktu alir larutan uji dan air; dan C adalah kadar dekstran 40 dalam g per mL larutan uji. Buat kurva antara viskositas masing-masing larutan uji dan kadarnya, buat garis lurus melalui titik-titik tersebut dan ekstrapolasikan ke kadar nol; nilai intersep antara 18 sampai 23 mL per gram.

Warna larutan Ukur serapan larutan 1 dalam 10 menggunakan sel 4-cm pada panjang gelombang 375 nm dengan air sebagai blangko. Serapan larutan tidak lebih dari 0,20.

Rotasi jenis <1081> Antara +195,0º dan +203,0º; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per mL; bila perlu larutkan di atas tangas air.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,0 unit Endotoksin FI per mL injeksi dalam natrium klorida 10%. (Bila pada etiket tertera digunakan untuk sediaan injeksi).

Keamanan Siapkan larutan steril 10% dari *Larutan Dekstran 40* 10% dalam *salin LP*. Suntikkan secara intravena 1,0 mL larutan steril pada 5 ekor mencit dengan kisaran bobot badan 18 sampai 20 g. Lamanya penyuntikan tidak kurang dari 10 detik dan tidak lebih dari 15 detik. Memenuhi syarat apabila tidak ada kematian dalam 72 jam. Jika satu atau lebih mencit mati, lanjutkan pengujian dengan menggunakan 10 ekor mencit dengan bobot badan 20 ± 0,5 g. Memenuhi syarat apabila tidak ada kematian dalam 72 jam.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; menggunakan larutan 1,0 g dalam 10 mL air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 5 jam.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g zat, bandingkan kekeruhan dengan 0,45 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 5 bpj.

Nitrogen *(Bila pada etiket tertera digunakan untuk sediaan injeksi)* Tidak lebih dari 0,010%; dihitung sebagai N.

Larutan sulfat Tambahkan 5 g *tembaga(II) sulfat anhidrat P* dan 500 g *kalium sulfat P* ke dalam 1000 mL *asam sulfat P*; larutkan dengan pemanasan; simpan pada suhu 60°. *[Catatan Jika penyimpanan pada suhu 60° tidak memungkinkan, buat Larutan sulfat sesuai kebutuhan pada hari pengujian]*.

Indikator Encerkan 20 mL larutan *hijau bromokresol P* 1% dalam *etanol P* dan 4 mL *merah metil LP* dengan air hingga 100 mL.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat; masukkan ke dalam labu Kjeldahl. Tambahkan 4 mL *Larutan sulfat*; panaskan hingga larutan berwarna hijau terang dan tidak tampak bekas karbon kehitaman di sekeliling permukaan labu; dinginkan; pindahkan ke dalam unit destilasi uap; bilas labu Kjeldahl tiga kali, tiap kali dengan 5 mL air; tambahkan air bilasan tersebut ke dalam larutan. Tambahkan 15 mL larutan *natrium hidroksida P* 45%; tutup dan mulai proses destilasi uap sesegera mungkin. Tampung destilat dalam labu 100 mL yang telah berisi 1 mL *Indikator;* jaga agar ujung pipa kondensasi berada di bawah permukaan larutan selama 5 menit dan berada di atas permukaan larutan selama 1 menit. Setelah proses destilasi selesai, pindahkan labu penampung dan bilas ujung pipa kondensasi dengan sejumlah air; tambahkan air bilasan tersebut ke dalam larutan destilat; titrasi dengan *asam hidroklorida 0,010 N LV* sampai warna berubah dari biru menjadi ungu kemerahan. Lakukan penetapan blangko dan jika perlu lakukan koreksi: volume *asam hidroklorida 0,010 N LV* terkoreksi yang digunakan untuk titrasi tidak lebih dari 0,14 mL.

Alkohol dan senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Larutkan tanpa pemanasan 5,0 g zat dalam 100 mL air; destilasi; tampung 45 mL destilat pertama. Encerkan destilat dengan air hingga 50 mL.

Larutan baku Tambahkan 0,5 mL larutan *n-propilalkohol P* 2,5% (b/v) ke dalam 25,0 mL *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, dan kolom 2 mm x 1,8 m berisi bahan penyangga *S3*. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada lebih kurang 160°, 240° dan 210°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 25 mL per menit. *[Catatan Septum pada injektor akan rusak setelah beberapa kali penyuntikan Larutan baku dan Larutan uji Perhatikan septum sebelum melakukan satu seri penyuntikan]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan uji*, *Larutan baku*, larutan *n-propilalkohol P* 0,05 % (b/v) dan air*;* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Setelah koreksi cemaran dalam larutan *n-propilalkohol* dan air, respons puncak semua cemaran dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak *Larutan n-propilalkohol*.

Cemaran antigenik *(Jika pada etiket dicantumkan penggunaan untuk sediaan injeksi)*
Siapkan larutan steril yang mengandung 100 mg per mL zat dalam *Injeksi natrium klorida.* Dalam interval lebih kurang 48 jam, suntikkan secara intraperitoneal tiga dosis sebesar 0,5 mL pada masing-masing dari 6 ekor marmut. Pada hari ke-14 setelah penyuntikan pertama, suntikkan secara intravena 0,20 mL pada 3 ekor marmut dan pada hari ke-21 lakukan pada 3 ekor sisanya. Amati hewan-hewan tersebut selama 30 menit setelah setiap suntikan intravena dan amati lagi 24 jam kemudian. Uji dinyatakan memenuhi syarat jika hewan uji tidak menunjukkan reaksi anafilaksis seperti batuk, bulunya berdiri atau kesulitan pernafasan.

Antigenesitas Larutkan 10,0 g zat dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga 100 mL, sterilkan. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Antigenisitas* dalam *Injeksi Dekstran 40*.

Distribusi bobot molekul, bobot dan jumlah rata-rata bobot molekul Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 7,1 g *natrium sulfat anhidrat P* dalam 1000 mL air, saring dan awudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalibrasi Larutkan secara terpisah *Dekstran 4 Kalibrasi BPFI*, *Dekstran 10 Kalibrasi BPFI*, *Dekstran 40 Kalibrasi BPFI*, *Dekstran 70 Kalibrasi BPFI*, dan *Dekstran 250 Kalibrasi BPFI*, dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 20 mg per mL.

Larutan penanda Buat larutan yang mengandung 3 mg dekstrosa dan 3 mg *Penanda Dekstran V_0 BPFI* per mL *Fase gerak.*

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Dekstran 40 Kesesuaian Sistem BPFI* dalam *Fase gerak* dengan kadar 20 mg per mL.

Larutan uji Buat larutan zat dalam *Fase gerak* dengan kadar 20 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan tiga kolom 7,5 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L38* dan suhu

dijaga agar tidak berubah. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan penanda*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: profil eluasi menunjukkan dua puncak, yang pertama adalah penanda V_0 sedangkan yang kedua adalah dekstrosa. Tetapkan volume celah sistem, V_0, yaitu titik infleksi bagian menaik dari puncak pertama. Tentukan volume total V_T, yaitu titik maksimal puncak kedua; faktor ikutan, *t*, puncak dekstrosa tidak lebih dari 1,3; dan simpangan baku relatif dari perbandingan V_o/V_T tidak lebih dari 1%. Lakukan kromatografi terhadap masing-masing *Larutan kalibrasi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* Bagi setiap profil menjadi paling sedikit 60 bagian vertikal dengan kenaikan volume yang sebanding. (Jumlah bagian tersebut dilambangkan dengan *a* pada persamaan di bawah). Rekam y_i, ketinggian di atas garis dasar, sesuai dengan setiap nilai v_i, yaitu volume eluasi pada sesi tersebut. Untuk tiap nilai v_i, hitung koefisien distribusi K_i, dengan rumus:

$$\frac{v_i - V_0}{V_T - V_0}$$

Cari nilai b_1, b_2, b_3, b_4 dan b_5 dengan metode yang sesuai (metode Gauss-Newton, dimodifikasi oleh Hartley, program kurva untuk regresi "*nonlinear*" juga bisa digunakan). Kemudian, substitusikan angka-angka tersebut ke dalam persamaan berikut:

$$M_i = b_5 + e^{(b_4 + b_1 K_i + b_2 K_i^2 + b_3 K_i^3)}$$

Masukkan nilai M_i yang diperoleh dari persamaan di atas dan nilai y_i ke dalam persamaan berikut:

$$\overline{M_W} = \frac{\sum_{i=1}^{a} (y_i M_i)}{\sum_{i=1}^{a} y_i}$$

Nilai bobot molekul rata-rata $\overline{M_W}$ tidak lebih dari 5% dari yang tertera pada etiket untuk setiap *Larutan kalibrasi* dan 180 ± 2 untuk dekstrosa.

Lakukan kromatografi pada *Larutan kesesuaian sistem*, rekam krimatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Hitung $\overline{M_W}$ dari distribusi bobot molekul total dengan menggunakan prosedur seperti tertera pada *Larutan kalibrasi*, dan masukkan nilai-nilai b_1, b_2, b_3, b_4 dan b_5 yang kini telah diketahui. Nilai $\overline{M_W}$ antara 39.000 dan 46.000.

Dengan cara yang sama, hitung $\overline{M_W}$ dari dekstran fraksi tinggi yang tereluasi melalui bagian *n* dengan rumus:

$$\frac{\sum_{i=1}^{n} y_i M_i}{\sum_{i=1}^{n} y_i}$$

nilai *n* ditentukan dengan hubungan berikut:

$$\sum_{i=1}^{n} y_i \le 0{,}1\left(\sum_{i=1}^{a} y_i\right) \text{ dan}$$

$$\sum_{i=1}^{n+1} y_i > 0{,}1\left(\sum_{i=1}^{a} y_i\right)$$

Nilai $\overline{M_W}$ antara 111.000 dan 135.000.

Dengan cara yang sama, hitung $\overline{M_W}$ dari dekstran fraksi rendah yang tereluasi dalam dan setelah bagian *m* dengan rumus berikut:

$$\frac{\sum_{i=m}^{a} y_i M_i}{\sum_{i=m}^{a} y_i}$$

Nilai *m* ditentukan dengan:

$$\sum_{i=m}^{a} y_i \le 0{,}1\left(\sum_{i=1}^{a} y_i\right) \text{ dan}$$

$$\sum_{i=m-1}^{a} y_i > 0{,}1\left(\sum_{i=1}^{a} y_i\right)$$

Nilai $\overline{M_W}$ antara 6.000 dan 9.000.

Prosedur Lakukan kromatografi terhadap 50 µL *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung bobot molekul rata-rata, $\overline{M_W}$, distribusi bobot molekul dari dekstran fraksi tinggi dan distribusi bobot molekul fraksi rendah seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* pada *Kromatografi* <931>. Nilai $\overline{M_W}$ berturut-turut adalah 35.000 - 45.000, tidak lebih dari 120.000 dan tidak kurang dari 5.000. Dengan nilai b_1, b_2, b_3, b_4 dan b_5 yang didapat dari *Larutan kalibrasi* dan *Sistem kromatografi*, hitung nilai bobot molekul rata-rata, $\overline{M_n}$, distribusi

bobot molekul total dari *Larutan uji* dengan memasukkan nilai M_i dan y_i dalam persamaan:

$$\overline{M_n} = \frac{\sum_{i=1}^{a} y_i}{\sum_{i=1}^{a} \frac{y_i}{M_i}}$$

Nilai rata-rata bobot molekul, $\overline{M_n}$ antara 16.000 sampai 30.000. Jika pada etiket dinyatakan dekstran 40 adalah untuk sediaan injeksi, rasio $\overline{M_W}/\overline{M_n}$ adalah 1,4 sampai 1,9.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25° masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

DEKSTRAN 40 DALAM INJEKSI DEKSTROSA
Dextran 40 in Dextrose Injection

Dekstran 40 dalam Injeksi Dekstrosa adalah larutan steril Dekstran 40 dan Dekstrosa dalam *Air untuk Injeksi.* Mengandung Dekstran 40 tidak kurang dari 9,0 g dan tidak lebih dari 11,0 g per 100 mL; mengandung Dekstrosa, $C_6H_{12}O_6$ tidak kurang dari 4,1 g dan tidak lebih dari 5,0 g per 100 mL. Tidak mengandung bakteriostatik.

Baku pembanding *Dekstrosa BPFI*; bentuk anhidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat dengan kelembapan di bawah 70%. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Warna larutan Serapan pada panjang gelombang 375 nm tidak lebih dari 0,06; lakukan penetapan menggunakan air sebagai blangko.

Identifikasi Viskositas intrinsik antara 18 dan 23 mL per g.

Larutan uji Encerkan sejumlah volume injeksi dengan larutan *dekstrosa P 4,5%* hingga kadar dekstran 40 lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Ukur waktu alir *Larutan uji* dan larutan *dekstrosa P 4,5%* pada suhu 20° menggunakan viskometer tabung kapiler dengan waktu alir air tidak kurang dari 100 detik. Hitung viskositas intrinsik dengan rumus:

$$\frac{\left\{ln\left[\left(R_D\right)\left(\frac{t}{t_0}\right)\right]\right\}}{C}$$

R_D adalah perbandingan kerapatan *Larutan uji* dengan larutan *dekstrosa P 4,5%*; t dan t_0 berturut-turut adalah waktu alir *Larutan uji* dan larutan *dekstrosa P 4,5%*; C adalah kadar dekstran 40 dalam g per mL *Larutan uji*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 7,0.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,0 unit Endotoksin FI per mL.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaring membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 5 bpj.

5-hidroksimetilfurfural dan senyawa sejenis Serapan tidak lebih dari 0,25.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 g $C_6H_{12}O_6.H_2O$, ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan larutan pada panjang gelombang 284 nm, menggunakan sel 1-cm dan air sebagai blangko.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi* dan *Bahan Partikulat dalam Injeksi* <751>.

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

Fase gerak Gunakan *asam sulfat 0,01 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti yang tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan dekstrosa dan silitol dengan kadar masing-masing lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dekstrosa BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar dekstrosa monohidrat lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 250 mg dekstrosa monohidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraksi dan kolom 7,8 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L17*. Jika perlu pertahankan suhu kolom dan detektor pada lebih

kurang 40º. Laju alir lebih kurang 0,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak dektrosa dan silitol tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur repons puncak dekstrosa. Hitung kadar dekstrosa monohidrat, $C_6H_{12}O_6.H_2O$ dalam g per 100 mL dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{198{,}17}{180{,}16}\right)10C$$

r_U dan r_S adalah respons puncak dekstrosa dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *198,17* dan *180,16* berturut-turut adalah bobot molekul dekstrosa monohidrat dan dekstrosa anhidrat; *C* adalah kadar *Dekstrosa BPFI* dalam g per 100 mL *Larutan baku.*

Penetapan kadar dekstran 40 Tambahkan 1 tetes *amonium hidroksida 5 N* ke dalam 25 mL injeksi. Lakukan penetapan rotasi jenis seperti yang tertera pada *Rotasi optik* <1081>, menggunakan polarimeter yang sesuai dan hitung kadar dekstran 40 dalam g per 100 mL dengan rumus:

$$\left(\frac{100a}{l}\right)\left(\frac{1}{197{,}5}\right)-\left(52{,}75C_d\right)$$

197,5 dan *52,75* berturut-turut adalah nilai rata-rata rotasi jenis dekstran 40 dan dekstrosa; *a* adalah rotasi jenis yang teramati, dalam derajat; *l* adalah panjang tabung polarimeter, dalam dm dan C_d adalah kadar dekstrosa dalam g per 100 mL *Larutan uji* yang diperoleh dari *Penetapan kadar dekstrosa*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal dari kaca atau plastik.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per liter. Jika volume sediaan kurang dari 100 mL, pada etiket dicantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per mL.

DEKSTRAN 40 DALAM INJEKSI NATRIUM KLORIDA
Dextran 40 in Sodium Chloride Injection

Dekstran 40 dalam Injeksi Natrium Klorida adalah larutan steril Dekstran 40 dan Natrium Klorida dalam *Air untuk Injeksi.* Mengandung Dekstran 40 tidak kurang dari 9,0 g dan tidak lebih dari 11,0 g per 100 mL; mengandung Natrium Klorida tidak kurang dari 0,81 g dan tidak lebih dari 0,99 g per 100 mL. Tidak mengandung bakteriostatik.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Warna larutan Serapan pada panjang gelombang 375 nm tidak lebih dari 0,05; lakukan penetapan menggunakan air sebagai blangko.

Identifikasi Viskositas intrinsik antara 18 dan 23 mL per g.

Larutan uji Encerkan sejumlah volume injeksi dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga kadar dekstran 40 lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Ukur waktu alir *Larutan uji* dan larutan *natrium klorida P* 0,9% pada suhu 20º menggunakan viskometer tabung kapiler dengan waktu alir air tidak kurang dari 100 detik. Hitung viskositas intrinsik dengan rumus:

$$\frac{\left\{\ln\left[\left(R_D\right)\left(\frac{t}{t_0}\right)\right]\right\}}{C}$$

R_D adalah perbandingan kerapatan *Larutan uji* dengan larutan *natrium klorida P* 0,9%; *t* dan t_0 berturut-turut adalah waktu alir *Larutan uji* dan larutan *natrium klorida P* 0,9%; *C* adalah kadar dekstran 40 dalam g per mL *Larutan uji.*

pH <1071> Antara 3,5 dan 7,0.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 5 bpj.

Kekentalan intristik Antara 0,16 dan 0,19 pada suhu 25º ± 0,02º. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kekentalan* <1051> dengan cara sebagai berikut: Pipet sejumlah 2-5 mL injeksi ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan larutan *natrium klorida P* 0,9% sampai tanda. Tetapkan kekentalan menggunakan larutan *natrium klorida P 0,9%* sebagai pembanding, pada suhu 25º±0,02º. Hitung kadar larutan zat uji (dalam g per 100 mL) seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Antigenisitas Suntikkan secara intraperitoneal 1,0 mL zat 3 kali dengan selang waktu 2 hari, pada masing-masing dari 4 ekor marmut sehat dengan bobot tubuh antara 250 - 300 g. Suntikkan secara intraperitoneal

0,10 mL serum kuda pada masing-masing dari 4 ekor marmut dari kelompok lain sebagai kontrol. Suntikkan 0,20 mL zat secara intravena pada masing-masing dari 2 ekor mamut dari kelompok pertama, 14 hari setelah penyuntikan intraperitonial pertama, dan suntikkan 0,20 mL zat pada masing-masing dari 2 ekor marmut sisanya, 21 hari setelah penyuntikan intraperitonial pertama, dan suntikkan secara intravena 0,20 mL serum kuda dengan cara yang sama pada masing-masing marmut dari kelompok kedua. Amati gejala sukar bernapas, kolaps atau kematian hewan selama 30 menit setelah masing-masing penyuntikan intravena dan pada 24 jam sesudahnya: hewan dari kelompok pertama tidak menunjukkan gejala-gejala tersebut. Semua hewan dari kelompok kedua menunjukkan gejala sukar bernapas atau kolaps dan tidak kurang dari 3 hewan mati.

Toksisitas Suntikkan secara intravena 1,0 mL zat pada masing-masing dari 5 ekor mencit, sehat dengan bobot tubuh lebih kurang 20 g: tidak ada seekor hewanpun mati dalam waktu 72 jam sesudah penyuntikan. Jika ada hewan yang mati dalam waktu 72 jam setelah penyuntikan, ulangi pengujian menggunakan 10 ekor mencit dengan bobot tubuh antara 19,5-20,5 g: semua hewan hidup selama 72 jam.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,0 unit Endotoksin FI per mL.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaring membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi* dan *Bahan Partikulat dalam Injeksi* <751>.

Penetapan kadar natrium klorida Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan 90 mg klorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 100 mL air dan 1 mL *diklorofloresen LP*, kocok dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga terbentuk endapan perak klorida dan larutan berwarna merah jambu muda.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,844 mg natrium klorida

Penetapan kadar dekstran 40 Tambahkan 1 tetes *amonium hidroksida 5 N* ke dalam 25 mL injeksi. Lakukan penetapan rotasi jenis seperti yang tertera pada *Rotasi optik* <1081> dan hitung kadar dekstran 40 dalam g per 100 mL dengan rumus:

$$100\left(\frac{a}{l}\right)\left(\frac{1}{197,5}\right)$$

a adalah rotasi jenis yang teramati,dalam derajat; *l* adalah panjang tabung polarimeter, dalam dm; *197,5* adalah nilai rata-rata rotasi jenis dekstran 40.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal dari kaca atau plastik.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per liter. Jika volume sediaan kurang dari 100 mL, pada etiket dicantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per mL.

DEKSTRAN 70
Dextran 70

Dekstran 70 adalah hasil hidrolisis dan fraksinasi yang terkendali dari polisakarida yang diperoleh melalui fermentasi *Leuconostoc mesenteroides* (NRRL,B-512F; NCTC, 10817) pada substrat sukrosa yang merupakan polimer glukosa dengan jenis ikatan α-1:6; bobot molekul rata-rata antara 63.000 dan 77.000.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Dekstran 70 BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu ruang. *Dekstran 4 Kalibrasi BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat. *Dekstran 10 Kalibrasi BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, bersifat higroskopik. *Dekstran 40 Kalibrasi BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat. *Dekstran 70 Kalibrasi BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu ruang. *Dekstran 250 Kalibrasi BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, bersifat higroskopik. *Dekstran Vo Marker BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Dekstran 70 Kesesuaian Sistem BPFI*; simpan dalam wadah tertutup. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Warna larutan Serapan tidak lebih dari 0,15; ukur serapan larutan zat (6 dalam 100) menggunakan sel 4-cm pada panjang gelombang 375 nm, menggunakan air sebagai blangko.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dekstran 70 BPFI*.

B. Intersep antara 24 dan 29 mL per g: lakukan seperti yang tertera pada *Identifikasi B* dalam *Dekstran 40,* kecuali menggunakan Dekstran 70 untuk *Larutan uji.*

Rotasi jenis <1081> Antara +195º dan +203°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 20 mg per mL, jika perlu panaskan pada tangas air untuk melarutkan.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (6 dalam 100).

Endotoksin bakteri <201> (Jika pada etiket dinyatakan untuk pembuatan sediaan injeksi). Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mL, jika diuji dalam *Injeksi Natrium klorida* (0,6 dalam 10).

Keamanan Suntikkan secara intravena larutan dekstran 70 dalam *Salin LP* (6 dalam 100) masing-masing pada lima ekor mencit dengan bobot 18 sampai 20 gram. Waktu injeksi tidak kurang dari 10 detik dan tidak lebih dari 15 detik. Memenuhi syarat jika mencit tidak mati dalam 72 jam. Jika terdapat 1 atau lebih mencit mati, uji dilanjutkan menggunakan 10 ekor mencit dengan bobot 20 ± 0,5 g. Memenuhi syarat jika selama 72 jam semua mencit hidup.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 5 bpj.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 5 jam.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g zat: larutan zat menunjukkan tidak lebih keruh dari larutan pembanding yang mengandung 0,45 mL asam sulfat 0,020 N.

Nitrogen <581> (Jika pada etiket dinyatakan untuk pembuatan sediaan injeksi).

Larutan sulfat dan indikator Lakukan seperti yang tertera pada *Dekstran 40.*

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Dekstran 40,* kecuali gunakan 0,2 g Dekstran 70.

Etanol dan senyawa sejenis

Larutan baku, Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Dekstran 40.*

Larutan uji Lakukan seperti yang tertera pada *Dekstran 40,* kecuali gunakan 5,0 g dekstran 70.

Antigenisitas (Jika pada etiket dinyatakan untuk pembuatan sediaan injeksi). Timbang sejumlah dekstran 70, larutkan dalam *Injeksi Natrium Klorida* hingga kadar lebih kurang 60 mg per mL, sterilkan dan lakukan seperti yang tertera pada *Dekstran 40,* mulai dari "Pada interval sekitar 48 jam".

Distribusi bobot molekul, bobot dan jumlah rata-rata bobot molekul Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kalibrasi, dan *Larutan penanda* Lakukan seperti tertera pada *Dekstran 40*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Dekstran 70 Kesesuaian Sistem BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Dekstran 40*: BM untuk distribusi bobot molekul total antara 65.000 dan 74.000; BM untuk dekstran fraksi tinggi antara 180.000 dan 240.000; BM untuk dekstran fraksi rendah antara 7.000 dan 11.000.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 50 µL larutan ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung BM distribusi bobot molekul total, dekstran fraksi tinggi, dan dekstran fraksi rendah seperti yang tertera pada *Larutan kesesuaian sistem* dalam *Sistem kromatografi*. Nilai $\overline{BM}$ berturut-turut antara 63.000 dan 77.000, tidak kurang dari 13.000, dan tidak lebih dari 195.000. Hitung bobot molekul rata-rata, $\overline{M_n}$, dari distribusi bobot molekul total *Larutan uji*, M_i, menggunakan nilai b_1, b_2, b_3, b_4, dan b_5 dari *Larutan kalibrasi* pada *Sistem kromatografi* dengan rumus:

$$\overline{M_n} = \frac{\sum_{i}^{a} y_i}{\sum_{i=1}^{a} \left(\frac{y_i}{M_i} \right)}$$

Perhitungan y_i dan M_i seperti yang tertera pada *Dekstran 40*. $\overline{M_n}$ antara 34.000 dan 48.000. Rentang perbandingan $\frac{\overline{M_W}}{\overline{M_n}}$ antara 1,4 dan 1,9, jika pada etiket dinyatakan untuk pembuatan sediaan injeksi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu 25º, masih diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut dalam pembuatan sediaan injeksi.

DEKSTRAN 70 DALAM INJEKSI DEKSTROSA
Dextran 70 in Dextrose Injection

Dekstran 70 dalam Injeksi Dekstrosa adalah larutan steril Dekstran 70 dan Dekstrosa dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Dekstran 70 tidak kurang dari 5,4 g dan tidak lebih dari 6,6 g per 100 mL; mengandung Dekstrosa,$C_6H_{12}O_6$ tidak kurang dari 4,1 g dan tidak lebih dari 5,0 g per 100 mL. Tidak mengandung bakteriostatik.

Baku pembanding *Dekstrosa BPFI*; bentuk anhidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat dengan kelembapan dibawah 70%. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Warna larutan Serapan pada panjang gelombang 375 nm tidak lebih dari 0,05; lakukan penetapan menggunakan air sebagai blangko.

Identifikasi Viskositas intrinsik antara 24 dan 29 mL per g.

Larutan uji Encerkan sejumlah volume injeksi dengan larutan *dekstrosa P 4,5%* hingga kadar dekstran 70 lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Ukur waktu alir *Larutan uji* dan larutan *dekstrosa P 4,5%* pada suhu 20° menggunakan viskometer tabung kapiler dengan waktu alir air tidak kurang dari 100 detik. Hitung viskositas intrinsik dengan rumus:

$$\frac{\left\{\ln\left[\left(R_D\right)\left(\frac{t}{t_0}\right)\right]\right\}}{C}$$

R_D adalah perbandingan kerapatan *Larutan uji* dengan larutan *dekstrosa P 4,5%*; *t* dan t_0 berturut-turut adalah waktu alir *Larutan uji* dan larutan *dekstrosa P 4,5%*; *C* adalah kadar dekstran 70 dalam g per mL *Larutan uji*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 7,0.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mL.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaring membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 5 bpj.

5-hidroksimetilfurfural dan senyawa sejenis Serapan tidak lebih dari 0,25.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 g $C_6H_{12}O_6.H_2O$, ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan larutan pada panjang gelombang 284 nm, menggunakan sel 1-cm dan air sebagai blangko.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi* dan *Bahan Partikulat dalam Injeksi* <751>.

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

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Dekstran 40 Dalam Dekstrosa*

Larutan uji Ukur saksama volume injeksi setara dengan lebih kurang 250 mg dekstrosa monohidrat ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam 25 mL air. Perhitungan kadar menggunakan faktor pengenceran.

Penetapan kadar dekstran 70 Tambahkan 1 tetes *amonium hidroksida 5 N* ke dalam 25 mL injeksi. Lakukan penetapan rotasi jenis seperti yang tertera pada *Rotasi optik* <1081> menggunakan polarimeter yang sesuai dan hitung kadar dekstran 70 dalam g per 100 mL dengan rumus:

$$\left(\frac{100a}{l}\right)\left(\frac{1}{197{,}5}\right)-\left(52{,}75C_d\right)$$

197,5 dan *52,75* berturut-turut adalah nilai rata-rata rotasi jenis dekstran 70 dan dekstrosa; *a* adalah rotasi jenis yang teramati, dalam derajat; *l* adalah panjang tabung polarimeter, dalam dm dan C_d adalah kadar dekstrosa dalam g per 100 mL *Larutan uji* yang diperoleh dari *Penetapan kadar dekstrosa*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal kaca atau plastik.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per liter. Jika volume sediaan kurang dari 100 mL, pada etiket dicantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per mL.

DEKSTRAN 70 DALAM INJEKSI NATRIUM KLORIDA
Dextran 70 in Sodium Chloride Injection

Dekstran 70 dalam Natrium Klorida adalah larutan steril Dekstran 70 dan Natrium Klorida dalam *Air*

untuk Injeksi. Mengandung Dekstran 70 tidak kurang dari 5,4 g dan tidak lebih dari 6,6 g per 100 mL; mengandung Natrium Klorida tidak kurang dari 0,81 g dan tidak lebih dari 0,99 g per 100 mL. Tidak mengandung bakteriostatik.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Warna larutan Serapan pada panjang gelombang 375 nm tidak lebih dari 0,04; lakukan penetapan menggunakan air sebagai blangko.

Identifikasi Viskositas intrinsik antara 24 dan 29 mL per g.

Larutan uji Encerkan sejumlah volume injeksi dengan larutan *natrium klorida P 0,9%* hingga kadar dekstran 70 lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Ukur waktu alir *Larutan uji* dan larutan *natrium klorida P 0,9%* pada suhu 20° menggunakan viskometer tabung kapiler dengan waktu alir air tidak kurang dari 100 detik. Hitung viskositas intrinsik dengan rumus:

$$\frac{\left\{\ln\left[\left(R_D\right)\left(\frac{t}{t_0}\right)\right]\right\}}{C}$$

R_D adalah perbandingan kerapatan *Larutan uji* dengan larutan *natrium klorida P 0,9%*; t dan t_O berturut-turut adalah waktu alir *Larutan uji* dan larutan *natrium klorida P 0,9%; C* adalah kadar dekstran 70 dalam g per mL *Larutan uji*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,0.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mL.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaring membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 5 bpj.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi* dan *Bahan Partikulat dalam Injeksi* <751>.

Penetapan kadar natrium klorida Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 90 mg klorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 100 mL air dan 1 mL *diklorofloresen LP*, kocok dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga terbentuk endapan perak klorida dan larutan berwarna merah jambu muda.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,844 mg natrium klorida

Penetapan kadar dekstran 70 Tambahkan 1 tetes *amonium hidroksida 5 N* ke dalam 25 mL injeksi. Lakukan penetapan rotasi jenis seperti yang tertera pada *Rotasi optik* <1081> dan hitung kadar dekstran 70 dalam g per 100 mL dengan rumus:

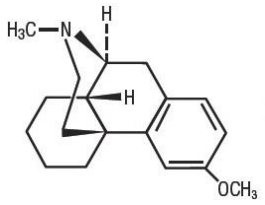
$$100\left(\frac{a}{l}\right)\left(\frac{1}{197{,}5}\right)$$

197,5 adalah nilai rata-rata rotasi jenis dekstran 70; *a* adalah rotasi jenis yang teramati, dalam derajat; *l* adalah panjang tabung polarimeter, dalam dm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal dari kaca atau plastik.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per liter. Jika volume sediaan kurang dari 100 mL, pada etiket dicantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per mL.

DEKSTROMETORFAN
Dextromethorphan



3-Metoksi-17-metil-9α,13α,14α-morfinan [125-71-3]
$C_{18}H_{25}NO$ BM 271,4

Dektrometorfan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{18}H_{25}NO$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, hampir putih sampai agak kuning; tidak berbau. 11 mg dekstrometorfan setara dengan 15 mg dekstrometorfan hidrobromida monohidrat.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Dekstrometorfan BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat**.**

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 10.000) dalam larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 120) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dekstrometorfan BPFI*. Daya serap masing-masing, dihitung sebagai anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 109,5º dan 112,5º.

Rotasi jenis <1081> Lakukan penetapan menggunakan larutan 1 g zat dalam 10 mL *kloroform P* dan larutan baku *Dekstrometorfan BPFI* yang diperlakukan sama, sebagai anhidrat berbeda tidak lebih dari 1,0%.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

***N,N*-Dimetilanilin** Tidak lebih dari 0,001%.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg N,N-dimetilanilin masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 70 mL air, tutup rapat, kocok secara mekanik selama 20 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL tambahkan 19 mL air.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 19 mL air dan 1 mL *asam hidroklorida 3 N*, hangatkan di atas tangas uap hingga larut dan dinginkan.

Prosedur Tambahkan 2 mL *asam asetat 1 N* dan 1 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 100) ke dalam *Larutan uji*, encerkan dengan air sampai tanda: warna larutan kuning sampai kuning kehijauan yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih kuat dari warna *Larutan baku* yang diperlakukan sama.

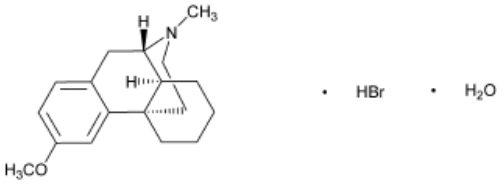
Senyawa fenol Larutkan lebih kurang 10 mg zat dalam 2 mL *asam hidroklorida 3 N*, tambahkan 2 tetes *besi(III) klorida LP*. Campur, tambahkan 2 tetes *kalium heksasianoferat(III) LP*, tidak terjadi warna hijau biru setelah 2 menit.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, larutkan dalam 60 mL *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan sebentar agar larut. Tambahkan 2 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga terjadi warna hijau biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 27,14 mg $C_{18}H_{25}NO$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DEKSTROMETORFAN HIDROBROMIDA
Dextromethorphan Hydrobromide



3-Metoksi-17-metil-9α,13α,14α-morfinan hidrobromida monohidrat [6700-34-1]
$C_{18}H_{25}NO.HBr.H_2O$ BM 370,32
Anhidrat [125-69-9] BM 352,32

Dekstrometorfan Hidrobromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{18}H_{25}NO.HBr$, dihitung sebagai anhidrat.

Pemerian Hablur hampir putih atau serbuk hablur; bau lemah. Melebur pada suhu lebih kurang 126º disertai peruraian.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Levometorfan BPFI.*

Identifikasi

A. Serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada hampa udara di atas *Silika gel P* selama 4 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI.*

B. Levometorfan Tidak lebih dari 0,10%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang lebih kurang 1,54 g *amonium asetat P*, larutkan dan encerkan dengan 1 L air. Atur pH hingga 4,1 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar*(90:10), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P*-air (90:10).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Levometorfan BPFI* dan *Dekstrometorfan BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 10 µg per mL dan 10,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L88* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dekstrometorfan dan levometorfan tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif puncak dekstrometorfan dan levometorfan adalah 1,0 dan 1,28.]*

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 4 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levometorfan dalam dekstrometorfan hidrobromida, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{271{,}40}{352{,}32}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak levometorfan *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak dekstometorfan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar dekstrometorfan hidrobromida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*; 271,40* dan *352,32* berturut-turut adalah bobot molekul dekstrometorfan dan dekstrometorfan hidrobromida.

pH <1071> Antara 5,2 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 10 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,5% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

N,N-Dimetilanilin Tidak lebih dari 0,001%.

Larutan baku Timbang lebih kurang 50 mg N,N-dimetilanilin masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 70 mL air, tutup rapat, kocok secara mekanik selama 20 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL tambahkan 19 mL air.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 19 mL air dan 1 mL *asam hidroklorida 3 N*, hangatkan di atas tangas uap hingga larut dan dinginkan.

Prosedur Tambahkan 2 mL *asam asetat 1 N* dan 1 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 100) ke dalam *Larutan uji*, encerkan dengan air sampai tanda: warna larutan kuning sampai kuning kehijauan yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih kuat dari warna *Larutan baku* yang diperlakukan sama.

Senyawa fenol Pada lebih kurang 5 mg zat tambahkan 1 tetes *asam hidroklorida 3 N*, 1 mL air dan 2 tetes *besi(III) klorida LP*, campur, tambahkan 2 tetes *kalium heksasianoferat(III) LP,* amati setelah 2 menit: tidak terjadi warna hijau biru.

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

Fase gerak Buat larutan yang mengandung *natrium dokusat P* 0,007 M dan *amonium nitrat P* 0,007 M dalam campuran *asetonitril P*-air (70:30), saring dan awaudarakan, tambahkan *asam asetat glasial P* hingga pH 3,4. *[Catatan Larutkan natrium dokusat P dalam campuran asetonitril P dan air sebelum ditambahkan amonium nitrat P]*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti

tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

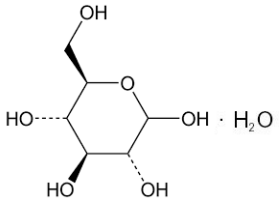
Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase dekstrometorfan hidrobromida, $C_{18}H_{25}NO.HBr$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dekstrometorfan *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Dekstrometorfan Hidrobromida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar dekstrometorfan hidrobromida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DEKSTROSA
Glukosa
Dextrose



D-Glukosa monohidrat [77938-63-71]

$C_6H_{12}O_6.H_2O$	BM 198,17
Anhidrat [50-99-7]	BM 180,16

Dektrosa adalah suatu gula yang diperoleh dari hidrolisis pati. Mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat, tidak kurang dari 97.5% dan tidak lebih dari 102.0% $C_6H_{12}O_6$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Habur tidak berwarna, serbuk hablur atau serbuk granul putih; tidak berbau; manis.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air mendidih; mudah larut dalam air; larut dalam etanol mendidih; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Dekstrosa anhidrat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat. Bersifat higroskopik di atas kelembapan relatif 70%.

Identifikasi Tambahkan beberapa tetes larutan zat (1 dalam 20) pada 5 mL *tembaga(II) tartrat alkali LP* panas terbentuk endapan merah tembaga oksida.

Warna larutan Larutkan 25 g zat dalam air hingga 50,0 mL, warna larutan tidak lebih intensif dari larutan yang dibuat sebagai berikut: Campur 1,0 mL *kobalt(II) klorida LK*; 3,0 mL *besi(III) klorida LK* dan 2,0 mL *tembaga(II) sulfat LK* dengan air hingga 10 mL. Encerkan 3,0 mL larutan dengan air hingga 50 mL. Bandingkan warna dengan mengamati larutan tegak lurus dari atas pada alas dasar warna putih dalam tabung pembanding warna yang selaras.

Rotasi jenis <1081> Antara +52,6º dan +53,2º; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg zat per mL dalam *amonium hidroksida 0,012 N*.

Keasaman Larutkan 5,0 g zat dalam 50 mL *air bebas karbon dioksida P*, tambahkan *fenolftalein LP*, dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV* hingga terjadi warna merah muda: diperlukan tidak lebih dari 0,30 mL untuk netralisasi.

Air <1021> *Metode III* Antara 7,5% dan 9,5% untuk bentuk hidrat dan tidak lebih dari 0,5% untuk bentuk anhidrat; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1% .

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,018%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat dan bandingkan kekeruhan dengan 0,50 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,025%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat dan bandingkan kekeruhan dengan 0,50 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 1 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 4,0 g zat dalam air hingga 25 mL.

Dekstrin Refluks 1 g zat serbuk halus dengan 20 mL *etanol P*: larut sempurna.

Pati larut, sulfit Larutkan 1 g zat dalam 10 mL air, tambahkan 1 tetes *iodum LP*: larutan berwarna kuning.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket dicantumkan hidrat atau anhidrat.

INJEKSI DEKSTROSA
Injeksi Glukosa
Dextrose Injection

Injeksi Dektrosa adalah larutan steril dektrosa dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung dektrosa $C_6H_{12}O_6.H_2O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Injeksi dektrosa tidak mengandung bahan anti mikroba.

Identifikasi Menunjukkan uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Dektrosa*.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi; larutan bisa digunakan selama 14 hari. Simpan larutan dan vial yang belum dibuka di dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mL untuk injeksi yang mengandung dektrosa kurang dari 5% dan tidak lebih dari 10,0 unit Endotoksin FI per mL untuk injeksi yang mengandung dektrosa antara 5% dan 70%. *[Catatan Sebelum pengujian, encerkan injeksi yang mengandung dekstrosa lebih dari 10% hingga kadar dekstrosa 10%.]*

pH <1071> Antara 3,2 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan 100 mL zat yang telah ditambahkan 0,30 mL larutan jenuh *kalium klorida P* dan jika perlu encerkan dengan air hingga kadar dektrosa tidak lebih dari 5%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Logam berat <371> Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan 4,0 g dektrosa ke dalam wadah yang sesuai, jika perlu uapkan atau tambahkan air hingga 25 mL. Batas logam berat adalah 5 bpj dalam tiap g $C_6H_{12}O_6.H_2O$ per mL injeksi seperti tertera pada etiket.

5-Hidroksimetilfurlfural dan senyawa sejenis Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan 1,0 g dekstrosa, encerkan dengan air hingga 250,0 mL. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm menggunakan air sebagai blangko: serapan tidak lebih dari 0,25.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan 2-5 g dekstrosa, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 0,2 mL *amonium hidroksida 6 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur rotasi optik dalam tabung polarimeter yang sesuai pada suhu 25º seperti tertera pada *Penetapan Rotasi Optik* dan *Rotasi jenis* <1081>. Hitung persentase (g per 100 mL) dektrosa, $C_6H_{12}O_6.H_2O$, dalam injeksi dengan rumus:

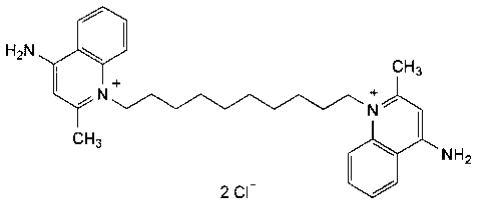
$$AR\left(\frac{100}{52,9}\right)\left(\frac{198,17}{180,16}\right)$$

A adalah perbandingan bilangan 100 mm dibagi dengan panjang tabung polarimeter yang digunakan, dalam mm; *R* adalah rotasi yang diamati dalam derajat; *100* adalah persentase; *52,9* adalah titik tengah rentang rotasi jenis dekstrosa anhidrat; *198,17* dan *180,16* berturut-turut adalah bobot molekul dekstrosa monohidrat dan dekstrosa anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar total osmolar dalam mOsmol per liter. Jika volume sediaan kurang dari 100 mL, atau jika sediaan harus diencerkan sebelum digunakan, etiket dapat mencantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per mL.

DEKUALINIUM KLORIDA
Dequalinium Chloride



1,1'-(dekan-1,10-diil)bis(4-amino-2-metil kuinolinium)diklorida [522-51-0]
$C_{30}H_{40}Cl_2N_4$ BM 527,6

Dekualinium Klorida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{30}H_{40}Cl_2N_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih krem; higroskopis.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol.

Baku pembanding *Dekualinium Klorida BPFI; Dekualinium Klorida untuk Uji Kinerja BPFI.*

Identifikasi
Lakukan identifikasi *B* dan *E* atau *A, C, D* dan *E.*

A. Larutkan dan encerkan lebih kurang 10 mg zat dengan air hingga 100 mL. Pipet 10 mL larutan dan encerkan dengan air hingga 100 mL. Ukur serapan pada panjang gelombang 230–350 nm: serapan

maksimum pada panjang gelombang 240 nm dan 326 nm, serta berupa bahu pada 336 nm. Perbandingan serapan A_{240}/A_{326} antara 1,56 dan 1,80; Perbandingan serapan A_{326}/A_{336} antara 1,12 dan 1,30.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dekualinium Klorida BPFI*.

C. Larutkan 0,2 g zat dalam 90 mL *air bebas karbon dioksida P*, bila perlu dengan pemanasan, dan encerkan hingga 100 mL. Pada 5 mL larutan tambahkan 5 mL larutan *kalium besi(III) sianida P* 5%: terbentuk endapan berwarna kuning.

D. Larutkan 0,2 g zat dalam 90 mL *air bebas karbon dioksida P*, bila perlu dengan pemanasan, dan encerkan hingga 100 mL. Pada 10 mL larutan tambahkan 1 mL *asam nitrat encer P*, terbentuk endapan putih. Saring dan gunakan filtrat untuk uji identifikasi *E*.

E. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih dan tidak berwarna. Lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 0,2 g zat dalam 90 mL *air bebas karbon dioksida P*, bila perlu dengan pemanasan, dan encerkan dengan pelarut yang sama hingga 100 mL.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Keasaman-kebasaan Larutkan 0,2 g zat dalam 90 mL *air bebas karbon dioksida P*, bila perlu panaskan dan encerkan hingga 100 mL. Ke dalam 5 mL larutan tambahkan 0,1 mL *biru bromotimol LP* sebagai indikator: tidak lebih dari 0,2 mL *asam hidroklorida 0,01 N LV* atau *natrium hidroksida 0,01 N LV* diperlukan untuk mengubah warna larutan.

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

Fase gerak Buat larutan 2 g *natrium heksansulfonat P* dalam 300 mL air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat P*, tambahkan 700 mL *metanol P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Dekualinium Klorida untuk Uji Kinerja BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku B Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Dekualinium Klorida BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah antara cemaran B dan dekualinium klorida tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 5 kali waktu retensi dekualinium klorida dan ukur semua respons puncak: Cemaran A tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (1%); total cemaran selain cemaran A tidak lebih dari 5 kali puncak utama *Larutan baku B* (10%); abaikan respons puncak kurang dari 0,025 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (0,05%).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%, menggunakan 1 g zat.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 20 mg zat dalam 2 mL *asam sulfat P*: setelah 5 menit warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V4.*

Penetapan kadar *[Catatan Untuk menghindari pemanasan berlebih pada media reaksi, aduk sempurna dan segera hentikan titrasi setelah titik akhir.]*
Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 5 mL *asam format anhidrida P*, tambahkan 50 mL *anhidrat asetat P*. Titrasi secara potensiometri dengan *asam perklorat 0,1 N LV*.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 26,38 mg $C_{30}H_{40}Cl_2N_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DEMEKLOSIKLIN HIDROKLORIDA
Demeclocycline Hydrochloride

7-Kloro-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroksi-1,11-diokso-2-naftasena-karboksamida monohidroklorida [64-73-3]

$C_{21}H_{21}ClN_2O_8$.HCl BM 501,31

Demeklosiklin Hidroklorida mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg $C_{21}H_{21}ClN_2O_8$.HCl per mg dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur kuning; serbuk tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air, dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan karbonat; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Demeklosiklin hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat dingin.

Identifikasi

A. Timbang saksama 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dengan 2 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 75 mL air dan 5 mL larutan *natrium hidroksida 5 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini, diukur secara saksama pada menit ke-6 setelah penambahan larutan *natrium hidroksida 5 N*: menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Demeklosiklin hidroklorida BPFI*, dan serapan jenis dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm antara 95,8% dan 104,2% *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI*, perhitungkan potensi baku pembanding.

B. Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 100 mL *asam hidroklorida 0,1 N* kocok hingga larut, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam dua labu tentukur 50-mL (*Larutan 1* dan *2*). Buat larutan *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI* yang sama (*Larutan 3* dan *4*). Ke dalam *Larutan 1* dan *3*, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 6 N*, dan ke dalam *Larutan 2* dan *4*, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 3 N*. Panaskan empat labu tentukur dalam tangas air selama 20 menit, dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan *Larutan 1* dan *3* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 430 nm, menggunakan *Larutan 2* dan *4* berturut-turut sebagai blangko. Ukur serapan *Larutan 2* dan *4* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 368 nm, menggunakan *Larutan 1* dan *3* sebagai blangko. Hitung perbandingan:

$$\left(\frac{W_S P}{1000}\right)\frac{(A_{368}+A_{430})_U}{W_U(A_{368}+A_{430})_S}$$

W_S adalah bobot dalam mg *Demeklosiklin hidroklorida BPFI* yang digunakan, dihitung terhadap zat kering; *P* adalah potensi dalam µg per mg *Demeklosiklin hidroklorida BPFI* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; W_U adalah bobot dalam mg zat dalam *Larutan uji* dihitung terhadap bentuk anhidrat; A_{368U} dan A_{430U} adalah serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang 368 nm dan 430 nm; A_{368S} dan A_{430S} adalah serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang 368 nm dan 430 nm. Perbandingan adalah 0,9 dan 1,1.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,0 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per mL.

Susut pengeringan <1121> tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

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

Dapar fosfat pH 9,0 Larutkan 1,74 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 80 mL air, atur pH hingga 9 dengan penambahan *kalium hidroksida 1 M*, encerkan sampai 100 mL.

Fase gerak Timbang lebih kurang 80 g *butil alkohol tersier P* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL dan tambahkan 200 mL air, tambahkan 100 mL *dapar fosfat pH 9,0*; 150 mL *tetrabutil amonium hidrogen sulfat 0,02 M* dan 100 mL *natrium edetat 0,01 M* (atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *natrium hidroksida LP*). Encerkan dengan air sampai tanda, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Pengurangan jumlah *butil alkoholtersier P* meningkatkan resolusi.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI* dalam *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL dan diamkan selama 3 jam.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L21*. Pertahankan suhu kolom pada 60 ± 0,5°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif epidemetilklortetrasiklin dan demeklosiklin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak epidemetilklortetrasiklin dan demeklosiklin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatogafi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg demeklosiklin hidroklorida, $C_{21}H_{21}ClN_2O_8$.HCl, dalam setiap mg zat dengan rumus:

$$50\left(\frac{CE}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

W adalah bobot dalam mg demeklosiklin hidroklorida yang digunakan; *C* adalah kadar *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan demeklosiklin hidroklorida dalam µg per mg *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KAPSUL DEMEKLOSIKLIN HIDROKLORIDA
Demeclocycline Hydrochloride Capsule

Kapsul Demeklosiklina Hidroklorida mengandung demeklosiklina hidroklorida $C_{21}H_{21}ClN_2O_8$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Demeklosiklin hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Simpan pada tempat dingin.

Identifikasi Timbang sejumlah isi kapsul larutkan dalam *metanol P* hingga kadar demeklosiklin hidroklorida lebih kurang 1,0 mg per mL, kocok dan saring. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*, lakukan penetapan dengan cara *Metode II* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Tetrasiklin*.

Disolusi <1231>
Media disolusi : 900 mL air.
Alat tipe 2: 75 rpm.
Waktu : 45 menit
Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{21}ClN_2O_8$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 270 nm.
Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75 % (Q) $C_{21}H_{21}ClN_2O_8$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0% kecuali isi kapsul mengandung pati tidak lebih dari 8,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam, menggunakan 100 mg zat.

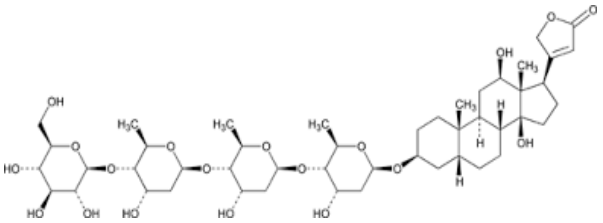
Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.
Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Demeklosiklin Hidroklorida*.
Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg demeklosiklin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan *asam hidroklorida 0,01 N* sampai tanda. Sonikasi selama 5 menit dan sentrifus selama 5 menit. Saring beningan melalui penyaring dengan porositas 1,5 µm atau lebih kecil.
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Demeklosiklin hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg demeklosiklin hidroklorida, $C_{21}H_{21}ClN_2O_8$.HCl, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}05CE\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *E* adalah ekivalen demeklosiklin hidroklorida dalam µg per mg *Demeklosiklin Hidroklorida BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DESLANOSIDA
Deslanoside



Deasetillanatosida C [17598-65-1]
$C_{47}H_{74}O_{19}$ BM 943,08

Deslanosida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{47}H_{74}O_{19}$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur putih, higroskopis.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol, pada kelembapan rendah akan kehilangan air.

Baku pembanding *Deslanosida BPFI* lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Senyawa bersifat higroskopis.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metilen klorida P-metanol P*-air (130:36:3).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL larutan dalam *metanol P* yang mengandung (1) zat uji 4 mg per mL dan (2) *Deslanosida BPFI* 4 mg per mL pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *asam perklorat encer P* (1 dalam 20), panaskan pada suhu 100° selama 3 menit. Dinginkan, amati di bawah cahaya ultraviolet: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Rotasi optik <1081> Antara +7,0° dan +8,5°; lakukan penetapan menggunakan 20 mg zat per mL dalam *piridina anhidrat P.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° hingga bobot tetap, menggunakan 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama *Deslanosida BPFI,* larutkan dan encerkan secara bertahap dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 200 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 3,0 mL *Larutan baku, Larutan uji* dan *etanol P* sebagai blangko ke dalam labu Erlenmeyer 25 mL yang berbeda. Uapkan masing-masing labu dengan pemanasan hati-hati dan dengan bantuan aliran udara hingga kering. Dinginkan dalam desikator pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 30 menit. Pada masing-masing labu tambahkan 15,0 mL *asam-besi(III) klorida LP,* biarkan larutan dalam tempat terlindung dari cahaya pada suhu tidak lebih dari 30° selama 15 menit sambil terus dikocok, saring melalui penyaring wol kaca halus. Ukur secara berurutan serapan *Larutan blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 590 nm. Ulangi pengukuran setiap interval selama 2 menit hingga diperoleh serapan maksimum. Hitung jumlah dalam mg deslanosida, $C_{47}H_{74}O_{19}$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}1C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Deslanosida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; A_U* dan A_S berturut-turut adalah serapan maksimum *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15º dan 30º.

INJEKSI DESLANOSIDA
Deslanoside Injection

Injeksi Deslanosida adalah larutan steril deslanosida dalam pelarut yang sesuai. Mengandung deslanosida tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{47}H_{74}O_{19}$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung gliserin.

Baku pembanding *Deslanosida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Senyawa bersifat higroskopis.

Identifikasi Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2 mg deslanosida ke dalam corong pisah kecil, ekstraksi dengan 25 mL campuran *kloroform P-etanol P* (7:3). Masukkan ekstrak ke dalam labu Erlenmeyer 10 mL, uapkan di atas tangas

uap hingga kering, larutkan residu dalam 500 µL *metanol P*. Gunakan 5 µL larutan yang diperoleh. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada uji *Identifikasi* dalam *Deslanosida* dimulai dengan "totolkan 5 µL larutan".

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Deslanosida*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 600 µg deslanosida, masukkan dalam corong pisah, tambahkan 50 mL air dan 1 mL *asam sulfat 2 N*. Lakukan ekstraksi 4 kali, masing-masing dengan 30 mL campuran *kloroform P-n-propanol P* (5:1). Bilas tiap bagian ekstraksi dalam corong pisah lainnya yang berisi 5 mL air dan saring melalui kapas yang sebelumnya dibasahi dengan *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak dan uapkan di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara hingga kering. Pindahkan residu ke dalam labu Erlenmeyer 25 mL dengan bantuan sedikit campuran *kloroform P- n-propanol P*.

Prosedur Masukkan masing-masing 3,0 mL *Larutan baku* dan *etanol P* sebagai blangko ke dalam labu Erlenmeyer 25 mL. Terhadap larutan ini dan *Larutan uji*, lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* pada *Deslanosida* dimulai dengan "uapkan dengan pemanasan hati-hati". Hitung jumlah dalam µg, deslanosida, $C_{47}H_{74}O_{19}$, dalam tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

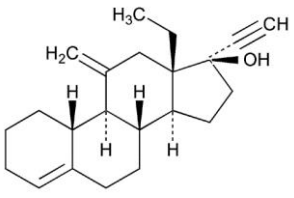
$$\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Deslanosida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan maksimum *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal sebaiknya dari kaca tipe I.

DESOGESTREL

Desogestrel



13-Etil-11-metiliden-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-17-ol [54024-22-5]

$C_{22}H_{30}O$ BM 310,5

Desogestrel mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{22}H_{30}O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam metanol, mudah larut dalam etanol mutlak dan dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Desogestrel BPFI;* Simpan pada suhu 5 ±3º, terlindung cahaya. *Desogestrel untuk Kesesuaian Sistem BPFI* [*Catatan terutama mengandung cemaran A, B, C dan D*].

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Desogestrel BPFI.*

Rotasi jenis <1081> Antara +53,0° dan +57,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan 250 mg dalam 25 mL *etanol mutlak P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 15 mmHg hingga bobot tetap menggunakan 1,0 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

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

Fase gerak Campuran air-*asetonitril P* (27:73). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 25 mL *asetonitril P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama 4 mg *Desogestrel untuk Kesesuaian Sistem BPFI* (berisi cemaran A, B, C dan D), masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Tambahkan 5,0 mL *asetonitril P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku B Pipet lebih kurang 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan sejumlah volume sama *asetonitril P* dan air sampa tanda.

Larutan baku C Pipet 1 mL *Larutan baku B* ke dalam labu tentukur 10-mL. Tambahkan sejumlah volume sama *asetonitril P* dan air sampai tanda.

Larutan baku D Timbang saksama sejumlah 20 mg *Desogestrel BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 25 mL *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 2,0; waktu retensi relatif cemaran terhadap desogestrel (waktu retensi lebih kurang 22 menit) tertera pada *Tabel*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan uji*, *Larutan baku A, Larutan baku B* dan *Larutan baku C* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 2,5 kali waktu retensi desogestrel, ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas
Cemaran A	0,95	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran B	0,7	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran C	1,05	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran D	0,25	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku C* (0,1%)
Cemaran E	0,2	-
Cemaran lain	-	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku C* (0,1%)
Total cemaran selain cemaran A	-	Tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (0,5%)

Abaikan respons puncak 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,05%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Fase gerak, Larutan uji, Larutan baku D,* dan *Sistem kromatografi* Lakukan penetapan seperti tertera pada *Cemaran organik*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku D* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase desogestrel $C_{22}H_{30}O$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku D*; C_S adalah kadar *Desogestrel BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar desogestrel dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin.

TABLET DESOGESTREL
Desogestrel Tablets

Tablet Desogestrel mengandung desogestrel, $C_{22}H_{30}O$, tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Desogestrel BPFI;* Simpan pada suhu 5 ±3º, terlindung cahaya. *Cemaran Dexametason BPFI*; *Linestrenol BPFI*; *Senyawa Sejenis D Desogestrel BPFI; Senyawa Sejenis E Desogestrel BPFI*.

Identifikasi

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

B. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-toluen P* (20:80).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 0,75 mg desogestrel, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Tambahkan 8 mL *diklorometan P,* sonikasi dan encerkan dengan *diklorometan P* sampai tanda dan saring.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Desogestrel BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *diklorometan P* hingga kadar lebih kurang 0,0075%.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Desogestrel BPFI* dan *Linestrenol BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *diklorometan P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,0075%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji, Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi *silika gel 60 HPTLC*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak*

merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan keringkan di udara, semprot dengan *asam sulfat etanolat 2%* (yang dibuat dengan menambahkan 2 bagian volume *asam sulfat P* dengan 98 bagian volume *etanol 96 %*), panaskan pada suhu 110° selama 10 menit, amati bercak di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 365 nm: harga R_f ,warna dan intensitas bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku 1*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL *natrium lauril sulfat 0,3 %,* pada suhu 37°.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan persentase desogestrel, $C_{22}H_{30}O$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-*asetonitril P* (5:95). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Desogestrel BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan campuran *2-propanol P*-larutan *natrium lauril sulfat P* 0,3% (1:99) hingga kadar lebih kurang 0,000015%.

Larutan uji Gunakan alikot, jika perlu encerkan dengan larutan *natrium lauril sulfat P* 0,3%. hingga kadar lebih kurang 0,000015%.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_{22}H_{30}O$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{22}H_{30}O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Untuk tablet yang mengandung kurang dari 2 mg dan atau kurang dari 2% desogestrel.]*

Fase gerak, Pengencer, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik*.

Larutan uji Larutkan 1 tablet dalam 5,0 mL *Pengencer*, sonikasi. Kadar larutan lebih kurang 0,00075%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Desogestrel BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,00075%.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Desogestrel BPFI, Senyawa Sejenis D Desogestrel BPFI,* dan *Senyawa Sejenis E Desogestrel BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,00075%; 0,000015% dan 0,0000075%.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi seperti tertera pada *Cemaran organik* dengan detektor 210 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis D desogestrel dan puncak desogestrel tidak kurang dari 1,5; waktu retensi senyawa sejenis D desogestrel tidak lebih dari 6 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 125 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase desogestrel, $C_{22}H_{30}O$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Desogestrel BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar desogestrel dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Larutan A Gunakan *asetonitril P*.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P*-air (50:50), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Campuran air-*asetonitril P* (20:80), saring dan awaudarakan.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 0,75 mg desogestrel, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Tambahkan 15 mL *Pengencer*, sonikasi, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, kocok, dan saring.

Larutan uji Pipet lebih kurang 1 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Desogestrel BPFI, Senyawa Sejenis D Desogestrel BPFI* dan *Senyawa Sejenis E Desogestrel BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,00375%; 0,000075%, dan 0,0000375%.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan 210 nm, kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi

L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-4,5	0	100	Isokratik
4,5-4,6	0→100	100→0	Gradien Linier
4,6-10,7	100	0	Isokratik
10,7-10,8	100→0	0→100	Gradien Linier
10,8-14	0	100	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis E desogestrel dan puncak senyawa sejenis D desogestrel pada panjang gelombang 210 nm tidak kurang dari 1,8; waktu retensi senyawa sejenis D desogestrel tidak lebih dari 6 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan uji persediaan, Larutan uji*, dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Batas
Senyawa sejenis E desogestrel*	tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku* (1%)
Cemaran lain*	tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan uji persediaan* (0,2%)
Senyawa sejenis D desogestrel**	tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku* (2%).

* Pada panjang gelombang 210 nm
** Pada panjang gelombang 230 nm

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Untuk tablet yang mengandung kurang dari 2 mg dan atau kurang dari 2% desogestrel: gunakan bobot rata-rata dari 10 hasil uji untuk Keseragaman sediaan. Untuk tablet yang mengandung 2 mg atau lebih dan 2 % desogestrel, lakukan pengujian seperti di bawah ini.]*

Fase gerak, *Pengencer*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 0,75 mg desogestrel, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Tambahkan 10 mL *Pengencer*, sonikasi, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Desogestrel BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,00375%.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Desogestrel BPFI, Senyawa Sejenis D Desogestrel BPFI*, dan *Senyawa Sejenis E Desogestrel BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,00375%; 0,000075%, dan 0,0000375%.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi seperti tertera pada *Cemaran organik* dengan detektor 210 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis D desogestrel dan puncak desogestrel tidak kurang dari 1,5; waktu retensi senyawa sejenis D desogestrel tidak lebih dari 6 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis D desogestrel dan puncak desogestrel tidak kurang dari 1,5; waktu retensi senyawa sejenis D desogestrel tidak lebih dari 6 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase desogestrel, $C_{22}H_{30}O$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Desogestrel BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar desogestrel dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin

TABLET DESOGESTREL DAN ETINIL ESTRADIOL
Desogestrel and Ethinyl Estradiol Tablet

Tablet Desogestrel dan Etinil Estradiol mengandung Desogestrel, $C_{22}H_{30}O$, dan Etinil Estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Desogestrel BPFI.* Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin. *Etinil Estradiol BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Identifikasi Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-etanol P* (96:4).

Penampak bercak Campuran *metanol P-asam sulfat P* (1:1).

Larutan baku timbang saksama masing-masing sejumlah *Desogestrel BPFI* dan *Etinil Estradiol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *eter P* hingga kadar masing-masing *Desogestrel BPFI* dan *Etinil Estradiol BPFI* berturut-turut adalah 0,15 mg per mL dan 0,03 mg per mL.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 1,5 mg desogetrel dan 0,3 mg etinil estradiol ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 50 mL air, sonikasi hingga tablet hancur jika perlu hilangkan pelapis tablet sebelum sonikasi. Masukkan larutan ke dalam corong pisah, tambahkan 25 mL *eter P*, kocok untuk mengekstraksi zat aktif. Pipet 25 mL lapisan eter, masukkan ke dalam gelas piala, uapkan sampai lebih kurang 10 mL.

Prosedur Totolkan masing-masing 30 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, keringkan dalam oven pada suhu 105° selama 5 menit dan amati lempeng. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

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

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi: 500 mL *natrium lauril sulfat P* 0,05% dengan kadar tidak kurang dari 95%

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{30}O$, dan $C_{20}H_{24}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat 20 mM*, pH 6,0.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (1:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan A Timbang saksama sejumlah *Desogestrel BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 0,25 mg per mL. Pipet 1 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan mengandung desogestrel 0,005 mg per mL.

Larutan baku persediaan B Timbang saksama sejumlah *Etinil Estradiol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 0,25 mg per mL. Pipet 1 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan mengandung etinil estradiol 0,005 mg per mL.

Larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan A* dan *Larutan baku persediaan B* dengan *Media disolusi* hingga kadar desogestrel dan etinil estradiol berturut-turut 0,3 µg per mL dan 0,06 µg per mL.

Larutan uji Gunakan beningan alikot yang sudah disentrifus.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm untuk desogestrel dan detektor spektroflourometri dengan panjang gelombang eksitasi 285 nm, emisi 310 nm untuk etinil estradiol. Kolom pelindung 4,6 mm × 12,5 mm berisi bahan pengisi *L11* dan kolom analitik 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak utama untuk etinil estradiol dan desogestrel berturut-turut adalah 0,2 dan 1,0. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak, hitung jumlah desogestrel, $C_{22}H_{30}O$ dan etinil estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)100V$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak analit yang sesuai dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar baku pembanding yang sesuai dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*, 500 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut masing-masing tidak kurang dari 80% (Q) $C_{22}H_{30}O$ dan $C_{20}H_{24}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi *Uji 2 Disolusi FI.*

Media disolusi: 500 mL *natrium lauril sulfat P* 0,3%

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{30}O$ dan $C_{20}H_{24}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Uji 1*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut masing-masing tidak kurang dari 80% (Q) $C_{22}H_{30}O$ dan $C_{20}H_{24}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk desogestrel dan etinil estradiol.

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

Dapar Larutan *kalium fosfat 20 mM*, pH 6,0.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (1:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Larutan baku persediaan A Larutkan sejumlah *Desogestrel BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 0,3 mg per mL.

Larutan baku persediaan B Larutkan sejumlah *Etinil Estradiol BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 0,3 mg per mL.

Larutan baku Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan A* dan *Larutan baku persediaan B* dengan *Pengencer* hingga kadar desogestrel dan etinil estradiol berturut-turut adalah 0,6 dan 0,12 µg per mL.

Larutan uji Masukkan 20 tablet ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan lebih kurang 120 mL *Pengencer* kocok selama 30 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, campur. Sentrifus sebagian larutan, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar desogestrel 0,6 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm untuk Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak utama untuk etinil estradiol dan desogestrel berturut-turut adalah 0,2 dan 1,0. Faktor ikutan etinil estradiol dan desogestrel tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase desogestrel, $C_{22}H_{30}O$ dan etinil estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, dalam tablet dengan rumus:

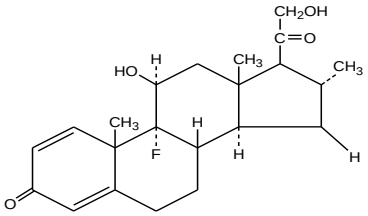
$$\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100$$

C_S adalah kadar baku pembanding yang sesuai dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar analit yang sesuai dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak analit yang sesuai dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika digunakan lebih dari satu uji disolusi, pada etiket harus dicantumkan uji disolusi yang digunakan kecuali jika hanya *Uji 1*.

DESOKSIMETASON
Desoximetasone



9-Fluoro-11β,21-dihidroksi-16α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion [382-67-2]
$C_{22}H_{29}FO_4$ BM 376,46

Desoksimetason mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{22}H_{29}FO_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai praktis putih; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam aseton dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Desoksimetason BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didisipersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Desoksimetason BPFI*.

B. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fasa gerak Campuran *kloroform P-etil asetat P* (1:1).

Pelarut Campuran *kloroform P* dan *etanol P* (3:1).

Penampak bercak Larutan *asam p-toluenasulfonat P* dalam *etanol P* (1 dalam 5).

Larutan baku Timbang sejumlah *Desoksimetason BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng

kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang 10 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan di udara. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semprot dengan *Penampak bercak*: bercak utama *Larutan uji* menunjukkan harga R_f dan warna yang sama seperti pada *Larutan baku*.

Jarak lebur <1021> Antara 206º dan 218º, tetapi rentang antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 4º.

Rotasi jenis <1081> Antara +107º dan +112º, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *kloroform P* yang mengandung 5 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (65:35:1), saring dan awaudarakan, Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> sedemikian rupa sehingga waktu retensi desoksimetason lebih kurang 6 menit.

Larutan baku Pada hari penggunaan timbang saksama sejumlah lebih kurang 20 mg *Desoksimetason BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga 50,0 mL. Encerkan 10,0 mL larutan ini dengan campuran *metanol P-asetonitril P* (1:1) hingga 100,0 mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat larutkan dalam 100,0 mL *metanol P*, dan lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, mulai dengan ”Encerkan 10,0 mL larutan ini”.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Hitung jumlah dalam mg, desoksimetason, $C_{22}H_{29}FO_4$, dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{H_U}{H_S}\right)$$

C adalah kadar *Desoksimetason BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; H_U dan H_S berturut-turut adalah tinggi puncak desoksimetason dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* .

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

GEL DESOKSIMETASON
Desoximetasone Gel

Gel Desoksimetason mengandung desoksimetason, $C_{22}H_{29}FO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Desoksimetason BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

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

Fase gerak Campuran *aseton P-kloroform P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Desoksimetason BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah gel setara dengan lebih kurang 100 µg desoksimetason, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 15 mL. Tambahkan 3 mL *asetonitril P*, sonikasi selama lebih kurang 1 menit, sentrifus dan pindahkan beningan ke dalam tabung sentrifuga 15 mL lain. Uapkan larutan di bawah gas *nitrogen P* pada suhu antara 35º dan 45º sampai kering. Larutkan residu dalam 100 µL *metanol P* menggunakan sonikator.

Prosedur Totolkan dalam bentuk pita secara terpisah masing-masing 100 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Biarkan kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang 10 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Etanol Antara 18,0% dan 24,0%. Timbang saksama lebih kurang 2,5 g gel, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Lakukan penetapan dengan *Metode II Cara Kromatografi Gas* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Etanol* <1041> menggunakan *isopropil alkohol P* sebagai baku internal dan *metanol P* menggantikan air sebagai pelarut.

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (65:35:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu atur perbandingan fase gerak hingga waktu retensi desoksimetason lebih kurang 8 menit dan lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Desoksimetason BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Encerkan larutan dengan larutan *kalsium klorida P* dalam *metanol P* (1,5 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah gel setara dengan lebih kurang 1,25 mg desoksimetason, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 40 mL larutan *kalsium klorida P* dalam *metanol P* (1,5 dalam 100) dan sonikasi untuk mendispersi gel. Encerkan dengan larutan yang sama sampai tanda, campur dan sentrifus. Gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom berukuran 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, desoksimetason, $C_{22}H_{29}FO_4$, dalam gel yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Desoksimetason BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat, pada suhu ruang terkendali.

KRIM DESOKSIMETASON
Desoximetasone Cream

Krim Desoksimetason adalah desoksimetason dalam dasar krim emolien yang sesuai, mengandung desoksimetason, $C_{22}H_{29}FO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Desoksimetason BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

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

Fasa gerak Campuran *kloroform P - etil asetat P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Desoksimetason BPFI* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Uapkan 25 mL *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar* di atas tangas air sampai kering, larutkan residu dalam 2 mL *asetonitril P*.

Penampak bercak Larutan *asam p-toluensulfonat P* dalam *etanol P* (1 dalam 5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang 10 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan di udara. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semprot dengan *Penampak bercak*: harga R_f dan warna bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,0 dan 8,0; lakukan penetapan sebagai berikut: masukkan 15 mL air mendidih ke dalam 3,5 g krim dalam tabung sentrifuga 50-mL, tutup tabung, kocok kuat sampai krim terdispersi homogen, tempatkan dalam tangas uap sampai lapisan air dan minyak terpisah sempurna. Dinginkan, ambil fase air dan ukur pH.

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P*(65:35:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah etil paraben, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Desoksimetason BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. Pipet 5 mL larutan, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL. Tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan kuantitatif dengan *metanol P* hingga volume 40,0 mL, campur. Kadar larutan lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 2 mg desoksimetason, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL, tambahkan beberapa butir manik kaca, masukkan 10,0 mL

Larutan baku internal dan lebih kurang 30,0 mL *metanol P*, campur. Tutup rapat tabung dan rendam selama 10 menit di atas tangas air panas, pertahankan suhu pada 65°. Angkat tabung, vorteks segera pada kecepatan tinggi selama 30 detik. Angkat tabung, masukkan ke dalam tangas air panas selama 5 menit, Angkat tabung, vorteks segera selama 30 detik. Ulangi prosedur sekali lagi, kemudian dinginkan tabung dalam tangas es pada suhu 10° sampai tidak terbentuk lagi endapan flokulan. Sentrifus dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk etilparaben dan desoksimetason berturut-turut lebih kurang 1 dan 2; resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg desoksimetason, $C_{22}H_{29}FO_4$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) 40C$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak etilparaben dan desoksimetason dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Desoksimetason BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; .

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat, pada suhu ruang terkendali.

SALEP DESOKSIMETASON
Desoximetasone Ointment

Salep Desoksimetason mengandung desoksimetason, $C_{22}H_{29}FO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Desoksimetason BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

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

Fase gerak Campuran *etil asetat P - kloroform P* (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Desoksimetason BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 5 mg desoksimetason, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL. Tambahkan 20 mL *heksan P*, panaskan hati-hati pada suhu 60°, kocok sampai salep terdispersi sempurna. Tambahkan 8 mL *asetonitril P*, tutup tabung, kocok kuat selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang dan sentrifus sampai lapisan bawah jernih. Pipet lapisan bawah dan masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Penampak bercak Larutan *asam p-toluensulfonat P* dalam *etanol P* (1 dalam 5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semprot hati-hati dengan *Penampak bercak* dan panaskan pada suhu 100° selama 5 menit. Amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga R_f dan fluorosensi kuning kecoklatan dari bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P*(65:35:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Desoksimetason BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 9 mL campuran *metanol P* dan *asetonitril untuk spektrofotometri LC P* yang dijenuhkan dengan *n-heptan P*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 2 mg desoksimetason, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50-mL, tambahkan 20 mL *n-heptan P* yang sudah dijenuhkan dengan *asetonitril untuk spektrofotometri P*, panaskan hati-hati sambil sesekali dikocok sampai salep terdispersi sempurna. Biarkan sampai agak dingin, dan ekstraksi dengan 10 mL *asetonitril untuk spektrofotometri P*, kocok kuat, sentrifus, buang lapisan bawah asetonitril menggunakan jarum dan siring, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Gunakan jarum dan siring yang sama, ekstraksi desoksimetason dengan *asetonitril P* berturut-turut 10 mL dan 8 mL. Kumpulkan semua lapisan asetonitril dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan *metanol P* sampai mendekati tanda,

campur, biarkan pada suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak pelarut tidak kurang dari 5,0; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

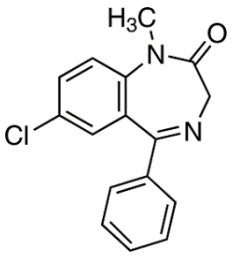
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg desoksimetason, $C_{22}H_{29}FO_4$, dalam salep yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Desoksimetason BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat, pada suhu ruang terkendali.

DIAZEPAM
Diazepam



7-Kloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1, 4-benzodiazepin-2-on [439-14-5]
$C_{16}H_{13}ClN_2O$ BM 284,74

Diazepam mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_{16}H_{13}ClN_2O$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur hampir putih sampai kuning; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol; mudah larut dalam kloroform;

Baku pembanding *Diazepam BPFI*, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Diazepam BPFI*. *Senyawa Sejenis B Diazepam BPFI*. *Nordazepam BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Diazepam BPFI*.

B. Larutan 5 mg zat per mL *aseton P* menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281> dalam bejana kromatograf yang tidak dijenuhkan dengan fase gerak *etil asetat P- n-heptan P* (1:1)

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 131º dan 135º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Diazepam BPFI, Senyawa Sejenis A Diazepam BPFI* dan *Nordazepam BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 µg per mL; 0,1 µg per mL; dan 3 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis B diazepam, senyawa sejenis A diazepam dan nordazepam dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_r}{W}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_r adalah kadar *Senyawa Sejenis B Diazepam BPFI* atau *Senyawa Sejenis A Diazepam BPFI* atau *Nordazepam BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg diazepam yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*.

Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{W}\right)$$

r_i adalah respons puncak cemaran lain pada *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak senyawa sejenis B diazepam dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Diazepam BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Senyawa sejenis A Diazepam	0,01
Senyawa sejenis B Diazepam	0,1
Nordazepam	0,3
Cemaran lain	0,1
Jumlah semua cemaran	1,0

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air-*metanol P* (2:2:1) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Diazepam BPFI* dan *Nordazepam BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL, jika perlu sonikasi.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diazepam BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P*, secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 3,9 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif untuk nordazepam dan diazepam berturut-turut adalah 0,76 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak nordazepam dan diazepam tidak kurang dari 4; efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; faktor ikutan diazepam tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif puncak diazepam pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, diazepam, $C_{16}H_{13}ClN_2O$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Diazepam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*;.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya.

INJEKSI DIAZEPAM
Diazepam Injection

Injeksi Diazepam adalah larutan steril diazepam dalam pelarut yang sesuai. Mengandung diazepam, $C_{16}H_{13}ClN_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diazepam BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI;[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi; larutan bisa digunakan selama 14 hari. Simpan larutan dan vial yang belum dibuka di dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg diazepam ke dalam corong pisah, tambahkan 20 mL air, kocok. Tambahkan 20 mL *kloroform P*. Kocok kuat selama 2 menit. Saring lapisan kloroform melalui lebih kurang 5 g *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam gelas piala. Bilas natrium sulfat dengan 20 mL *kloroform P*, kumpulkan hasil bilasan dalam gelas piala. Uapkan ekstrak kloroform diatas tangas uap dengan dialiri udara sampai volume lebih kurang 5 mL. Angkat gelas piala dari tangas uap, dan uapkan ekstrak kloroform dengan dialiri udara lagi sampai kering. Larutkan residu dalam 20 mL *eter anhidrat P*, saring, uapkan filtrat dengan aliran udara sampai kering. Kerok lapisan tipis berminyak dengan spatel dan keringkan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60º selama 4 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Diazepam BPFI* .

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 11,6 unit Endotoksin FI per mg diazepam.

pH <1071> Antara 6,2 dan 6,9.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaiaan sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal [Catatan Larutan harus dibuat segar]. Buat larutan p-tolualdehida dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,3 µL per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diazepam BPFI* larutkan dalam *metanol P*, jika perlu bertahap dengan *metanol P*, hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. (Kadar *Larutan baku* lebih kurang 0,2 mg *Diazepam BPFI* per mL).

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg diazepam, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatogafi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,4 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif p-tolualdehida dan diazepam berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0; faktor ikutan puncak diazepam tidak lebih dari 2,5; resolusi, *R*, antara puncak p-tolualdehida dan puncak diazepam tidak kurang dari 3,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 10 µL dan 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, diazepam, $C_{16}H_{13}ClN_2O$, dalam tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$50\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Diazepam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak diazepam terhadap p-tolualdehida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I terlindung dari cahaya.

TABLET DIAZEPAM
Diazepam Tablets

Tablet Diazepam mengandung diazepam, $C_{16}H_{13}ClN_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diazepam BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Nordazepam BPFI* (7-Kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on) ($C_{15}H_{11}ClN_2O$ BM 270,72); tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg diazepam, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL, tambahkan 2 mL *aseton P*. Letakkan tabung sentrifuga dalam tangas ultrasonik selama 5 menit, sentrifus. Gunakan 100 µL beningan sebagai *Larutan uji*, 100 µL larutan *Diazepam BPFI* 5 mg per mL dalam *aseton P* sebagai *Larutan baku* dan fase gerak campuran *etil asetat P- n-heptan P* (1:1). Lakukan seperti tertera pada uji *Identifikasi B* dalam *Diazepam*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{13}ClN_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot dan serapan larutan baku *Diazepam BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q), $C_{16}H_{13}ClN_2O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Diazepam.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg diazepam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 50 mL *metanol P*, sonikasi selama 5 menit, kocok secara mekanik selama 5 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring, buang beberapa mL filtrat pertama.

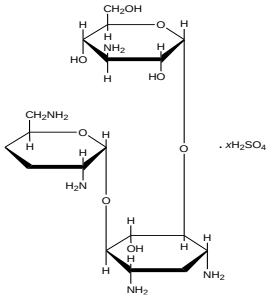
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Diazepam.* Hitung jumlah dalam mg diazepam, $C_{16}H_{13}ClN_2O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Diazepam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DIBEKASIN SULFAT
Dibekacin Sulfate



3-Amino-3-deoksi-α-D-glukopiranosil-(1→6)-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoksi-α-D-eritro-heksapiranosil-(1→4)]-2-deoksi-D-streptamina sulfat
[58580-55-5]
$C_{18}H_{37}N_5O_8.xH_2SO_4$

Dibekasin Sulfat adalah garam sulfat dari derivat bekanamisin. Mengandung potensi tidak kurang dari 640 µg (potensi) dan tidak lebih dari 740 µg (potensi) dibekasin per mg dihitung dari zat kering. Potensi dibekasin sulfat dinyatakan sebagai potensi dibekasin ($C_{18}H_{37}N_5O_8$: 451,52).

Pemerian Serbuk putih hingga putih kekuningan; rasa agak pahit.

Kelarutan Larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol, aseton, dan dalam pelarut organik lain.

Baku pembanding *Dibekasin Sulfat BPFI;* lakukan pengeringan, pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º tidak lebih dari 3 jam.

Identifikasi
A. Lakukan *Kromatografi Lapis Tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *amonium hidroksida P-metanol P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dibekasin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 20 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 20 mg per mL.

Penampak bercak Larutan *ninhidrin P* 0,2% dalam *butanol P* jenuh air.

Prosedur Totolkan masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat 10 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara.Semprot lempeng dengan *Penampak bercak,* panaskan pada suhu 100º selama 10 menit: R_f dan warna bercak (ungu coklat) dari *Larutan uji* sesuai *Larutan baku*.

B. Tambahkan 1 tetes *barium klorida LP* ke dalam 5 mL larutan zat (1 dalam 50): terbentuk endapan putih.

Kejernihan larutan Jernih, tidak berwarna hingga kuning pucat; lakukan penetapan menggunakan larutan 0,3 gram zat per mL.

pH <1071> 6,0 sampai 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg zat per mL.

Rotasi optik <1081> Antara +96º dan +106º, dihitung terhadap zat kering. Lakukan penetapan menggunakan 0,1 gram zat per mL dalam air.

Logam berat <371>*Metode I*Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan menggunakan 1,0 gram zat dan 2 mL *Larutan baku timbal*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; Lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat, pada tekanan tidak melebihi 0,67 kPa, suhu 60º selama 3 jam.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>, menggunakan metode lempeng silinder.

Media Gunakan *MEDIA 2* seperti tertera pada *Media* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Mikroba uji Gunakan *Bacillus subtilis ATCC 6633.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Dibekasin Sulfat BPFI* yang telah dikeringkan, setara potensi 20 mg larutkan dan encerkan dengan enceran *dapar fosfat pH 6,0,*(1 dalam 2) hingga 50,0 mL. Larutan disimpan pada suhu antara 5º dan 15º dan dapat digunakan dalam waktu 30 hari.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *dapar fosfat 0,1 M pH 8,0* hingga diperoleh potensi 20 µg dan 5 µg per mL berturut-turut sebagai larutan baku kadar tinggi dan kadar rendah *[Catatan Larutan dibuat segar]*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara potensi 20 mg dengan air hingga 50,0 mL. Pipet

sejumlah larutan, tambahkan *dapar fosfat 0,1 M pH 8,0* hingga diperoleh potensi 20 µg dan 5 µg per mL berturut-turut sebagai larutan baku kadar tinggi dan kadar rendah.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIBUKAIN HIDROKLORIDA
Dibucaine Hydrochloride

2-Butoksi-N-[2-(dietilamino)etil]sinkoninamida monohidroklorida [61-12-1]
$C_{20}H_{29}N_3O_2$.HCl BM 379,92

Dibukain Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{20}H_{29}N_3O_2$.HCl, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih hingga hampir putih; tidak berbau. Agak higroskopis, menjadi gelap jika terpapar cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam aseton, dan dalam kloroform. Larutan dalam air, pH lebih kurang 5,5.

Baku pembanding *Dibukain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 80º selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dibukain Hidroklorida BPFI.*

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

C. Larutan zat menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 80º selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *toluena P-aseton P-metanol P-amonium hidroksida P* (50:30:5:1).

Penampak bercak Larutan *kalium bikromat P* (1 dalam 200) dalam *asam sulfat P* (1 dalam 5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dibukain Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 40 mg per mL.

Enceran larutan baku Encerkan secara kuantitatif dan bertahap sejumlah volume *Larutan baku* hingga diperoleh larutan dengan kadar 40 µg, 120 µg, dan 200 µg per mL yang sesuai dengan 0,1%, 0,3% dan 0,5% *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *kloroform P* hingga kadar 40,0 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku*, *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* 20 cm x 20 cm setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak,* biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng di dalam oven pada suhu 140º selama 10 menit, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f, warna dan intensitas bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*; jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0% dan tidak ada satupun bercak lain lebih besar dari 0,5% bercak utama *Larutan baku*, dengan cara membandingkan dengan bercak dari *Enceran larutan baku.*

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

Fase gerak Larutkan 1,20 g *natrium lauril sulfat P*; 0,20 g *natrium asetat P* dan 2,0 mL *trietilamin P* dalam 300 mL air. Tambahkan *asam asetat glasial P* hingga pH 5,6 tambahkan 700 mL *metanol P*, campur dan saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Campuran *metanol P*-air (70:30).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dibukain Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur100-mL, tambahkan *Pelarut* sampai tanda dan campur. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom,

ditetapkan dari puncak analit adalah tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis, faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

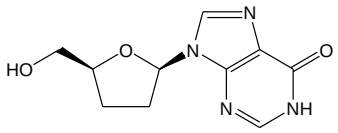
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, dibukain hidroklorida, $C_{20}H_{29}N_3O_2$.HCl dalam zat yang digunakan dengan rumus :

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Dibukain Hidroklorida BPFI*, dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya.

DIDANOSIN
Didanosine



2',3'-dideoksiinosin [69655-05-6]
$C_{10}H_{12}N_4O_3$ BM 236,23

Didanosin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{12}N_4O_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam dimetil sulfoksida; praktis tidak larut atau tidak larut dalam aseton dan dalam metanol.

Baku pembanding *Didanosin BPFI; Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI*; *Campuran Kesesuaian Sistem Didanosin BPFI*.

Identifikasi

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

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

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2 %.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Rotasi jenis <1081> Antara -28° dan -24°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per mL dalam air.

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar amonium asetat 0,01 M Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Pengencer Atur pH *Dapar amonium asetat 0,01 M* hingga 9 dengan penambahan *natrium hidroksida P*. Buat campuran larutan dapar amonium asetat 0,01 M pH 9-*asetonitril P* (19:1), awaudarakan.

Larutan A Buat campuran *Dapar amonium asetat 0,01 M-asetonitril P* (19:1), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *Dapar amonium asetat 0,01 M-asetonitril P* (3:1), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku persediaan A Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan baku persediaan B Timbang saksama sejumlah *Didanosin BPFI*, larutkan dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan A* dan 3 mL *Larutan baku persediaan B* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Kesesuaian Sistem Didanosin BPFI* larutkan dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)	Eluasi
0 – 15	100	0	Isokratik
15 - 20	100→0	0→100	Gradien linier
20 - 30	0	100	Isokratik
30 - 35	0→100	100→0	Gradien linier

35 - 45	100	0	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang senyawa sejenis A didanosin tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; resolusi, *R*, antara puncak didanosin dan dideoksididehidro-inosin tidak kurang dari 3,0 dan efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak dideoksididehidro-inosin tidak kurang dari 6000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram sampai 30 menit, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak.

Hitung persentase senyawa sejenis A didanosin dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A didanosin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.* Hitung persentase beberapa senyawa cemaran spesifik dan senyawa cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Didanosin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak *Didanosin BPFI* dalam *Larutan baku.*

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas Maksimum (%)
Senyawa sejenis A Didanosin (Hipoksantin)	0,28	0,5
Inosin	0,39	0,2
2-deoksiinosin	0,45	0,3
3-deoksiinosin	0,51	0,2
2,3-anhidroinosin	0,59	0,2
Dideoksididehidro-inosin	0,81	0,2
Didanosin	1,0	-
2,3-dideoksiadenosin	2,1	0,2
5-deoksidideoksi-adenosin	3,1	0,2
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	1,0

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

Larutan dapar amonium asetat 0,01 M Larutkan 1,54 g *amonium asetat P* dalam labu tentukur 2000-mL, larutkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar amonium asetat 0,01 M-asetonitril P* (21:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Didanosin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Kocok selama 1 jam sampai larut sempurna sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi didanosin antara 7 dan 11 menit, efisiensi kolom tidak kurang dari 6000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung persentase didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, dengan rumus:

$$500\left(\frac{C}{W}\right)(100)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Didanosin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

DIDANOSIN UNTUK LARUTAN ORAL
Didanosine For Oral Solution

Didanosin untuk Larutan Oral jika dikonstitusikan seperti tertera pada etiket mengandung didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Didanosin BPFI; Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI*.

Identifikasi

A. Larutkan secara terpisah sejumlah zat dan *Didanosin BPFI* dalam sesedikit mungkin *dimetilsulfoksida P*, saring dan uapkan filtrat hingga kering. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Didanosin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan Kadar.*

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3%.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat

Cemaran organik Tidak lebih dari 1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI* larutkan dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar 5 µg per mL. *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 48 jam setelah pembuatan].*

Larutan uji Masukkan isi 1 wadah didanosin untuk larutan oral ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan air hingga kadar lebih kurang 4 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 24 jam dari pembuatan]*.

Enceran larutan uji Encerkan *Larutan uji* dengan air secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Hitung jumlah dalam persen senyawa sejenis A didanosin (hipoksantin) dalam didanosin untuk larutan oral setara dengan didanosin yang tertera pada etiket, dengan rumus:

$$\frac{\left[100\left(\frac{C}{1000}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)VD\right]}{L}$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *1000* adalah faktor konversi µg ke mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Senyawa Sejenis A Didanosin BPFI* dalam *Enceran larutan uji* dan *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL didanosin untuk larutan oral yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; *D* adalah faktor pengenceran *Enceran larutan uji*; *L* adalah didanosin yang tertera pada etiket.

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

Dapar amonium asetat 0,01 M Larutkan 1,54 g *amonium asetat P* ke dalam labu tentukur 2000-mL, encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak Buat campuran *Dapar amonium asetat 0,01 M-asetonitril P* (24:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Didanosin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 24 jam setelah pembuatan].*

Larutan uji Masukkan isi satu wadah didanosin untuk larutan oral ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam air dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 24 jam setelah pembuatan].*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung 4,6 mm x 2 cm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi didanosin antara 7 dan 11 menit; efisiensi kolom tidak kurang dari 6000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$, dalam didanosin untuk larutan oral yang digunakan dengan rumus:

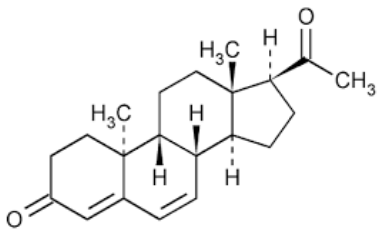
$$CD\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Didanosin BPF1* dalam mg per mL *Larutan baku; D* adalah volume dalam mL didanosin untuk larutan oral yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji* dikalikan faktor pengenceran *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Pada etiket cantumkan cara konstitusi dan kesetaraan didanosin, $C_{10}H_{12}N_4O_3$ dalam volume tertentu.

DIDROGESTERON
Dydrogesterone



9β,10α-Pregna-4,6-diena-3,20-dion [152-62-5]
$C_{21}H_{28}O_2$ BM 312,45

Didrogesteron mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{28}O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai kuning pucat
Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Didrogesteron BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50º selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Didrogesteron BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 6 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Didrogesteron BPFI*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 285 nm, berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Jarak lebur <1021> Antara 167º dan 171º.

Rotasi jenis <1081> Antara -442° dan -462°; lakukan penetapan menggunakan larutan *trikloroetana P* yang mengandung 10 mg zat per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50º selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20bpj.

Cemaran organik Jumlah luas puncak selain puncak utama tidak lebih dari 2,0% total luas puncak. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatogafi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Buat larutan zat dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 20 menit dan ukur respons puncak.

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

Fase gerak Buat campuran air-*etanol P-asetonitril P* (530:260:210), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Didrogesteron BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Masukkan 10 mg zat ke dalam labu tentukur l00-mL, tambahkan 30 mL *etanol P* untuk melarutkan. Tambahkan 1 mL *natrium hidroksida 0,2 N*, panaskan campuran pada 85° selama 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, netralkan dengan 1 mL *asam hidroklorida 0,2 N*, tambahkan 20,0 mL *asetonitril P*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung didrogesteron dan 17 α- didrogesteron.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm, pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap 20 µl *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara didrogesteron dan 17 α-didrogesteron tidak kurang dari 5, simpangan baku relatif respons puncak didrogesteron pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Waktu retensi relatif didrogesteron dan 17 α-didrogesteron masing-masing adalah lebih kurang 1,0 dan 1,3.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, didrogesteron, $C_{21}H_{28}O_2$, dengan rumus :

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Didrogesteron BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET DIDROGESTERON
Dydrogesterone Tablets

Tablet Didrogesteron mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{21}H_{28}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Didrogesteron BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Ekstraksi sejumlah serbuk tablet yang mengandung lebih kurang 60 mg didrogesteron dengan 20 mL *metanol P*, saring dan uapkan hingga kering: residu menunjukkan reaksi seperti tertera pada uji *Identifikasi A* dalam *Didrogesteron.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL air yang mengandung *Larutan natrium lauril sulfat 0,3%*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{28}O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Didrogesteron BPFI* dengan kadar dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 295 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{21}H_{28}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Didrogesteron.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg didrogesteron, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan lebih kurang 100 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring, buang beberapa mL filtrat pertama.

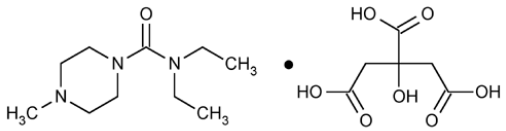
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah, dalam mg, didrogesteron ($C_{21}H_{28}O_2$) dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$200C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Didrogesteron BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DIETILKARBAMAZIN SITRAT
Diethylcarbamazine Citrate



N,N-Dietil-4-metil-1-piperazina karboksamida sitrat (1:1) [1642-54-2]
$C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$ BM 391,42

Dietilkarbamazin Sitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau atau agak berbau; agak higroskopis. Melebur pada suhu lebih kurang 136º disertai peruraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam aseton, dalam kloroform, dan dalam eter.

Baku pembanding *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat yang dilarutkan dalam 20 mL air, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*

Fase gerak Buat campuran *metanol P-amonium hidroksida P* (100:1,5).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 16.*

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, *Fase gerak*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 0,003 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda, kocok. Saring atau sentrifus, gunakan filtrat atau beningan.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat dengan rumus:

$$10.000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg dalam *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak dietilkarbamazin sitrat dari *Larutan baku*.

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

Dapar fosfat Timbang lebih kurang 31,24 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 1000 mL air.

Fase gerak Timbang lebih kurang 10 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 1000 mL air. Campur 900 mL larutan ini dengan 100 mL *metanol P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 3,9 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, dietilkarbamazin sitrat, $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET DIETILKARBAMAZIN SITRAT
Diethylcarbamazine Citrate Tablets

Tablet Dietilkarbamazin Sitrat mengandung dietilkarbamazin sitrat, $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Catatan Tablet dietilkarbamazin sitrat dengan penandaan hanya untuk hewan tidak perlu dilakukan Uji Disolusi.]*

Baku pembanding *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit, untuk tablet dengan penandaan hanya untuk hewan.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*.

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$, yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*, menggunakan larutan uji yang dibuat dengan mengencerkan alikot secara kuantitatif dengan volume sama *Dapar fosfat* (dibuat dengan melarutkan 62,48 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air).

Toleransi dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, Fase gerak, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dietilkarbamazin Sitrat.*

Larutan asam sitrat Larutkan *asam sitrat P* dalam *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI* larutkan dalam *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 3 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 300 mg dietilkarbamazin sitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda. Saring atau sentrifus, gunakan filtrat atau beningan.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku, Larutan uji* dan *Larutan asam sitrat* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{C}{3}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

C adalah kadar *Dietilkarbamazin Sitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; r_i* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*, abaikan semua puncak yang mempunyai waktu retensi yang sesuai dengan puncak utama *Larutan asam sitrat; r_s* adalah respons puncak *Larutan baku.*

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

Dapar fosfat, Fase gerak, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dietilkarbamazin Sitrat.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg dietilkarbamazin sitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda. Saring dan buang beberapa mL filtrat pertama.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dietilkarbamazin Sitrat.*

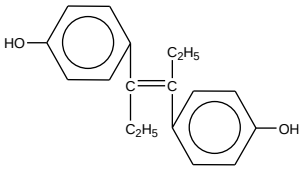
Hitung jumlah dalam mg, dietilkarbamazin sitrat, $C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Dietilkarbamazin sitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIETILSTILBESTROL
Diethylstilbestrol



α,α´-Dietil-(E)-4,4´-stilbenediol [56-53-1]

$C_{18}H_{20}O_2$ BM 268,35

Dietilstilbestrol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{18}H_2O_2$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam alkali hidroksida encer;

Baku pembanding *Dietilstilbestrol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Encerkan larutan dalam *etanol P* yang digunakan untuk pembuatan *Larutan baku* dan *Larutan uji* yang

tertera pada *Penetapan kadar*, dengan *etanol P* hingga kadar masing-masing 10 µg per mL. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada rentang panjang gelombang 230-350 nm menggunakan *etanol P* sebagai blangko. Spektrum serapan *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan infleksi tambahan pada panjang gelombang yang sama seperti *Larutan baku* dan daya serap *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum berbeda tidak lebih dari 3,0% dari serapan *Larutan baku*.

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

Jarak lebur <1021> Antara 169º dan 175º, tetapi rentang antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 4º.

Keasaman-kebasaan Larutan 100 mg zat dalam 5 mL *etanol P* 70% yang telah dinetralkan: bereaksi netral terhadap *kertas lakmus P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

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

Pengencer Campuran *etanol P*-air (1:1).

Fase gerak Campuran *metanol P*-air (3:1), saring dan awudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dietilstilbestrol BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer*, hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan 10 mg *Dietilstilbestrol BPFI* dalam 50 mL *kloroform P*, diamkan di tempat gelap tidak kurang dari 5 jam. Pipet 5 mL larutan ini, ke dalam labu tentukur 50-mL, uapkan sampai kering dengan aliran udara. Larutkan residu (isomer cis- dan trans- dari dietilstilbestrol) dalam *Pengencer*, jika perlu sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer*, hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif *trans*-dietilstilbestrol dan *cis*-dietilstilbestrol berturut-turut lebih kurang 1,00 dan 1,33; resolusi, *R*, antara puncak *trans*-dietilstilbestrol dan *cis*-dietilstilbestrol tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak untuk *trans*-isomer seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

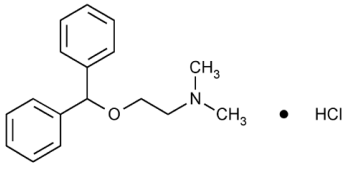
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak cis- dan trans- dari dietilstilbestrol. Hitung jumlah dalam µg, dietilstilbestrol, $C_{18}H_{20}O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$C\frac{\left(r_{t,U}+1{,}26r_{c,U}\right)}{\left(r_{t,S}+1{,}26r_{c,S}\right)}$$

C adalah kadar *Dietilstilbestrol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* $r_{t,U}$ dan $r_{t,S}$ berturut-turut adalah respons puncak isomer trans- dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* $r_{c,U}$ dan $r_{c,S}$ berturut-turut adalah respons puncak isomer cis-dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

DIFENHIDRAMIN HIDROKLORIDA
Diphenhydramine Hydrochloride



2-(Difenilmetoksi)-N,N-dimetiletilamina hidroklorida [147-24-0]
$C_{17}H_{21}NO.HCl$ BM 291,82

Difenhidramin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{21}NO.HCl$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau. Jika kena cahaya, perlahan-lahan warna zat menjadi gelap, Larutan zat praktis netral terhadap *kertas lakmus P*.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam aseton; sangat sukar larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Difenhidramin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Difenhidramin Hidroklorida BPFI.*

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

C. Memenuhi reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman atau Kebasaan Larutkan sejumlah zat dalam *air bebas karbon dioksida P* hingga kadar 50 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 0,15 mL *merah metil LP* dan 0,25 mL *asam hidroklorida 0,01 N*. Larutan berwarna merah muda, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV* hingga berwarna kuning: diperlukan tidak lebih dari 0,5 mL *natrium hidroksida 0,01 N*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1%.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air-*trietilamina P* (50:50:0,5), atur pH hingga 6,5 dengan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Difenhidramin hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, saring.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 5 mg benzofenon, larutkan dalam 5 mL *asetonitril P*. Encerkan dengan air hingga 100 mL dan campur. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL dan tambahkan 5 mg zat, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L10.* Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak benzofenon dan difenhidramin tidak kurang dari 2,0. Lakukan penyuntikan ulang *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%, dan faktor ikutan untuk difenhidramin hidroklorida tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase difenhidramin hidroklorida, $C_{17}H_{21}NO.HCl$ dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Difenhidramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar difenhidramin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

INJEKSI DIFENHIDRAMIN HIDROKLORIDA
Diphenhydramine Hydrochloride Injection

Injeksi Difenhidramin Hidroklorida adalah larutan steril difenhidramin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Difenhidramin Hidroklorida, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Difenhidramin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg difenhidramin hidroklorida dengan *asam sulfat 0,03 N* hingga 25 mL. Memenuhi syarat uji seperti yang tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261> mulai dari ”Pindahkan larutan ke dalam corong pisah”.

B. Waktu retensi puncak utamapada kromatogram *Larutan uji* sesuai pada *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 3,4 unit Endotoksin FI per mg difenhidramin hidroklorida.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi.*

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

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Difenhidramin Hidroklorida*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg difenhidramin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Difenhidramin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg, difenhidramin hidroklorida, $C_{17}H_{21}NO.HCl$ dalam tiap mL injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100$$

C adalah kadar *Difenhidramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung dari cahaya.

LARUTAN ORAL DIFENHIDRAMIN HIDROKLORIDA
Diphenhydramine Hydrochloride Oral Solution

Larutan Oral Difenhidramin Hidroklorida mengandung Difenhidramin hidroklorida, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Difenhidramin Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah sirup setara dengan 50 mg difenhidramin hidroklorida ke dalam corong pisah, tambahkan 0,5 mL *asam sulfat 2 N*, dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 mL *eter P*, buang ekstrak eter. Tambahkan 5 mL air pada bagian air. Dalam corong pisah kedua, larutkan 50 mg *Difenhidramin Hidroklorida BPFI* dalam 25 mL air. Pada masing-masing larutan lakukan sebagai berikut: Tambahkan 2 mL *natrium hidroksida 1 N* dan ekstraksi dengan 75 mL *n-heptan P*. Bilas ekstrak n-heptan dengan 10 mL air, uapkan ekstrak sampai kering dan larutkan sisa dalam 4 mL *karbon disulfida P*. Jika perlu, saring melalui kertas saring kering untuk menjernihkan larutan, dan lanjutkan seperti tertera dalam *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, mulai dengan ”Segera ukur serapan dari masing-masing filtrat”.

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

Etanol <1041> Antara 90,0% dan 110,0% C_2H_5OH dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Difenhidramin hidroklorida*.

Larutan uji Pipet sejumlah sirup setara dengan lebih kurang 50 mg difenhidramin hidroklorida ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

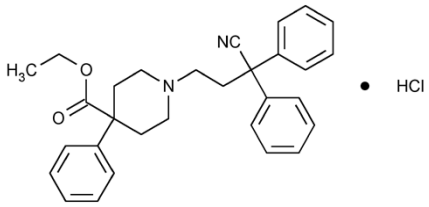
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Difenhidramin hidroklorida.*
Hitung jumlah dalam mg difenhidramin hidroklorida, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, dalam tiap mL sirup yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Difenhidramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume dalam mL sirup yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah repons puncak difenhidramin hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, dan tidak tembus cahaya.

DIFENOKSILAT HIDROKLORIDA
Diphenoxylate Hydrochloride



Etil1-(3-siano-3,3-difenilpropil)-4-fenilspiperidin-4-karboksilathidroklorida[3810-80-8]
$C_{30}H_{32}N_2O_2$.HCl BM 489,05

Difenoksilat Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{30}H_{32}N_2O_2$.HCl, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih, tidak berbau. Larutan jenuh mempunyai pH lebih kurang 3,3.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam isopropanol; mudah larut dalam kloroform; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol dan dalam aseton; praktis tidak larut dalam eter dan dalam heksan.

Baku pembanding *Difenoksilat Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Difenoksilat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Difenoksilat Hidroklorida BPFI.*

B. Larutan jenuh menunjukkan reaksi *Klorida* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 220º dan 226º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

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

Larutan A Atur pH 900 mL air hingga 2,3 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1 liter.

Larutan B Gunakan pelarut *asetonitril P.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran antara *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-Larutan A* (50:50).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Difenoksilat Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Difenoksilat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,0 mg per mL dan 0,005 mg per mL. Sonikasi selama 2 menit sampai larut.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Difenoksilat Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL. Sonikasi selama 2 menit sampai larut.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	75	25
5	75	25
40	15	85

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A difenoksilat dan puncak difenoksilat tidak kurang dari 5,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak difenoksilat dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Difenoksilat Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar difenoksilat hidroksida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* .

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)

	(menit)	
Asam difenoksilat (senyawa sejenis A difenoksilat)	0,8	0,15
Difenoksilat	1,0	-
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 40 mL *etanol P*. Tambahkan 5,0 mL *asam hidroklorida 0,01 N*, titrasi dengan *natrium hidroksida etanolat 0,1 N LV* seperti yang tertera pada *Titrimetri* <711>. Tentukan titik akhir secara potensiometri dengan membaca volume diantara dua titik infleksi.

Tiap mL natrium hidroksida etanolat 0,1 N setara dengan 48,91 mg $C_{30}H_{32}N_2O_2$.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya. Simpan pada suhu ruang.

TABLET DIGITALIS
Digitalis Tablets

Tablet Digitalis mengandung sejumlah serbuk Digitalis yang mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari potensi yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Daun Digitalis BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit.

Batas mikroba Tidak boleh mengandung *Salmonella sp* seperti tertera pada *Uji Batas Mikroba* <51>.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

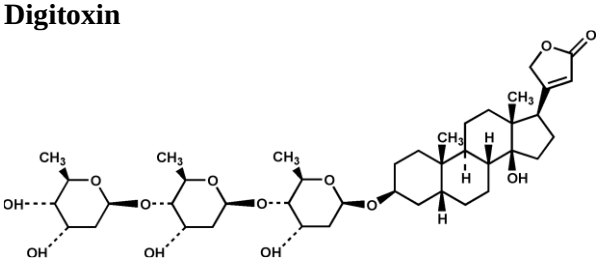
Larutan baku Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Daun Digitalis*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 25 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan tidak kurang dari 20 tablet. Masukkan ke dalam wadah bersumbat kaca yang kering dengan kapasitas tidak kurang dari 50 mL. Tambahkan sejumlah campuran *etanol P*-air (4:1) hingga larutan yang diperoleh setara dengan 1 unit Digitalis FI per mL yang telah diperkirakan. Tutupkan sumbat yang telah diolesi pada sepertiga bagian atasnya dengan vaselin. Kocok campuran secara mekanik selama 24 ± 2 jam pada suhu 25º ± 5º sedemikian sehingga bagian padatnya selalu kontak dengan fase cairnya. Segera pindahkan ke dalam tabung sentrifuga dan sentrifus. Tuang fase cair ke dalam wadah gelas kering tertutup rapat. Simpan dalam lemari pendingin paling lama 30 hari.

Hewan uji, Enceran larutan baku dan *Enceran larutan uji, Prosedur* dan *Perhitungan* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Daun Digitalis.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIGITOKSIN
Digitoxin



Digitoksin [71-63-6]
$C_{41}H_{64}O_{13}$ BM 764,95

Digitoksin adalah glikosida kardiotonik yang diperoleh dari *Digitalis purpurea* Linné, *Digitalis lanata* Ehrhart, Familia *Scrophulariaceae*, dan species Digitalis lainnya yang sesuai. Digitoksin mengandung tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{41}H_{64}O_{13}$, dihitung terhadap zat kering. *[Catatan Hati-hati, sangat berbahaya.]*

Pemerian Serbuk hablur sangat halus, putih atau kuning pucat; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol, sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Digitoksin BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 1 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Digitoksin BPFI.*

B. Lakukan *kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan masing-masing 1 µL larutan dalam *metanol P* yang mengandung (1) 1 mg zat per mL dan (2) *Digitoksin BPFI* 1 mg per mL, pada lempeng *silika gel P* setebal 0,25 mm, biarkan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi fase gerak campuran *metilen klorida P-metanol P* (93:7) hingga fase gerak merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 100º untuk menguapkan fase gerak. Semprot lempeng dengan larutan *asam sulfat P* dalam *metanol P* (6 dalam 10), panaskan pada suhu 105º selama 10 menit dan amati

di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg.

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

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digitoksin BPFI*, larutkan dan jika perlu encerkan secara bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah digitoksin dan digoksin, larutkan dan jika perlu encerkan secara bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; resolusi, *R*, antara puncak digoksin dan digitoksin tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif digoksin dan digitoksin masing-masing lebih kurang 0,35 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, digitoksin, $C_{41}H_{64}O_{13}$, dengan rumus:

$$1{,}25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Digitoksin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET DIGITOKSIN
Digitoxin Tablets

Tablet Digitoksin mengandung digitoksin $C_{41}H_{64}O_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Catatan Hindarkan penggunaan zat pengabsorbsi kuat seperti bentonit dalam pembuatan tablet digitoksin].*

Baku pembanding *Digitoksin BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 1 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk halus tablet setara dengan tidak kurang dari 1 mg digitoksin ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 20 mL *kloroform P*, sonikasi. Saring dan uapkan filtrat di atas tangas uap dengan aliran udara sampai kering. Larutkan residu dalam 2 mL larutan yang dibuat dengan mencampurkan 0,3 mL *besi(III) klorida LP* dan 50 mL *asam asetat glasial P*. Tambahkan melalui dinding 2 mL *asam sulfat P*: terjadi warna cokelat pada bidang batas kedua larutan, yang perlahan-lahan berubah menjadi warna hijau muda, kemudian biru, dan akhirnya seluruh lapisan asam asetat menjadi warna biru.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan puncak utama kromatogram *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231> *[Catatan Selama melakukan penetapan ini gunakan peralatan kaca yang bersih; terlebih dahulu dibilas berturut-turut dengan asam hidroklorida P, air, etanol P,dan keringkan hat-hati. Cegah kontaminasi dari partikel yang dapat berfluoresensi, permukaan logam dan karet.]*

Media disolusi: 500 mL larutan *asam hidroklorida P* (3 dalam 500). *[Catatan Gunakan media disolusi yang yang sama untuk seluruh pengujian.]*

Alat tipe 1: 120 ± 5 rpm.

Waktu: 30 menit; 60 menit.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Digitoksin BPFI*, larutkan dengan sedikit mungkin *etanol P* dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan *etanol encer P* (4 dalam 5) sampai tanda.

Enceran larutan baku Pada saat akan digunakan encerkan 5,0 mL *Larutan baku* dengan *Media disolusi* hingga 500,0 mL. Masukkan 2,0-10,0 mL larutan ini secara terpisah ke dalam corong pisah untuk memperoleh *Enceran larutan baku* yang setara dengan 20%; 40%; 60%; 80% dan 100% digitoksin dari

jumlah yang tertera pada etiket per 500 mL. Tambahkan *Media disolusi* hingga 10 mL, dan lakukan seperti tertera pada *Prosedur*, mulai dari "Ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 15 mL *kloroform P*".

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Uji Disolusi* <1231>. Tepat setelah 30 menit, ambil alikot pada bagian tengah antara batang pengaduk dan dinding bejana, dan lebih kurang pada pertengahan kedalaman labu disolusi. Saring larutan dengan cepat menggunakan penyaring membran dengan porositas tidak lebih dari 0,8 µm, buang 10 mL filtrat pertama. Tanpa mengganti *Media disolusi*, teruskan rotasi keranjang, tepat setelah 30 menit lakukan pengamblan alikot yang lain dengan cara yang sama. Lakukan pada masing-masing larutan tersebut sebagai berikut: Asumsikan terlarut 100% digitoksin dari jumlah yang tertera pada etiket, pindahkan alikot setara dengan 6 µg digitoksin ke dalam corong pisah yang sesuai. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 mL *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform dalam labu bersumbat kaca. Uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap, dengan bantuan aliran udara, hingga kering. Dengan cara yang sama, lakukan percobaan blangko menggunakan sejumlah volume *Media disolusi* yang sesuai.

Pengukuran fluoresensi Buat *Larutan baku*, atur semua labu dalam satu rangkaian secara urut, hingga waktu yang digunakan dari penambahan pereaksi sampai pembacaan fluoresensi sama untuk setiap percobaan. Perlakukan setiap labu pada waktu yang sama sebagai berikut: tambahkan 10 mL larutan segar dengan melarutkan 35 mg *asam askorbat P* dalam 25 mL *metanol P* dan secara hati-hati tambahkan 100 mL *asam hidroklorida P*. Campur, tambahkan 1 mL larutan segar dengan mengencerkan 1 mL *hidrogen peroksida P* 30% dengan air hingga 500 mL, dan encerkan 1 bagian volume larutan yang diperoleh dengan 20 bagian volume air; campur dan tutup labu. Setelah 45 menit, ukur fluoresensi pada lebih kurang 575 nm, dan pada panjang gelombang eksitasi lebih kurang 395 nm. Koreksi tiap pembacaan dengan blangko dan gambarkan kurva baku fluoresensi terhadap persentase disolusi. Dengan perhitungan dari kurva baku, tentukan persentase disolusi digitoksin tiap tablet dalam 30 menit dan persentase disolusi jumlah digitoksin dalam 60 menit, dengan memperhatikan jumlah volume alikot yang dipindahkan setelah 30 menit pertama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit, harus larut tidak kurang dari 60% $C_{41}H_{64}O_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket, untuk tiap tablet yang diuji, dan dalam waktu 60 menit, harus larut tidak kurang dari 85% dari jumlah yang tertera pada etiket, untuk rata-rata tablet yang diuji.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur penetapan keseragaman kandungan Masukkan satu tablet ke dalam labu Erlemeyer bersumbat kaca yang sesuai. Tambahkan sejumlah volume *Fase gerak* yang diukur saksama, seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Digitoksin*, hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 10 µg per mL; kocok menggunakan alat mekanik hingga tablet hancur sempurna (tidak kurang dari 30 menit). Sentrifus dan gunakan beningan sebagai larutan uji. Timbang saksama sejumlah *Digitoksin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan baku dengan kadar lebih kurang 10 µg per mL. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung jumlah dalam mg, digitoksin, $C_{41}H_{64}O_{14}$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{LC}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah digitoksin dalam mg yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Digitoksin BPFI* dalam µg per mL larutan baku; *D* adalah kadar digitoksin dalam µg per mL larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak digitoksin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Digitoksin.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 1 mg digitoksin, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Tambahkan 15 mL *Fase gerak*, dan sonikasi. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring, buang beberapa mL filtrat pertama.

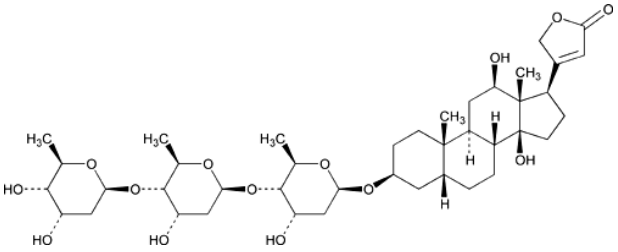
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Digitoksin.* Hitung jumlah dalam µg, digitoksin, $C_{41}H_{64}O_{13,}$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Digitoksin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DIGOKSIN
Digoxin



3β-[(O-2,6-Dideoksi- β-D-ribo-heksopiranosil-(1→4)-O-2,6-dideoksi- β-D-ribo-heksopiranosili)-(1→4)2,6-Dideoksi- β-D-ribo-heksopiranosil)oksi]-12 β,14-dihidroksi-5β-kard-20(22)-enolida [20830-75-5]

$C_{41}H_{64}O_{14}$ BM 780,94

Digoksin adalah glikosida kardiotonik yang diperoleh dari daun *Digitalis lanata* Ehrhart (Fam. *Scrophulariaceae)*. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{41}H_{64}O_{14}$ dihitung terhadap zat kering. *[Perhatian Hati-hati, sangat beracun].*

Pemerian Hablur, jernih hingga putih atau serbuk hablur putih; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam eter; mudah larut dalam piridina; sukar larut dalam etanol encer dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Digoksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Gitoksin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Digoksin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

C. Harga R_f bercak utama warna biru yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* pada uji *Glikosida sejenis*, yang ditetapkan secara *Kromatografi lapis tipis.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Glikosida sejenis Tidak lebih dari 3%, dihitung sebagai gitoksin. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P*-air (7:3).

Penampak bercak Campurkan 10 mL *kloramin T P* yang dibuat segar (3 dalam 100) dan 40 mL *asam trikloroasetat P* (1 dalam 4) dalam *etanol mutlak P.*

Pengencer Campuran *kloroform P-metanol P* (2:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar 10 mg per mL.

Larutan baku gitoksin Timbang saksama sejumlah *Gitoksin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar 0,30 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan baku gitoksin* pada lempeng kromatografi yang dilapisi campuran *Silika gel P* teroktadesilsilanisasi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan lempeng pada suhu 110º selama 10 menit. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: tidak ada bercak pada kromatogram *Larutan uji*, kecuali bercak digoksin yang lebih intensif dari bercak *Larutan baku gitoksin.*

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

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (37:13), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dalam *etanol encer P*. Encerkan secara bertahap hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL. Sonikasi hingga larut.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Larutkan dalam lebih kurang 150 mL *etanol encer P* dengan cara sonikasi, encerkan dengan *etanol encer P* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI* dan digoksigenin, larutkan dan encerkan dalam *etanol encer P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 nm dan kolom berukuran 4,2 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung berukuran 3,2 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak digoksin dan digoksigenin tidak kurang dari 4,0; efisiensi kolom untuk puncak

digoksin tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak digoksin tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, digoksin, $C_{41}H_{64}O_{14}$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)0{,}2C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan baku* dan *Larutan uji*; *C* adalah kadar *Digoksin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

INJEKSI DIGOKSIN
Digoxin Injection

Injeksi Digoksin adalah larutan steril digoksin dalam *Air untuk Injeksi* dan *etanol P* atau pelarut lain yang sesuai. Mengandung digoksin, $C_{41}H_{64}O_{14}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Digoksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, gunakan dalam waktu 14 hari dan simpan larutan dalam lemari pendingin. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

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

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

Penampak bercak; Pengencer; dan *Larutan baku* Lakukan seperti yang tertera pada *Identifikasi B* dalam *Larutan Oral Digoksin*.

Larutan uji Pipet sejumlah larutan injeksi setara dengan 0,5 mL digoksin, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 5 mL air, ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 10 mL *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak dalam labu Erlenmeyer. Uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara sampai kering. *[Catatan Jika masih ada sisa sedikit air atau propilen glikol, keringkan labu dalam hampa udara pada suhu 100° selama 30 menit]*. Larutkan residu dalam 2 mL *Pengencer*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada uji *Glikosida sejenis* dalam *Digoksin* tanpa menggunakan *Larutan baku gitoksin*. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada 366 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 200,0 unit Endotoksin FI per mg digoksin.

Etanol Antara 9,0% dan 11,0%.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (37:13), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI* dan digoksigenin, larutkan dan encerkan dalam *etanol encer P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol encer P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL. Lakukan sonikasi untuk membantu kelarutan. Jika perlu encerkan hingga mendekati kadar larutan injeksi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 nm dan kolom berukuran 4,2 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung berukuran 3,2 mm × 15 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak digoksin dan digoksigenin tidak kurang dari 4,0; efisiensi kolom untuk puncak digoksin tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak digoksin tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan larutan injeksi ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg per mL, digoksin, $C_{41}H_{64}O_{14}$, dalam larutan injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama larutan injeksi dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Digoksin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I. Hindarkan dari panas yang berlebih.

LARUTAN ORAL DIGOKSIN
Digoxin Oral Solution

Larutan Oral Digoksin mengandung digoksin, $C_{41}H_{64}O_{14}$, tidak kurang dari 4,50 mg dan tidak lebih dari 5,25 mg per 100 mL dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Digoksin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

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

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

Penampak bercak Campurkan 10 mL *kloramin T P* yang dibuat segar (3 dalam 100) dan 40 mL *asam trikloroasetat P* (1 dalam 4) dalam *etanol mutlak P*.

Pengencer Campuran *kloroform P-metanol P* (2:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan oral digoksin setara dengan 0,5 mg digoksin, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan sejumlah air hingga lebih kurang 50 mL. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 mL *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak dalam labu Erlenmeyer. Uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara sampai kering. Larutkan residu dalam 2 mL *Pengencer* dan kocok selama 2 menit.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada uji *Glikosida sejenis* dalam *Digoksin* tanpa menggunakan *Larutan baku gitoksin*. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Etanol Antara 90,0% dan 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak Buat campuran air – *asetonitril P* - *isopropil alkohol P* (70:27,5:2,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dalam *etanol encer P*, hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan uji Pipet 10,0 mL larutan oral digoksin setara dengan lebih kurang 500 µg digoksin, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *etanol encer P* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI* dan digoksigenin bisdigitoksida, larutkan dan encerkan dengan *etanol encer P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak digoksin dan digoksigenin bisdigitoksida tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg digoksin, $C_{41}H_{64}O_{14}$, dalam tiap mL larutan oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 2{,}5C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Digoksin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Hindarkan dari panas yang berlebih.

TABLET DIGOKSIN
Digoxin Tablets

Tablet Digoksin mengandung digoksin, $C_{41}H_{64}O_{14}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Digoksin BPFI*; *[Perhatian Kardiotonik beracun.];* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. *Penampak bercak* Campur 10 mL larutan *kloramina T P* (3 dalam 100) yang dibuat segar dan 40 mL larutan *asam trikloroasetat P* dalam *etanol mutlak P* (1 dalam 4).

Pelarut Etanol mutlak P.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 0,5 mg digoksin, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 10 mL. Tambahkan 2 mL *Pelarut*, sonikasi selama 10 – 15 menit, dan sentrifus, gunakan beningan.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada uji *Glikosida sejenis* dalam *Digoksin*, kecuali abaikan penggunaan *Larutan baku Gitoksin*. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

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

Disolusi <1231> *[Catatan Lakukan prosedur dengan menggunakan peralatan kaca bersih yang terlebih dahulu dibilas berturut-turut dengan asam hidroklorida P, air, etanol P dan keringkan hati-hati. Hindari kontaminasi dari partikel yang dapat berfluoresensi, dan dari permukaan logam dan karet.]*

*Media disolusi:*500 mL *asam hidroklorida 0,1 N [Catatan Gunakan media disolusi yang sama untuk semua pengujian.]*

Alat tipe 1: 120 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan asam askorbat-metanol Buat larutan *asam askorbat P* dalam *metanol P* hingga kadar 2 mg per mL.

Larutan hidrogen peroksida-metanol Encerkan 2,0 mL *hidrogen peroksida P* 30% yang baru ditetapkan kadarnya dengan *metanol P* hingga 100 mL. Simpan dalam lemari pendingin. Pada waktu akan digunakan, encerkan 2,0 mL larutan ini dengan *metanol P* hingga 100 mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Digoksin BPFI*, larutkan dengan sedikit mungkin *etanol P* dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan larutan *etanol encer P* (4 dalam 5) sampai tanda. Encerkan 10,0 mL larutan ini dengan larutan *etanol encer P* (4 dalam 5) hingga 100,0 mL, campur. Pada waktu akan digunakan, encerkan berturut-turut sejumlah alikot dengan *Media disolusi* hingga 50,0 mL untuk memperolah *Larutan baku* setara dengan masing-masing 20%, 40%, 60%, 80% dan 100% digoksin dari jumlah yang tertera pada etiket per 500 mL.

Larutan uji Saring segera sejumlah larutan disolusi menggunakan penyaring membran dengan porositas tidak lebih dari 0,8 µm, buang 10 mL filtrat pertama. Gunakan filtrat selanjutnya sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Masukkan masing-masing secara terpisah ke dalam dua labu bersumbat kaca sejumlah volume sama (1,0 mL) *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Media disolusi* sebagai blangko. Dimulai dari *Larutan baku*, tempatkan semua labu dalam urutan yang sama selama percobaan sedemikian rupa, sehingga waktu yang digunakan dari penambahan pereaksi sampai pembacaan fluoresensi sama untuk tiap labu dalam satu rangkaian. Lakukan penambahan pada saat yang sama ketiga pereaksi berikut, secepatnya, goyang setelah setiap penambahan: 1,0 mL *Larutan asam askorbat-metanol*; 5,0 mL *asam hidroklorida P* dan 1,0 mL *Larutan hidrogen peroksida-metanol*. Tutup labu, ukur fluoresensi setelah 2 jam pada lebih kurang 485 nm dan panjang gelombang eksitasi lebih kurang 372 nm. Untuk uji kestabilan fluorometer, ulangi pengukuran fluoresensi pada satu atau lebih *Larutan baku* yang digunakan. Koreksi pembacaan terhadap blangko dan gambar kurva fluoresensi baku terhadap persentase disolusi. Tetapkan persentase disolusi digoksin dalam *Larutan uji* dari pembacaan kurva baku.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{41}H_{64}O_{14,}$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Persyaratan dipenuhi jika jumlah yang terlarut memenuhi *Tabel Penerimaan* di bawah ini:

Tabel Penerimaan

Tahap l	Jumlah yang diuji	Kriteria keberterimaan
L_1	6	Masing-masing tidak kurang dari *Q* + 5%
L_2	6	Rata-rata dari 12 tablet (L_1 + L_2) sama atau lebih dari *Q*,dan tidak ada tablet yang kurang dari Q – 5%.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Fase gerak, Sistem kromatografi dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Digoksin*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Digoksin BPFI*, larutkan dalam *etanol encer P*, encerkan secara bertahap dengan pelarut sama hingga kadar lebih kurang 40 pg per mL. Sonikasi hingga larut.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg digoksin, masukkan ke dalam labu erlemeyer bersumbat kaca 50 mL. Tambahkan 25,0 mL *etanol encer P* sambil di goyang, sonikasi selama 30 menit, dinginkan. Saring sejumlah larutan ini melalui penyaring membran dengan porositas 0,8 µm, buang 10 mL filtrat pertama.

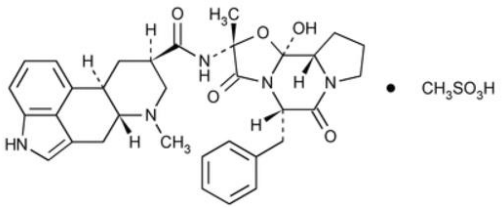
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, digoksin, $C_{41}H_{64}O_{14,}$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Digoksin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak digoksin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIHIDROERGOTAMIN MESILAT
Dihydroergotamin Mesylate



Dihidroergotamin monometanasulfonat [6190-39-2]
$C_{33}H_{37}N_5O_5.CH_4O_3S$ BM 679,79

Dihidroergotamin Mesilat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{33}H_{37}N_5O_5.CH_4O_3S$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih agak kekuningan; atau serbuk hampir putih hingga agak kemerahan; berbau lemah.

Kelarutan Larut dalam etanol; sukar larut dalam air dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Dihidroergotamin Mesilat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100º hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dihidroergotamin Mesilat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) dalam *etanol P* 70% menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dihidroergotamin Mesilat BPFI* dan daya serap masing-masing, dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum, lebih kurang 280 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* dalam uji *Alkaloid sejenis* sesuai dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku*.

Rotasi jenis <1081> Antara -16,7º dan -22,7º, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan dalam campuran pelarut *kloroform P-etanol P-amonium hidroksida P* (10:10:1), hingga kadar 25 mg per 1 mL.

pH <1071> Antara 4,4 dan 5,4; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 1000).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0% lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100º hingga bobot tetap.

Alkaloid sejenis Total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etanol P* (9:1).

Penampak bercak Larutkan 800 mg *p-dimetilaminobenzaldehida P* dalam campuran dingin 80 g *etanol P* dan 20 g *asam sulfat P*.

Pelarut Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (10:10:1).

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar 20 mg per mL.

Larutan baku Timbang sejumlah *Dihidroergotamin Mesilat BPFI*, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar 20 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *Pelarut* hingga kadar 0,40 mg, 0,20 mg, dan 0,10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama 30 menit. Biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara, semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku*. Perkirakan kadar bercak lain dari *Larutan uji*, dengan membandingkan terhadap bercak *Enceran larutan baku*. Bercak yang diperoleh dari larutan 0,40 mg; 0,20 mg, dan 0,10 mg per mL pengenceran setara dengan berturut-turut 2,0%; 1,0% dan 0,5% cemaran.

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

Pengencer 1 Buat larutan 0,1 mL *asam fosfat P* dalam 1000 mL air.

Pengencer 2 Buat campuran *Pengencer 1-asetonitril P* (60:40).

Larutan A Buat campuran air- *air amonia P* 25%-*asam format P* 98% (1000:10:5), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 8,5.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-Larutan A* (80:20), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dihidroergotamin Mesilat BPFI*, larutkan dengan *asetonitril P* dan encerkan dengan *Pengencer 1* secara

kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL. *[Catatan Perbandingan akhir asetonitril P dan Pengencer 1 harus sama dengan perbandingan akhir dalam Larutan uji]*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dengan 20 mL *asetonitril P*, encerkan dengan *Pengencer 1* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	60	40	Kesetimbangan
0-12	60→50	40→50	Gradien linier
12-20	50→15	50→85	Gradien linier
20-25	15	85	Isokratik
24-25	15→60	85→40	Gradien linier
25-31	60	40	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan antara 0,8 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

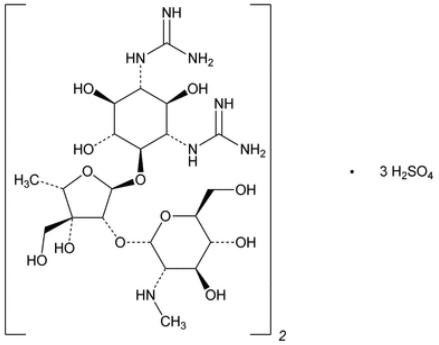
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, dihidroergotamin mesilat, $C_{33}H_{37}N_5O_5.CH_4O_3S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Dihidroergotamin Mesilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

DIHIDROSTREPTOMISIN SULFAT
Dihydrostreptomycin Sulfate



Dihidrostreptomisin sulfat (2:3) (garam) [5490-27-7]
$(C_{21}H_{41}N_7O_{12})_2.3H_2SO_4$ BM 1461,44

Dihidrostreptomisin Sulfat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 650 µg dihidrostreptomisin, $C_{21}H_{41}N_7O_{12}$ per mg. Jika pada etiket dinyatakan sebagai hablur, potensinya setara dengan tidak kurang dari 725 µg dihidrostreptomisin per mg, atau jika pada etiket dinyatakan hanya untuk penggunaan oral, potensinya setara dengan tidak kurang dari 450 µg dihidrostreptomisin per mg.

Pemerian Serbuk hablur atau amorf, putih atau hampir putih. Bentuk amorf bersifat higroskopis.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam metanol.

Baku pembanding *Dihidrostreptomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat sejuk. *Streptomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat sejuk. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Pada larutan 4 mg zat dalam 2 mL air, tambahkan 0,5 mL *asam hidroklorida 1 N*, panaskan dalam tangas air selama 20 menit. Angkat tabung dari tangas, tambahkan 1,0 mL larutan *1-naftol P* dalam *natrium hidroksida 1 N* (1 dalam 200). Panaskan lagi selama 10 menit, dinginkan sebentar dalam tangas es dan tambahkan air hingga 25 mL: terjadi warna merah yang terlihat jelas selama lebih kurang 10 menit.

B. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A, B,* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat; lakukan pengujian bila pada etiket dinyatakan sebagai hablur.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 200 mg per mL; kecuali jika pada etiket dinyatakan untuk penggunaan oral, maka pH adalah antara 3,0 dan 7,0.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat; susut pengeringan tidak lebih dari 14,0%, jika pada etiket dinyatakan untuk penggunaan oral.

Streptomisin Tidak lebih dari 3,0%; tidak lebih dari 1,0% jika pada etiket dinyatakan sebagai hablur; tidak lebih dari 5,0% jika pada etiket dinyatakan hanya untuk penggunaan oral.

Larutan persediaan besi(III) klorida Larutkan 5 g *besi(III) klorida P* dalam 50 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Larutan besi(III) klorida Encerkan 2,5 mL *Larutan persediaan besi(III) klorida* dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga 100 mL. Gunakan larutan ini pada hari pembuatan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Streptomisin Sulfat BPFI,* larutkan dalam air hingga diperoleh larutan persediaan yang mengandung 1,0 mg streptomisin $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$ per mL. Pipet masing-masing 1 mL; 2 mL; 3 mL; 4 mL; dan 5 mL larutan ini ke dalam lima labu tentukur 25-mL, tambahkan berturut-turut 9,0 mL; 8,0 mL; 7,0 mL; 6,0 mL; dan 5,0 mL air ke dalam labu secara berurutan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL.

Prosedur Pada masing-masing labu yang berisi *Larutan baku, Larutan uji*, dan pada labu tentukur 25-mL ke 7 yang berisi 10,0 mL air sebagai blangko, tambahkan 2,0 mL *natrium hidroksida 1 N*, panaskan dalam tangas air selama 10 menit. Dinginkan labu tentukur dalam air es selama 3 menit, dan tambahkan pada masing-masing labu 2,0 mL *asam hidroklorida 1,2 N* dan 5,0 mL larutan *besi(III) klorida P*. Encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 550 nm terhadap larutan blangko. Buat kurva antara serapan dan kadar streptomisin dalam µg per mL dari kelima larutan yang diperoleh dari *Larutan baku*. Dari kurva yang diperoleh, tetapkan kadar streptomisin, *C*, dalam µg per mL *Larutan uji*, Hitung persentase streptomisin dengan rumus:

$$\frac{6250C}{WP}$$

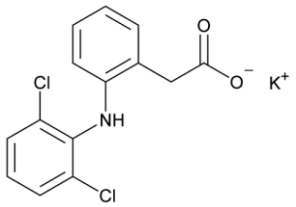
W adalah bobot zat dalam mg dan *P* adalah potensi, dalam µg dihidrostreptomisin per mg zat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera dihidrostreptomisin sulfat steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Dihidrostreptomisin Injeksi.* Jika pada etiket tertera dihidrostreptomisin sulfat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Dihidrostreptomisin Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara turbidimetri seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIKLOFENAK KALIUM
Diclofenac Potassium



Kalium [o-(2,6-dikloroanilino)fenil]asetat [15307-81-0]
$C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ BM 334,24

Diklofenak Kalium mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih, kekuningan; sedikit higroskopik.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam metanol; larut dalam etanol; sukar larut dalam aseton.

Baku pembanding *Diklofenak Kalium BPFI*; keringkan pada suhu 105° dalam hampa udara selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Diklofenak Kalium BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *metanol P* (0,1 mg dalam 1 mL) menunjukkan

maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Diklofenak Kalium BPFI*.

C. Menunjukkan reaksi *Kalium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 1% dalam air.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Cemaran organik Senyawa sejenis A diklofenak tidak lebih dari 0,1%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran air-*metanol P* (30:70).

Dapar fosfat pH 2,5 Buat campuran sejumlah volume sama *asam fosfat 0,01 M* dan *Larutan natrium fosfat monobasa 0,01 M*. Atur pH hingga 2,5 ± 0,2 dengan penambahan salah satu komponen yang sesuai.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar fosfat pH 2,5* (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL. Encerkan larutan dengan *Pengencer* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 1,5 µg per mL.

Larutan resolusi Timbang sejumlah dietil ftalat, *Diklofenak Kalium BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 40 µg per mL, 0,5 mg per mL dan 22,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dietil ftalat, senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak kalium berturut-turut adalah lebih kurang 0,5; 0,7; dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak dietil ftalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)10$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak kalium dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right)\left(\frac{C}{W}\right)10$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain yang diperoleh dari *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, Tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 33,424 mg $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya pada suhu ruang terkendali.

TABLET DIKLOFENAK KALIUM
Diclofenac Potassium Tablets

Tablet Diklofenak Kalium mengandung diklofenak kalium, $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diklofenak Kalium BPFI. Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI [N-(2,6-diklorofenil) indolin-2-on]* ($C_{14}H_9Cl_2NO_4$ BM 278,14); tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

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

B. Menunjukkan reaksi *Kalium* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *cairan usus buatan P* (tanpa enzim)

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang telah disaring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Diklofenak Kalium BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Hitung persentase diklofenak kalium terlarut dengan rumus:

$$900\left(\frac{C_S}{L}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)100$$

C_S adalah kadar *Diklofenak Kalium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah jumlah dalam mg diklofenak kalium yang tertera pada etiket; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 900 adalah volume *Media disolusi* dalam mL; 100 adalah faktor konversi terhadap persen.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan pada suhu 105° ± 2° selama 3 jam.

Kalium Tidak kurang dari 2,40% dan tidak lebih dari 2,94%; tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dihitung terhadap jumlah teoritis kalium.

Baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *kalium klorida P*, masukkan ke dalam krus leburan kuarsa.

Zat uji Timbang saksama sejumlah tidak kurang dari 5 tablet (untuk tablet yang mengandung 50 mg diklofenak kalium), masukkan ke dalam krus leburan kuarsa.

Blangko Buat pengenceran larutan kalsium klorida 10% (1 dalam 50).

Larutan uji Masukkan krus berisi *baku, zat uji* dan *blangko* ke dalam tanur, pijarkan pada suhu 550° selama 8 jam untuk pengabuan. Tambahkan 1,0 mL *asam hidroklorida pekat P* dan 1,0 mL *asam nitrat pekat P* ke dalam masing-masing krus yang telah didinginkan. Panaskan masing-masing krus di atas lempeng pemanas untuk melarutkan residu. Pindahkan isi masing-masing krus secara kuantitatif tanpa disaring ke dalam labu tentukur 100-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet masing-masing 1 mL larutan tersebut masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 2,0 mL larutan cesium klorida 10% ke dalam masing–masing labu tentukur, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Blangko* pada panjang gelombang emisi 766,5 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan nyala api udara-*asetilena P* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191>. Buat kurva serapan *Larutan uji* terhadap kadar kalium. Hitung persentase bobot kalium dalam tiap tablet.

Cemaran organik Senyawa sejenis A diklofenak tidak lebih dari 0,1%; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 2,5, Pengencer, Fase gerak, Larutan uji, Larutan resolusi, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak dalam tablet dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{A}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *A* adalah jumlah dalam mg diklofenak kalium dalam tablet yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Hitung persentase cemaran lain selain dietil ftalat dalam tablet dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{A}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak cemaran lain yang diperoleh dari *Larutan uji.*

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

Pengencer Campuran air-*metanol P* (30:70).

Dapar fosfat pH 2,5 Buat campuran sejumlah volume sama *asam fosfat 0,01 M* dan *natrium fosfat*

monobasa 0,01 M. Atur pH hingga 2,5 ± 0,2 dengan penambahan salah satu komponen yang sesuai.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar fosfat pH 2,5* (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diklofenak Kalium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah dietil ftalat, *Diklofenak Kalium BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *dietil ftalat P*, *Diklofenak Kalium BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* berturut-turut lebih kurang 40 µg per mL; 0,5 mg per mL dan 37,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg Diklofenak Kalium dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 70 mL *Pengencer*, aduk selama 60 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan sentrifus.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* "*end-capped*". Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak dietil ftalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 2,5 dan resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A diklofenak dan Diklofenak Kalium tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

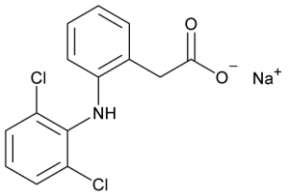
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, diklofenak kalium, $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{VC}{20}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Diklofenak Kalium BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume labu tentukur yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkendali.

DIKLOFENAK NATRIUM
Diclofenac Sodium



Natrium[o-(2,6-dikloroanilino)fenil]asetat [15307-79-6]
$C_{14}H_{10}Cl_2NnaO_2$ BM 318,13

Diklofenak Natrium mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{10}Cl_2NnaO_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga hampir putih; higroskopik. Melebur pada suhu 284°.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Diklofenak Natrium BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa sejenis A Diklofenak BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Diklofenak Natrium BPFI*.

B. Waktu retensi puncak diklofenak pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan resolusi* yang diperoleh pada *Cemaran organik.*

C. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Warna larutan Larutan zat dalam *metanol P* (1 dalam 20): tidak berwarna hingga kuning pucat. Serapan larutan pada panjang gelombang 440 nm tidak lebih dari 0,050. Gunakan metanol sebagai blangko.

Kejernihan larutan Larutan yang dibuat seperti tertera pada *Warna larutan* tidak berbeda nyata kejernihannya jika dibandingkan dengan sejumlah metanol yang diperlakukan sama.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° - 110° selama 3 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj; buat *Larutan uji* menggunakan gelas piala borosilikat 100 mL atau krus kuarsa. Jika setelah pemijaran pada suhu 500°-600° residu tidak putih sempurna, tambahkan *hidrogen peroksida P* secukupnya untuk melarutkan, panaskan perlahan hingga kering dan pijarkan selama 1 jam. Ulangi perlakuan dengan *hidrogen peroksida P* dan pijarkan hingga residu putih sempurna. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* dimulai dari "Dinginkan, tambahkan 4 mL *asam hidroklorida 6 N*".

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 2,5 Buat campuran sejumlah volume sama *asam fosfat 0,01 M* dan *natrium fosfat monobasa 0,01 M*. Jika perlu atur hingga pH 2,5 ± 0,2 dengan penambahan komponen yang sesuai.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar fosfat pH 2,5* (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Menaikkan jumlah dapar akan meningkatkan resolusi].*

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air (70:30).

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Pengencer* yang mengandung 20 µg *dietil ftalat P*, 7,5 µg *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dan 0,75 mg *Diklofenak Natrium BPFI* per mL.

Larutan baku Buat larutan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,75 mg per mL. Ukur saksama sejumlah volume larutan, encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar 1,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 75 mg diklofenak natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L7* "*end-capped*". Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dietil ftalat, senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak natrium masing-masing adalah lebih kurang 0,5, 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak dietil ftalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 2,2 dan antara puncak senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak natrium tidak kurang dari 6,5; Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama setelah periode 2,5 kali waktu retensi diklofenak natrium. Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)10$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; W* adalah bobot dalam mg, diklofenak natrium dalam *Larutan uji* yang digunakan.

Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right)\left(\frac{C}{W}\right)10$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dalam *Larutan uji.*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, larutkan dalam 25 mL *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, Tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 31,81 mg $C_{14}H_{10}Cl_2NnaO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

TABLET LEPAS TUNDA DIKLOFENAK NATRIUM
Diclofenac Sodium Delayed-Release Tablets

Tablet Lepas Tunda Diklofenak Natrium mengandung diklofenak natrium, $C_{14}H_{10}Cl_2NnaO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diklofenak Natrium BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI [N-(2,6-diklorofenil)indolin-2-on]* ($C_{14}H_9Cl_2NO_4$ BM 278,14), tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak diklofenak natrium pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

B. Residu yang diperoleh dari pemijaran menunjukkan reaksi nyala *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Pelepasan obat <961> *Metode B*

TAHAP ASAM

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N.*

Alat tipe 2 (dayung terbuat dari atau dilapisi politef): 50 rpm.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 68 mg *Diklofenak Natrium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL kedua, encerkan dengan campuran *asam hidroklorida 0,1 N-natrium hidroklorida 5 N* (900:20) sampai tanda. Larutan baku ini mengandung *Diklofenak Natrium BPFI* lebih kurang 13,6 µg per mL.

Prosedur Setelah 2 jam, angkat tiap tablet (atau bagian terbesar tablet jika tablet tidak utuh lagi) dari masing-masing wadahnya. Terhadap tablet tersebut lakukan uji seperti tertera pada tahap dapar. Tambahkan 20,0 mL *natrium hidroksida 5 N* pada *asam hidroklorida 0,1 N* yang tersisa dalam tiap wadah, aduk selama 5 menit. Tentukan jumlah $C_{14}H_{10}Cl_2NnaO_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

TAHAP DAPAR

Dapar fosfat pH 6,8 Larutkan 76 g *natrium fosfat tribasa P* dalam air hingga diperoleh larutan 1000 mL. Campur 250 mL larutan ini dengan 750 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, jika perlu atur hingga pH 6,8 ± 0,05 dengan penambahan *asam hidroklorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N.*

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 6,8.*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 68 mg *Diklofenak Natrium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 2,0 mL larutan ini kedalam labu tentukur 100-mL kedua, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan baku ini mengandung *Diklofenak Natrium BPFI* lebih kurang 0,02 mg per mL.

Prosedur Setelah 45 menit, lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{10}Cl_2NnaO_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan bandingkan dengan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{14}H_{10}Cl_2NnaO_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Senyawa sejenis A diklofenak tidak lebih dari 0,5%, masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 2,5, Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Buat larutan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,8 mg per mL. Pipet sejumlah volume larutan ini, encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama setelah 40 menit. Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak dalam tablet dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{A}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; A* adalah bobot dalam mg diklofenak natrium dalam tablet yang digunakan untuk pengujian seperti tertera pada *Penetapan kadar*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.* Hitung persentase masing-masing cemaran lain selain dietil ftalat dalam tablet dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{A}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji.*

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

Dapar fosfat pH 2,5 Campur sejumlah volume sama *asam fosfat 0,01 M* dan *natrium fosfat monobasa 0,01 M*. Atur pH hingga 2,5 ± 0,2 dengan penambahan salah satu komponen yang sesuai.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar fosfat pH 2,5* (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Menaikkan jumlah dapar akan meningkatkan resolusi].*

Pengencer Campuran *metanol P*-air (70:30).

Larutan baku Buat larutan *Diklofenak Natrium BPFI* dalam *Pengencer* dengan kadar lebih kurang 0,75 mg per mL.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Pengencer* yang mengandung 20 µg *dietil ftalat P*, 7,5 µg *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dan 0,75 mg *Diklofenak Natrium BPFI* per mL.

Larutan uji Masukkan 20 tablet ke dalam labu tentukur dengan kapasitas yang bila diisi sampai tanda dapat diperoleh larutan dengan kadar diklofenak natrium 0,75 mg per mL. Tambahkan *Pengencer* sampai lebih kurang 70% kapasitas labu, kocok secara mekanik tidak kurang dari 30 menit untuk menghancurkan tablet. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* "*end-capped*". Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dietil ftalat, senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak natrium masing-masing lebih kurang 0,5, 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak dietil ftalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 2,2 dan antara puncak senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak natrium tidak kurang dari 6,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

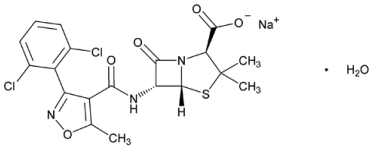
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, diklofenak natrium, $C_{14}H_{10}Cl_2NnaO_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{VC}{20}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Diklofenak Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume dalam mL, labu yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DIKLOKSASILIN NATRIUM
Dicloxacillin Sodium



Natrium (2S,5R,6R)-6[3-(2,6 diklorofenil)-5-metil-4-isoksasolkarboksamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3,2,0]heptan-2-karboksilat Monohidrat [13412-64-1]
$C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S.H_2O$ BM 510,32
Anhidrat [343-55-5] BM 492,30

Dikloksasilin Natrium mengandung setara dengan tidak kurang dari 850 µg Dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$ per mg.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Dikloksasilin Natrium BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Bersifat higroskopik.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dikloksasilin Natrium BPFI.*

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

C. Pijarkan lebih kurang 100 mg zat, larutan 1 bagian sisa pemijaran dalam 20 bagian *asam asetat P*: menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 5,0%.

Dimetilanilin Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Uji Batas Dimetilanilin* <362>.

Cemaran organik Persentase masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 5,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Pengencer, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dikloksasilin Natrium BPFI*, larutkan dalam

Pengencer, sonikasi hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL. Simpan pada suhu 4°.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer*, sonikasi hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Simpan pada suhu 4°.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Dikloksasilin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Dikloksasilin Natrium BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* dan tambahkan sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem persediaan* secara kuantitatif hingga kadar *Dikloksasilin Natrium BPFI* lebih kurang 1 mg per mL dan kadar *Senyawa Sejenis D Dikloksasilin BPFI* lebih kurang 0,01 mg per mL. Simpan pada suhu 4°.

Sistem Kromatografi Kromatograf diprogram sebagai berikut.

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	70	30
10	70	30
30	50	50
35	35	65
45	25	75

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis D dikloksasilin dan dikloksasilin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,8 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak kurang dari 2,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{F_1}{F_2}\right)100P$$

r_i adalah respons masing-masing puncak dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Dikloksasilin Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar dikloksasilin natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; F_1 adalah faktor konversi 0,001 mg/µg; F_2 adalah faktor respon relatif seperti tertera pada *Tabel*; *P* adalah potensi dikloksasilin dalam *Dikloksasilin Natrium BPFI* dalam µg per mg.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif
Senyawa sejenis A amoksisilin	0,07	0,20
Asam penisiloat dikloksasilin	0,23 0,25	1,0
Analog glisin dikloksasilin	0,38	1,0
Asam penisiloat N-asetil dikloksasilin	0,43	1,0
Asam peniloat dikloksasilin	0,61 0,69	0,75
Senyawa sejenis D dikloksasilin	0,90	1,4
Dikloksasilin	1,0	-
Dikloksasilin penisilamid	1,3	1,0

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

Larutan A Larutkan 1,18 g *natrium heksan sulfonat monohidrat P* dan 0,8 mL *amonium hidroksida P* dalam air hingga 1 L, atur pH hingga 2,9 - 3,1 menggunakan *asam fosfat P*.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (50:50).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dikloksasilin Natrium BPFI*, larutkan dalam *Pengencer*, sonikasi hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Simpan pada suhu 4°.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dalam *Pengencer*, sonikasi hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Simpan pada suhu 4°.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Dikloksasilin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Dikloksasilin Natrium BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* dan tambahkan sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem persediaan* secara kuantitatif hingga kadar *Dikloksasilin Natrium BPFI* lebih kurang 1 mg per mL dan kadar *Senyawa Sejenis D Dikloksasilin BPFI* lebih kurang 0,01 mg per mL. Simpan pada suhu 4°.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu

autosampler pada 4° dan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut.

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	45	55
2	45	55
2,5	35	65
5	35	65

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara dikloksasilin dan senyawa sejenis D dikloksasilin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak kurang dari 0,8-1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%. Waktu retensi relatif dikloksasilin dan senyawa sejenis D dikloksasilin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,1.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg dikloksasilin, $C_{19}H_{17}C_{l2}N_3O_5S$ dalam tiap mg dikloksasilin natrium, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)P$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Dikloksasilin Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar dikloksasilin natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi dikloksasilin dalam *Dikloksasilin Natrium BPFI* dalam µg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL DIKLOKSASILIN NATRIUM
Dicloxacillin Sodium Capsules

Kapsul Dikloksasilin Natrium mengandung dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% seperti tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dikloksasilin Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin dan terlindung dari cahaya.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Dikloksasilin Natrium BPFI* dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

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

Larutan pengencer, *Fase gerak*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dikloksasilin Natrium.*

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 200 mg dikloksasilin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Larutan pengencer* sampai tanda, aduk selama 10 menit dengan pengaduk magnetik. Saring dan buang 5 mL filtrat pertama, tampung lebih kurang 25 mL. Gunakan beningan ini sebagai *Larutan uji [Catatan Gunakan Larutan uji segera atau simpan dilemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama]*

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dikloksasilin Natrium.* Hitung jumlah dikloksasilin, $C_{19}H_{17}C_{l2}N_3O_5S$ dalam mg dari isi kapsul yang digunakan, dengan rumus:

$$0{,}2CE\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Dikloksasilin Natrium* dalam mg per mL *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan dikloksasilin dalam µg per mg *Dikloksasilin Natrium BPFI;* r_U dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dikloksasilin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DIKLOKSASILIN NATRIUM UNTUK SUSPENSI ORAL
Dicloxacillin Sodium for Oral Suspension

Dikloksasilin Natrium untuk Suspensi Oral adalah campuran kering dikloksasilin natrium dengan satu atau lebih dapar, pewarna, pengaroma dan pengawet yang sesuai. Mengandung dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dikloksasilin Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

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

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi yang dibuat dengan cara seperti tertera pada etiket.

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

Keseragaman sediaan <911> Untuk zat padat yang dikemas dalam wadah dosis tunggal: Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Pengencer, *Fase gerak*, *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dikloksasilin Natrium*.

Larutan dapar Gunakan *Dapar nomor 1* seperti tertera pada *Dapar fosfat* dan *Larutan lain* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Dikloksasilin Natrium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 20,0 mL *dimetilformamida P*, 5,0 mL *etanol P* dan 20 mL *Larutan dapar* dan aduk selama 5 menit dengan pengaduk magnetik, encerkan dengan *Larutan dapar* sampai tanda. *[Catatan Larutan ini segera digunakan atau disimpan dalam lemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama]*.

Larutan uji Konstitusikan Dikloksasilin Natrium untuk Suspensi Oral seperti tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume suspensi yang dibuat segar bebas gelembung udara, setara dengan lebih kurang 125 mg dikloksasilin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 20,0 mL *dimetilformamida P*, 5,0 mL *etanol P*, aduk selama 15 menit, tambahkan 50,0 mL *Larutan dapar*, aduk selama 15 menit. Sentrifus selama 15 menit, saring lebih kurang 30 mL beningan, buang 5 mL filtrat pertama *[Catatan Larutan ini segera digunakan atau simpan di lemari pendingin dan gunakan pada hari yang sama]*.

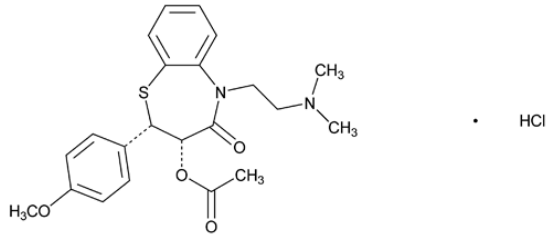
Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Dikloksasilin Natrium*. Hitung jumlah dalam mg, dikloksasilin, $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$ dalam suspensi yang digunakan, dengan rumus:

$$(125+V)\left(\frac{CE}{1000V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Dikloksasilin Natrium BPFI*, dalam mg per mL *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan dikloksasilin dalam µg per mg *Dikloksasilin Natrium BPFI; V* adalah volume suspensi yang digunakan dalam mL; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DILTIAZEM HIDROKLORIDA
Diltiazem Hydrochloride



(+)-5[2-(Dimetilamino)etil]-cis-2,3-dihidro-3-hidroksi-2-(p-metoksifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on asetat (ester) mono hidroklorida [33286-22-5]

$C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ BM 450,98

Diltiazem Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur kecil putih; tidak berbau; melebur pada suhu 210° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform, dalam metanol, dalam asam format dan dalam air; agak sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Diltiazem Hidroklorida BPFI*; Lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Diltiazem Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Memberikan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1091> Antara +110° dan +116°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan zat dalam air (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Desasetil diltiazem tidak lebih dari 0,5%, cemaran total termasuk desasetil diltiazem hidroklorida tidak lebih dari 1,0% dan tidak boleh ada satu puncak pun lebih besar dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, *Fase gerak*, *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Gunakan *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Simpangan baku relatif respons puncak pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Waktu retensi relatif desasetil diltiazem dan diltiazem berturut-turut adalah 0,65 dan 1,0. Hitung persentase desasetil diltiazem hidroklorida zat yang digunakan dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL larutan baku; *W* adalah bobot dalam mg diltiazem hidroklorida yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak desasetil diltiazem hidroklorida yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase berturut-turut puncak lain selain puncak utama dan puncak desasetil diltiazem hidroklorida dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons masing-masing puncak lain selain puncak utama.

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

Dapar Larutkan 1,16 g *asam d-10-kamfersulfonat P* dalam 1000 mL *natrium asetat 0,1 M*, atur pH hingga 6,2 dengan *natrium hidroksida 0,1 N*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (50:25:25), saring dan awudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diltiazem Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 120 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam *metanol P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dan *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing 0,012 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif desasetil diltiazem dan diltiazem berturut turut lebih kurang 0,65 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak desasetil diltiazem dan diltiazem tidak kurang dari 3 dan jumlah lempeng teoritis puncak diltiazem tidak kurang dari 1200. Lakukan kromatogafi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respon puncak seperti tertera pada *Prosedur*, simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI DILTIAZEM
Diltiazem Injection

Injeksi Diltiazem mengandung diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diltiazem Hidroklorida BPFI*; Lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

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

pH <1071> Antara 3,7 dan 4,2.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,4 unit Endotoksin FI per mg diltiazem hidroklorida.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Timbang saksama *asam heptan sulfonat P,* larutkan, dan encerkan dengan campuran *asetonitril P-metanol P-amonium asetat P* 0,46% (35:5:60), hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diltiazem Hidroklorida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara 50 mg diltiazem hidroklorida ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *arutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar diltiazem hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari Kaca Tipe I. Dalam lemari pendingin pada suhu antara 2° dan 8°. Jangan sampai beku.

Penandaan Pada etiket tertera untuk injeksi bolus intravena langsung dan infus intravena berlanjut, buang bagian yang tidak digunakan.

KAPSUL LEPAS LAMBAT DILTIAZEM HIDROKLORIDA
Diltiazem Hydrochloride Extended-Release Capsules

Kapsul lepas lambat Diltiazem Hidroklorida mengandung diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diltiazem Hidroklorida BPFI*; Lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI;*.

Identifikasi

A. Spektrum UV puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

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

Disolusi <1231>
Untuk sediaan dengan dosis setiap 12 jam

UJI 1 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 1].*

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 3 jam, 9 jam, dan 12 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet alikot, saring, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
3	10 – 25
9	45 – 85
12	Tidak kurang dari 70

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

UJI 4 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 4].*

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 4 jam, 8 jam, 12 jam, dan 24 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet alikot, saring. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
4	10 – 25
8	35 – 60
12	55 – 80
24	Tidak kurang dari 80

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

UJI 5 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 5].*

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat 0,05 M*, pH 7.2

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1 jam, 3 jam, dan 8 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet alikot, saring. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 3*.

Tabel 3

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	Tidak lebih dari 15
3	45 – 70
8	Tidak kurang dari 80

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

UJI 10 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 10].*

Media disolusi: 900 mL. Dapar (larutkan lebih kurang 7,1 g *dinatrium fosfat anhidrat P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 6,5 dengan penambahan *asam fosfat P*).

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 1 jam, 6 jam, 9 jam, dan 24 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*

Larutan uji Pipet alikot, saring. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 4*.

Tabel 4

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	Tidak lebih dari 10
6	10 – 30
9	34 – 60

24	Tidak kurang dari 80

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

Untuk produk dengan dosis setiap 24 jam

UJI 2 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 2].*

Media: 900 mL air.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 1 jam, 4 jam, 10 jam, dan 15 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet alikot, saring. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 5*.

Tabel 5

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	5 – 20
4	30 – 50
10	70 – 90
15	Tidak kurang dari 80

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

UJI 3 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 3].*

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 6 jam, 12 jam, 18 jam, 24 jam, dan 30 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet alikot, saring. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 6*.

Tabel 6

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
6	20 – 45
12	25 – 50
18	35 – 70
24	Tidak kurang dari 70
30	Tidak kurang dari 85

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

UJI 6 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 6].*

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 2 jam, 4 jam, 8 jam, 12 jam, dan 16 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet alikot, saring. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 7*.

Tabel 7

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
2	Tidak lebih dari 25
4	25 – 50
8	60 – 85
12	Tidak kurang dari 70
16	Tidak kurang dari 80

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

UJI 7 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 7].*

Larutan A Pipet lebih kurang 115 mL *asam asetat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-L, larutkan, dan encerkan dengan air sampai tanda dan campur.

Larutan B Timbang lebih kurang 165.4 g *natrium asetat anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-L, larutkan, dan encerkan dengan air sampai tanda dan campur.

Dapar Campuran *Larutan A-Larutan B* (4410:1590). Atur pH hingga 4,2±0,05 dengan penambahan *Larutan A* atau *Larutan B*.

Media disolusi: 900 mL *Dapar*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 1 jam, 4 jam, 10 jam, dan 15 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet alikot, saring. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 8*.

Tabel 8

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	Tidak lebih dari 10
4	15 – 35
10	65 – 85
15	Tidak kurang dari 80

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

UJI 8 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 8].*

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 1 jam, 4 jam, 10 jam, dan 15 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet alikot, saring. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 9.*

Tabel 9

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	5 – 20
4	30 – 50
10	60 – 90
15	Tidak kurang dari 80

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

UJI 9 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 9][Catatan Lakukan pengujian secara terpisah, masing-masing dalam media yang berbeda].*

Media disolusi 1: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Media disolusi 2: 900 mL *cairan usus buatan LP* (dibuat tanpa enzim dan atur pH hingga 7,5±0,1).

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu disolusi untuk media 1: 2 jam.

Waktu disolusi untuk media 2: 2 jam, 12 jam, 18 jam, dan 24 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet alikot, saring. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 10.*

Tabel 10

Waktu (jam)	Jumlah terlarut, medium 1 (%)	Jumlah terlarut, medium 2 (%)
2	0 – 5	20 – 45
12	-	35 – 55
18	-	Tidak kurang dari 60
24	-	Tidak kurang dari 80

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

UJI 11 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 11].*

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N.*

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 1 jam, 6 jam, 12 jam, dan 18 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet alikot, saring. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 11*.

Tabel 11

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	Tidak lebih dari 10
6	30 – 40

12	36 – 58
18	Tidak kurang dari 85

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

UJI 12 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 12].* Lakukan penetapan seperti tertera dalam *Prosedur* pada *Sediaan lepas tunda Alat 1* dan *Alat 2*

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 2 jam, 8 jam, 14 jam, dan 24 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet alikot, saring. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 12.*

Tabel 12

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
2	Tidak lebih dari 20
8	30 – 55
14	Tidak kurang dari 65
24	Tidak kurang dari 80

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

UJI 13 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 13].* Lakukan penetapan seperti tertera dalam *Prosedur* pada *Sediaan lepas tunda Alat 1* dan *Alat 2*.

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 2 jam, 8 jam, 14 jam, dan 24 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet alikot, saring. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 13.*

Tabel 13

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
2	Tidak lebih dari 20
8	30 – 55
14	60 – 80
24	Tidak kurang dari 80

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

UJI 14 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 14].* Lakukan penetapan seperti tertera dalam *Prosedur* pada *Sediaan lepas tunda Alat 1* dan *Alat 2*.

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N.*

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 6 jam, 12 jam, 18 jam, 24 jam dan 30 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet alikot, saring. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 14.*

Tabel 14

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
6	20 – 45
12	25 – 50
18	35 – 70
24	Tidak kurang dari 70
30	Tidak kurang dari 80

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

UJI 15 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 15].* Lakukan penetapan seperti tertera dalam *Prosedur* pada *Sediaan lepas tunda Alat 1* dan *Alat 2*.

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat 0,05 M*, pH 7,5.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 2 jam, 4 jam, 8 jam, 12 jam, dan 16 jam.

Larutan baku Buat larutan *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi*.

Larutan uji Pipet alikot, saring. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan baku*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada

Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 15.*

Tabel 15

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
2	Tidak lebih dari 25
4	20 – 40
8	60 – 85
12	Tidak kurang dari 70
16	Tidak kurang dari 80

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

UJI 16 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 16].*

Media, Alat tipe 2, Waktu, Larutan baku, dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Uji 3.*

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm.

Toleransi Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut tertera pada *Tabel 16.*

Tabel 16

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
6	20 – 45
12	30 – 55
18	40 – 75
24	Tidak kurang dari 70
30	Tidak kurang dari 80

Persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi.*

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *desasetil diltiazem hidroklorida BPFI* dan *diltiazem hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing 2,5 µg per mL.

Larutan uji Keluarkan isi tidak kurang dari 20 kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahakan *Pengencer* 80% dari volume labu, kocok secara mekanik selama 30 menit dan sonikasi selama 60 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus, gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*: resolusi, *R*, antara desasetil diltiazem dan diltiazem tidak kurang dari 2,0. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase desasetil diltiazem hidroklorida dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak desasetil diltiazem hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung Persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_s adalah respons puncak utama *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*

Nama	**Waktu retensi relatif**	**Batas (%)**
Senyawa sejenis H diltiazem	0,44	-
Senyawa sejenis G diltiazem	0,52	-
Senyawa sejenis C diltiazem	0,58	-
Senyawa sejenis D diltiazem	0,61	-
Senyawa sejenis E diltiazem	0,66	-
Desasetil diltiazem	0,75	1,5
Senyawa sejenis A diltiazem	0,83	-
Senyawa sejenis B diltiazem	0,89	-
Diltiazem	1,0	-
Cemaran lain	-	0,2
Total cemaran	-	2,0

Abaikan cemaran di bawah 0,05%.

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

Larutan A Larutan *amonium bikarbonat P* 0,79 g per L dalam air, atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *amonia encer LP* atau *asam asetat encer LP*.

Larutan B Asetonitril.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (40:60).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *diltiazem hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar 0,05 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul, campur, bersihkan cangkang kapsul, dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer* 80% volume labu, kocok secara mekanik selama 30 menit dan sonikasi selama 60 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus, gunakan beningan. Kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per mL diltiazem hidroklorida.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,05 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm. Untuk *Identifikasi A* gunakan detector "*diode array*" pada panjang gelombang antara 190 dan 400 nm. Kolom 2,1 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,7 µm. Laju alir lebih kurang 0,3 mL per menit. Kromatografi diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	95	5
2,0	95	5
5,0	60	40
13,0	60	40
16,0	30	70
20,0	30	70
20,1	95	5
25,0	95	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif diltiazem pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan uji disolusi yang digunakan

TABLET DILTIAZEM HIDROKLORIDA
Diltiazem Hydrochloride Tablets

Tablet Diltiazem Hidroklorida mengandung diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diltiazem Hidroklorida BPFI*; Lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi

A. Serbukkan 1 tablet, masukkan ke dalam tabung reaksi bertutup ulir 15 mL, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, kocok dan saring. Tambahkan 2 mL *Larutan indikator* pada 2 mL filtrat dan kocok. *Larutan indikator* dibuat dengan memasukkan 17,4 g *amonium tiosianat P* dan 2,8 g *kobalt(II) klorida P* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 50 mL air, sonikasikan selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Tambahkan 5 mL *kloroform P*; terjadi warna biru pada lapisan kloroform.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2 : 75 rpm

Waktu: 30 menit dan 3 jam.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{25}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 237 nm.

Toleransi Gunakan kriteria keberterimaan untuk waktu disolusi 30 menit: Pada S_1 tidak satu unit pun yang lebih besar dari Q; pada S_2 harga rata-rata adalah sama atau lebih kecil dari Q dan tidak satu unit pun lebih besar dari Q + 10%; pada S_3 harga rata-rata adalah sama atau lebih kecil dari Q dan tidak lebih dari 2 unit yang lebih besar dari Q + 10% dan tidak satu unit pun yang lebih besar dari Q + 25%. Gunakan kriteria dalam *Tabel penerimaan* pada *Uji Disolusi* <1231> untuk waktu disolusi 3 jam. Dalam waktu 30 menit harus larut tidak lebih dari 60% (Q) dan dalam waktu 3 jam harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Larutan A Buat larutan *asam d-10-kamforsulfonat P* dalam *natrium asetat 0,01 M* hingga kadar 1,16 mg per mL, atur pH hingga 6,2 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-metanol P-Larutan A* (1:1:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diltiazem Hidroklorida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 mg diltiazem hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan 200 mL *metanol P*, sonikasi selama 1 jam, dinginkan, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus 25 mL cairan pada 3500 rpm selama 15 menit dan gunakan beningan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dan *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 12 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara desasetil diltiazem dan diltiazem tidak kurang dari 3 dan efisiensi kolom tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

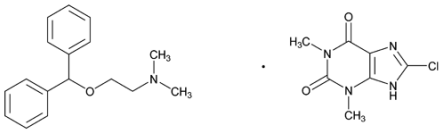
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar *Diltiazem Hidroklorida* dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DIMENHIDRINAT
Difenhidramin Teoklat
Dimenhydrinate



8-Kloroteofilina, senyawa dengan 2-(difenilmetoksi)-N,N-dimetiletilamina (1:1) [523-87-5]
$C_{17}H_{21}NO.C_7H_7ClN_4O_2$ BM 469,96

Dimenhidrinat mengandung tidak kurang dari 53,0% dan tidak lebih dari 55,5% difenhidramin, $C_{17}H_{21}NO$, dan tidak kurang dari 44,0% dan tidak lebih dari 47,0% 8-kloroteofilin $C_7H_7ClN_4O_2$, masing-masing dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Dimenhidrinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Dimenhidrinat BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 24 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

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

Larutan A Larutkan 10 g *trietilamin P* dalam air hingga 1 L (setara dengan 13,8 mL per L), atur pH hingga 2,5 dengan *asam fosfat P*.

Larutan B Asetonitril P.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (18:82).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Difenhidramin hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,28 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Difenhidramin hidroklorida BPFI*, *Senyawa Sejenis A Difenhidramin BPFI*, *Teofilin BPFI*, dan *Sejenis E Difenhidramin BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar berturut turut lebih kurang 0,114 mg; 0,1 mg; 0,1 mg; 0,1 mg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah volume *Larutan baku*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *Difenhidramin hidroklorida BPFI* lebih kurang 0,57 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi "*end-capped*" *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom 30°. Laju alir seperti tertera pada *Tabel*. Kromatograf diprogram sebagai berikut.

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Laju alir (mL/menit)
0	82	18	1,2
2	82	18	1,2
15	50	50	1,2
20	20	80	2,0
32	20	80	2,0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A dikloksasilin dan difenhidramin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *signal-to-noise* dari puncak difenhidramin tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{255{,}36}{291{,}82}\right)100$$

r_i adalah respons masing-masing puncak dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak difenhidramin dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Difenhidramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar dimenhidrinat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; 255,36 dan 291,82 berturut-turut adalah bobot molekul difenhidramin dan difenhidramin hidroklorida. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas, tidak lebih dari (%)
Teofilin	0,3	0,2
8-kloroteofilin	0,47	-
Senyawa sejenis E dimenhidrinat	0,7	0,15
Senyawa sejenis A difenhidramin	0,95	0,2
Difenhidramin	1,0	-
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar difenhidramin Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, larutkan dalam 75 mL *asam asetat glasial P* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,05 N LV* secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,05 N
setara dengan 12,77 mg $C_{17}H_{21}NO$

Penetapan kadar 8-kloroteofilin Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 50 mL air, 3 mL *amonium hidroksida 6 N*, dan 6 mL larutan *amonium nitrat P* 100 mg per mL, hangatkan di atas tangas uap selama 5 menit. Tambahkan 25,0 mL *perak nitrat 0,1 N LV*, campur dan hangatkan di atas tangas uap selama 15 menit, sambil sering dikocok. Dinginkan, encerkan dengan air secukupnya sampai tanda, campur dan biarkan mengendap. Saring melalui kertas saring kering, buang 20 mL filtrat pertama. Pipet 100 mL filtrat ke dalam labu 250 mL, asamkan dengan *asam nitrat P*, tambahkan 3 mL berlebih. Tambahkan 2 mL larutan *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N

setara dengan 21,46 mg $C_7H_7ClN_4O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET DIMENHIDRINAT
Tablet Difenhidramin Teoklat
Dimenhydrinate Tablets

Tablet Dimenhidrinat mengandung dimenhidrinat, $C_{17}H_{21}NO.C_7H_7ClN_4O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dimenhidrinat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Waktu retensi relatif puncak 8-kloroteofilin dan difenhidramin pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1221>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{21}NO.C_7H_7ClN_4O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Dimenhidrinat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{17}H_{21}NO.C_7H_7ClN_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonium bikarbonat, *Larutan baku internal*, *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur penetapan keseragaman kandungan Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan lebih kurang 5 mL *Larutan amonium bikarbonat*, kocok hati-hati sampai terdispersi, bila perlu sonikasi. Tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal*, kocok secara mekanik selama 30 menit, dan sentrifus. Pada 1,0 mL beningan, tambahkan lebih kurang 9 mL *Pengencer*. Lanjutkan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*.

Kandungan 8-kloroteofilin Jumlah 8-kloroteofilin antara 43,4% dan 47,9% dari jumlah dimenhidrinat yang diperoleh pada *Penetapan kadar*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonium bikarbonat, *Pengencer*, *Larutan A*, *Larutan B*, *Fase gerak*, *Larutan baku internal*, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, 8-kloroteofilin, $C_7H_7ClN_4O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{214{,}61}{469{,}97}\right)W\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

W adalah bobot dalam mg *Dimenhidrinat BPFI* dalam *Larutan baku*; *214,61* dan *469,97* berturut-turut adalah bobot molekul 8-kloroteofilin dan dimenhidrinat; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak 8-kloroteofilin terhadap baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*

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

Larutan amonium bikarbonat Larutkan 4 g *amonium bikarbonat P* dalam 250 mL air.

Pengencer Larutkan 4 g *amonium bikarbonat P* dalam 200 mL air, tambahkan 50 mL *metanol P*.

Larutan A Larutkan 0,8 g *amonium bikarbonat P* dalam 800 mL air, tambahkan 200 mL *metanol P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Larutkan 0,8 g *amonium bikarbonat P* dalam 150 mL air, tambahkan 850 mL *metanol P*, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku internal Buat larutan 2-hidroksibenzil alkohol 2,0 mg per mL dalam *metanol P*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Dimenhidrinat BPFI*, tambahkan lebih kurang 5,0 mL *Larutan amonium bikarbonat* dan 20,0 mL *Larutan baku internal*. Pipet 1 mL larutan ini, ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Masukkan 5 tablet ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 25,0 mL *Larutan amonium bikarbonat*, dan kocok perlahan sampai terdispersi, jika perlu sonikasi. Tambahkan 100,0 mL *Larutan baku internal*, kocok kuat selama 30 menit dan sentrifus. Pipet 1 mL beningan, ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan *Pengencer* sampai tanda.

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

dilengkapi dengan detektor 229 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram seperti berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)	Eluasi
0	100	0	Kesetimbangan
0 – 7,0	100	0	Isokratik
7,0 – 7,1	100→0	0→100	Gradien linier
7,1 – 15	0	100	Isokratik
15 – 15,1	0→100	100→0	Gradien linier
15,1 – 22,0	100	0	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif 8-kloroteofilin, baku internal dan difenhidramin berturut-turut lebih kurang 0,3; 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak 8-kloroteofilin dan puncak baku internal tidak kurang dari 4,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

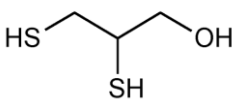
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama.
Hitung jumlah dalam mg, dimenhidrinat, $C_{17}H_{21}NO.C_7H_7ClN_4O_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$W\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

W adalah bobot *Dimenhidrinat BPFI* dalam mg, *Larutan baku;* R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak difenhidramin terhadap baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DIMERKAPROL
Dimercaprol



2,3-Dimerkapto-1-propanol [59-52-9]
$C_3H_8OS_2$ BM 124,23

Dimerkaprol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_3H_8OS_2$, dan tidak lebih dari 1,5% 1,2,3-trimerkaptopropana, $C_3H_8S_3$.

Pemerian Cairan tidak berwarna, atau praktis tidak berwarna; bau tidak enak seperti merkaptan.

Kelarutan Larut dalam air dalam etanol, dalam benzil benzoat dan dalam metanol.

Bobot jenis <981> Antara 1,242 dan 1,244.

Jarak destilasi <1011> *Metode I* Antara 66º dan 68º pada tekanan 0,2 mmHg.

Indeks bias <1001> Antara 1,567 dan 1,573.

1,2,3-trimerkaptopropana dan cemaran organik Tidak lebih dari 1,5%.

Penjerap Gunakan *asam silikat P* 100 mesh yang sesuai untuk kromatografi.

Dapar baku Buat 100 mL *dapar fosfat pH 6,0* seperti yang tertera pada *Penetapan pH* <1071> tambahkan 100 mg *natrium bisulfit P* dan larutkan.

Pelarut heksan terbilas asam Pada 100 mL *heksan P* di dalam corong pisah tambahkan 10 mL *asam sulfat P*, kocok selama tidak kurang dari 12 jam. Biarkan lapisan memisah. Masukkan lapisan heksan ke dalam labu destilasi, destilasi perlahan-lahan. Tampung destilat yang terdestilasi pada suhu antara 35º dan 50º. Gunakan destilat segar.

Diisopropil eter Masukkan 100 mL *diisopropil eter P* dalam labu destilasi, destilasi. Tampung destilat yang terdestilasi pada suhu antara 68º dan 69º. Gunakan destilat segar. *[Perhatian Jangan menguapkan sampai hampir kering, karena diisopropil eter dapat membentuk peroksida yang mudah meledak.]*

Fase gerak Campur 50 mL *diisopropil eter P* dengan 50 mL *Pelarut heksan terbilas asam.*

Tabung Kromatografi Tabung kromatografi ukuran 600 mm × 13 mm, bersumbat wol kaca pada ujung bawahnya.

Kolom kromatografi Campur 20 g *Penjerap* dengan 20 mL *Dapar baku*. Buat menjadi bubur dengan 100 mL *kloroform P*. Masukkan sedikit demi sedikit sejumlah bubur ke dalam tabung kromatografi, setiap penambahan usahakan agar selalu ada lapisan cairan di atas kolom untuk mencegah terbentuknya rongga udara. Bilas kolom dengan *Fase gerak* hingga bebas kloroform dan biarkan cairan turun sampai lapisan *Penjerap.*

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 250 mg dimerkaprol yang dapat dibuktikan bebas hidrogen sulfida seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*; masukkan ke dalam labu tentukur 5-mL, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam *Kolom kromatografi*, bila larutan sudah melalui kolom, bilas dinding tabung dengan 2 mL *Fase gerak* dan biarkan cairan turun sampai penjerap. Masukkan *Fase gerak* ke dalam *Kolom kromatografi* dan kumpulkan berturut-turut dua fraksi yaitu (A) 20 mL fraksi yang seluruhnya terdiri dari *1,2,3-*

trimerkaptopropana, dan (B) 3 mL fraksi untuk kontrol. Pada tiap fraksi tambahkan volume sama *etanol P* dan titrasi dengan *iodum 0,1 N LV* hingga terjadi warna kuning yang tetap. Lakukan penetapan blangko terhadap 20 mL *Fase gerak* yang sebelumnya sudah dilewatkan kolom sebelum contoh dimasukkan dan jika perlu lakukan koreksi. Fraksi (B) tidak menghilangkan warna 1 tetes *iodum 0,1 N LV*.

Tiap mL iodum 0,1 N
setara dengan 4,676 mg $C_3H_8S_3$

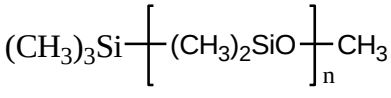
Penetapan kadar Lakukan uji adanya *hidrogen sulfida* pada dimerkaprol menggunakan *kertas timbal (II) asetat P* yang dibasahi dan diletakkan di atas zat. Jika kertas menjadi berwarna lebih gelap, alirkan gas kering *nitrogen bebas oksigen P* atau *karbon dioksida P* melalui zat hingga *kertas timbal(II) asetat P* memberikan hasil uji negatif. Masukkan lebih kurang 2 mL zat bebas *hidrogen sulfida* ke dalam labu tentukur bersumbat kaca 100-mL yang telah ditara, timbang saksama, tambahkan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu Erlemeyer 50 mL dan titrasi dengan *iodum 0,1 N LV* hingga terjadi warna kuning tetap. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase $C_3H_8OS_2$ dengan rumus:

$$\frac{0{,}6211\ V}{W} - 1{,}328\ T$$

V adalah volume *iodum 0,1 N* yang digunakan dalam mL; *W* adalah bobot zat dalam g dari alikot yang digunakan; *T* adalah persentase $C_3H_8S_3$ yang diperoleh pada penetapan *1,2,3-trimerkaptopropana dan cemaran organik.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin.

DIMETIKON
Dimethicone



α-(Trimetilsilil)-ω-metilpoli[oksi(dimetilsililena)]
[9006-65-9]

Dimetikon adalah campuran polimer siloksan rantai lurus termetilasi sempurna mengandung satuan berulang dengan rumus:

$$[\text{--}(CH_3)_2SiO\text{--}]_n$$

yang distabilkan dengan unit pembatas akhir trimetil-siloksi dengan rumus:

$$[(CH_3)_3SiO\text{--}]$$

n adalah nilai rata-rata yang menunjukkan viskositas nominal dari tingkatan yang berbeda, antara 20 dan 12.500 sentistok. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% polidimetilsiloksan, $[\text{--}(CH_3)_2SiO]_n$.

Persyaratan *Kekentalan*, *Bobot jenis*, *Indeks bias*, *Susut pemanasan* berbeda untuk beberapa jenis dimetikon, seperti yang tertera dalam *Tabel.*

Pemerian Larutan jernih tidak berwarna; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam metanol, dalam etanol dan dalam aseton; sangat larut dalam isopropanol; larut dalam hidrokarbon terklorinasi, benzen, toluena, xilena, eter dan heksana.

Baku pembanding *Polidimetilsiloksan BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah larutan zat dalam sel 0,5 mm yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku* yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Bobot jenis <981> Dalam batas sesuai yang tertera pada *Tabel.*

Kekentalan <1051> Dalam batas sesuai yang tertera pada *Tabel*; lakukan penetapan pada suhu 25° ± 0,1° menggunakan viskosimeter kapiler.

Indeks bias <1001> Dalam batas sesuai tertera pada *Tabel.*

Keasaman Larutkan 15,0 g zat dalam campuran 15 mL *toluena P* dan 15 mL *butanol P*, yang telah dinetralkan terhadap *biru bromofenol LP*, titrasi dengan *kalium hidroksida etanol 0,050 N LV* menggunakan indikator biru *bromofenol LP*, diperlukan tidak lebih dari 0,10 mL.

Susut pemanasan Tidak lebih dari persentase maksimum seperti yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 15,0 g zat, masukkan ke dalam cawan aluminium yang telah ditara, panaskan pada suhu 200° dalam oven pengering dengan sirkulasi udara selama 4 jam; biarkan dingin dalam desikator hingga suhu kamar, timbang.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Syarat lain Dimetikon yang digunakan sebagai pelapis wadah untuk pemakaian parenteral harus memenuhi syarat tambahan seperti berikut:

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Masukkan 20,0 g zat ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 400 mL larutan *natrium klorida P* 0,9% apirogen dan panaskan pada suhu 85º selama 1 jam. Pipet sejumlah volme larutan ini dan dinginkan.

Kesuaian biologis

A. Memenuhi syarat *Uji injeksi sistemik* pada *uji Reaktivitas secara Biologi in vivo* <251> Bila zat mempunyai kekentalan 1000 sentistok atau kurang, suntikan zat uji, tanpa diekstraksi secara intraperitoneal menggunakan *minyak biji kapas P* sebagai blangko.

Bila zat uji mempunyai kekentalan lebih besar dari 1000 sentistok, gunakan ekstrak dalam *Injeksi Natrium Klorida* dan dalam *minyak biji kapas P* yang dibuat dengan mencampur 4 g zat dengan 20 mL *Injeksi Natrium Klorida* dan 20 mL *minyak biji kapas P* dalam oven pengering pada suhu 70º selama 24 jam, sambil kadang-kadang diaduk; buat satu blangko 20 mL cairan eksraksi untuk tiap injeksi dan pembanding.

B. *Memenuhi syarat Uji intrakutan* pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251> Zat dan blangko diperlakukan seperti tertera pada uji *Kesesuaian biologis A.*

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *polidimetilsiloksan BPFI*, larutkan dalam *karbon tetraklorida P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan ecerkan dengan *karbon tetraklorida P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 0,1 mm, pada bilangan gelombang serapan maksimum lebih kurang 7,9 µm menggunakan spektrofotometer inframerah yang sesuai; gunakan *karbontetraklorida P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg dimetikon, $[--(CH_3)_2SiO--]_n$ dengan rumus:

$$25C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Polidimetilsiloksan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tabel persyaratan Kekentalan, Bobot jenis, Indeks bias dan Susut pemanasan

Kekentalan nominal (sentistok)	Kekentalan (sentistok)		Bobot jenis		Indeks bias		Susut pemanasan Maksimum
	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum	
20	18	22	0,946	0,954	1,3980	1,4020	20,0
100	95	105	0,962	0,970	1,4005	1,4045	2,0
200	190	220	0,964	0,972	1,4013	1,4053	2,0
350	332,5	367,5	0,965	0,973	1,4013	1,4053	2,0
500	475	525	0,967	0,975	1,4013	1,4053	2,0
1.000	950	1.050	0,967	0,975	1,4013	1,4053	2,0
12.500	11.250	13.750	-	-	1,4015	1,4055	2,0

DINATRIUM EDETAT
Disodium Edetate

Dinatrium (etilenadinitrilo) tetraasetat dihidrat [6381-92-6]

$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8.2H_2O$ BM 372,24

Anhidrat [139-33-3] BM 336,21

Dinatrium Edetat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam air.

Baku pembanding *Dinatrium Edetat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dinatrium Edetat BPFI*.

B. Tambahkan 2 tetes *amonium tiosianat LP* dan 2 tetes *besi(III) klorida LP* pada 5 ml air dalam tabung reaksi, campur: terjadi warna merah tua. Tambahkan lebih kurang 50 mg dinatrium edetat, campur: warna merah hilang dan berubah menjadi kekuningan.

C. Memberikan reaksi nyala *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar 50 mg per mL.

Susut pengeringan Antara 8,7% dan 11,4%; lakukan pengeringan pada suhu 150º selama 6 jam.

Kalsium Tambahkan 2 tetes *merah metil LP* ke dalam larutan (1 dalam 20), netralkan dengan *amonium hidroksida 6 N*. Tambahkan tetes demi tetes *asam hidroklorida 3 N* hingga larutan tepat asam, tambahkan 1 ml *amonium oksalat LP*: tidak terbentuk endapan.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Asam nitrilotriasetat Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Tambahkan 10 mL larutan *tetrabutil amonium hidroksida P* dalam *metanol P* (1 dalam 4) ke dalam 200 mL air, atur pH hingga 7,5 ± 0,1 dengan *asam fosfat 1 M*. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 90 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan tembaga(II) nitrat Buat larutan yang mengandung lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg *asam nitrilotriasetat P* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 0,5 mL *amonium hidroksida P*, campur. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang 1,0 g *Dinatrium Edetat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 100 µL *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan tembaga(II) nitrat* sampai tanda. Sonikasi bila perlu agar larut sempurna.

Larutan kesesuaian sistem Timbang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 100 µL *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan tembaga(II) nitrat* sampai tanda. Sonikasi bila perlu agar larut sempurna.

Larutan uji Timbang 1,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Larutan tembaga(II) nitrat* sampai tanda. Sonikasi bila perlu agar larut sempurna.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara asam nitrilotriasetat dan tembaga tidak kurang dari 3,0. *[Catatan Waktu retensi relatif asam nitrilotriasetat, tembaga, dan edetat berturut-turut lebih kurang 0,35; 0,65; dan 1,0]* Lakukan kromatografi 3 kali terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak Respons puncak asam nitrilotriasetat dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari selisih antara respons puncak asam nitrilotriasetat yang diperoleh dari *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, larutkan dalam labu tentukur 250-mL yang berisi lebih kurang 100 mL air, tambahkan air sampai tanda.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 200 mg baku kalsium karbonat untuk kompleksometri, yang telah dikeringkan pada suhu 110º selama 2 jam dan didinginkan dalam desikator, masukkan ke dalam gelas piala 400 mL, tambahkan 10 mL air, goyangkan hingga membentuk bubur. Tutup gelas piala dengan kaca arloji dan tanpa memindahkan tutup tambahkan 2 mL *asam hidroklorida 3 N* dengan pipet, goyangkan hingga kalsium karbonat larut, encerkan dengan air hingga lebih kurang 100 mL. Sambil diaduk, lebih baik menggunakan pengaduk magnetik, tambahkan lebih kurang 30 mL *Larutan uji* dengan menggunakan buret 50-mL. Tambahkan 15 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *biru hidroksinaftol P* yang telah digerus, lanjutkan titrasi hingga warna biru. Hitung bobot dinatrium edetat, $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8$, dengan rumus:

$$\left(\frac{V_T}{V_U}\right) \times W \times \left(\frac{336{,}21}{100{,}09}\right)$$

V_T adalah jumlah volume dalam mL *Larutan uji;* V_U adalah jumlah volume dalam mL *Larutan baku yang digunakan; W* adalah bobot kalsium karbonat dalam mg*; 336,21* dan *100,09* berturut-turut adalah bobot molekul dinatrium edetat dan kalsium karbonat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TETES MATA DINATRIUM EDETAT
Disodium Edetate Eye Drops

Tetes Mata Dinatrium Edetat adalah larutan steril dari dinatrium edetat dalam air. Mengandung dinatrium edetat $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8.2H_2O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dinatrium Edetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Tambahkan 6 mL larutan *timbal(II) nitrat P* 3,3% ke dalam 25 mL larutan tetes mata, aduk dan tambahkan 3 mL larutan *kalium iodida LP*: tidak terbentuk endapan kuning. Buat alkali dengan *amonium hidroksida 2 M* terhadap lakmus merah dan tambahkan 3 mL larutan *amonium oksalat LP*: tidak terbentuk endapan.

B. Tambahkan 0,5 mL larutan *kalsium klorida LP* ke dalam 10 mL larutan tetes mata. Buat alkali dengan *amonium hidroksida 2 M* terhadap lakmus merah dan tambahkan 3 mL larutan *amonium oksalat LP*: tidak terbentuk endapan.

C. Larutan tetes mata menunjukkan reaksi *Natrium* cara *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5.

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

Fase gerak Buat campuran 6 bagian larutan *tetrabutilamonium hidroksida P* dan 195 bagian air, atur pH hingga 6,5 dengan penambahan *asam fosfat P*, tambahkan 200 bagian *asetonitril P* dan air secukupnya hingga 1000 bagian. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dinatrium Edetat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah larutan tetes mata setara dengan lebih kurang 20 mg dinatrium edetat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom "*end-capped*" berukuran 3,9 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*.

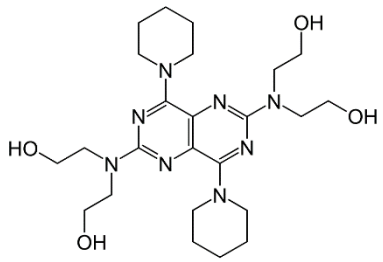
Prosedur [Catatan Sebelum penyuntikan, tambahkan sejumlah larutan tembaga(II) nitrat LP 0,04% pada Larutan baku dan Larutan uji dengan volume yang sama] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase dinatrium edetat, $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8.2H_2O$, dalam tiap mL tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar dinatrium edetat dalam *Dinatrium Edetat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

DIPIRIDAMOL
Dipyridamole



2,2′2″,2‴-[(4,8-Dipiperidinopirimido[5,4-d] pirimidina-2,6-diil)dinitrilo]tetraetanol [58-32-2]
$C_{24}H_{40}N_8O_4$ BM 504,63

Dipiridamol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{40}N_8O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, kuning; bentuk jarum.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam metanol, dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam air; sangat sukar larut dalam aseton dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Dipiridamol BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida*

P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dipiridamol BPFI.*

Jarak lebur <1021> Antara 162º dan 168º, jarak antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 2º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Klorida Larutkan 500 mg dalam 5 mL *etanol P* dan 2 mL *asam nitrat 2 N*, tambahkan 1 mL *perak nitrat LP:* tidak terjadi kekeruhan atau tidak terbentuk endapan.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

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

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tablet Dipiridamol*.

Larutan uji A Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan uji B Encerkan 1,0 mL *Larutan uji A* dengan *metanol P* hingga 100 mL.

Prosedur Suntikkan 10 µL *Larutan uji B* ke dalam kromatograf. Atur sistem kromatografi hingga respons puncak utama lebih kurang 5% skala penuh, waktu retensi lebih kurang 6,5 menit. Suntikkan 10 µL *Larutan uji A* dan lakukan kromatografi selama 10 menit: jumlah respons seluruh puncak lain selain puncak utama dari *Larutan uji A* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan uji B*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL dan larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*. Aduk selama 30 menit, tambahkan 75 mL *aseton P* dan aduk lagi selama 15 menit, tambahkan 75 mL *aseton P* dan aduk lagi selama 15 menit. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode kaca dan elektrode pembanding perak-perak klorida. Lakukan titrasi blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 50,46 mg $C_{24}H_{40}N_8O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET DIPIRIDAMOL
Dipyridamole Tablet

Tablet Dipiridamol mengandung Dipiridamol, $C_{24}H_{40}N_8O_4$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Dipiridamol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi Triturat sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg dipiridamol, dengan 10 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, saring, kumpulkan filtrat dalam gelas piala. Tambahkan *natrium hidroksida 0,1 N* sampai larutan bereaksi alkali dan terbentuk endapan. Panaskan di atas tangas uap selama 1 menit, dinginkan dan saring. Keringkan endapan pada suhu 105º selama 1 jam: endapan yang diperoleh memenuhi uji *Identifikasi* seperti yang tertera pada *Dipiridamol*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*
Alat tipe 2: 50 rpm
Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{40}N_8O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Dipiridamol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 282 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{24}H_{40}N_8O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.
Prosedur keseragaman kandungan Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *asam hidroklorida 1 N*, panaskan di atas tangas uap selama 5 menit dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *asam hidroklorida 1 N* sampai tanda. Saring, buang 25 mL filtrat pertama. Encerkan filtrat dengan *asam hidroklorida 1 N* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL. Ukur serapan larutan ini dan larutan *Dipiridamol BPFI* lebih kurang 10 µg per mL dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 282 nm dengan menggunakan *asam hidroklorida 1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, dipiridamol, $C_{24}H_{40}N_8O_4$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{TC}{D}\right)$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *T* adalah jumlah dipiridamol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Dipiridamol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar dipiridamol dalam µg per mL *Larutan uji*, dari jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan besarnya pengenceran.

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

Fase gerak Larutkan 250 mg *natrium fosfat dibasa P* dalam 250 mL air dan atur pH hingga 4,6 dengan penambahan larutan *asam fosfat P* (1 dalam 3). Tambahkan 750 mL *metanol P*, campur dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dipiridamol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 15 µg per mL.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 20 tablet ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 100 mL air dan sonikasi selama 15 menit. Tambahkan lebih kurang 750 mL *metanol P* dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sentrifus. Encerkan sejumlah beningan (V_S mL) dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan (V_A mL) yang mengandung dipiridamol lebih kurang 15 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 288 nm dan kolom 3,9 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom dihitung dari puncak analit tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

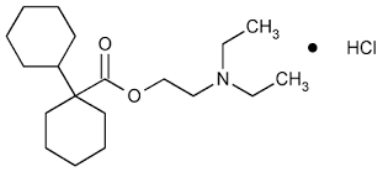
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, dipiridamol, $C_{24}H_{40}N_8O_4$, dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{V_A}{V_S}\right)C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Dipiridamol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; V_A adalah volume *Larutan uji* dalam mL; V_S adalah volume beningan yang digunakan dalam mL.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DISIKLOMIN HIDROKLORIDA
Dicyclomine Hydrochloride



2-(Dietilamino)etil [bisikloheksil]-1-karboksilat hidroklorida [67-92-5]
$C_{19}H_{25}NO_2$.HCl BM 345,95

Disiklomin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{35}NO_2$.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus putih, praktis tidak berbau; sangat pahit.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform, sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Disiklomin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didipersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Disiklomin hidroklorida BPFI;*

B. Campur lebih kurang 5 mL larutan zat (1 dalam 500) dengan lebih kurang 2 mL *asam nitrat 2 N*, tambahkan lebih kurang 2 mL *perak nitrat LP:* terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam nitrat P* tetapi larut dalam *asam amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih.

Jarak lebur *Metode I* <1021> Antara 169º dan 174º.

pH <1071> Antara 5,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 500 mg zat dalam 5 mL *asam sulfat LP*: warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan D.*

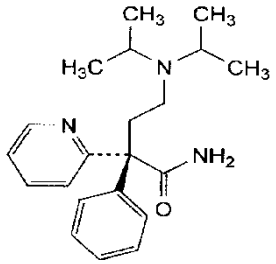
Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 70 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 mL *raksa(II) asetat LP* dan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai warna biru. Jika perlu lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 34,60 mg $C_{19}H_{35}NO_2.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

DISOPIRAMIDA
Disopyramide



dan enansiomer

(2RS)-4-[bis(1-metiletil)amino]-2-fenil-2-(piridil-2-il)butanamida [3737-09-5]
$C_{21}H_{29}N_3O$ BM 339,5

Disopiramida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{21}H_{29}N_3O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam metilen klorida; larut dalam etanol.

Baku pembanding *Disopiramida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 80° di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak kurang dari 5 mmHg selama 2 jam, sebelum digunakan.

Identifikasi
Lakukan identifikasi *B* atau *A* dan *C.*

A. Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *asam sulfat P* 5 g per liter dalam *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *asam sulfat P* 5 g per liter dalam *metanol P* sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang antara 240 nm dan 350 nm. Larutan menunjukkan serapan maksimum pada 269 nm dan bahu pada 263 nm. Serapan jenis pada panjang gelombang maksimum adalah 190 hingga 210.

B. Buat larutan 50 g per liter dalam *metilen klorida P*. Teteskan 50 µL larutan pada cakram *kalium bromida P* yang telah dikeringkan pada suhu 60° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah zat menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Disopiramida BPFI*.

C. Harga R_f dan ukuran bercak utama *Larutan uji B* sesuai dengan *Larutan baku A* seperti diperoleh pada penetapan *Cemaran organik.* Semprot lempeng dengan *kalium iodobismutat encer LP*; Harga R_f, ukuran dan warna bercak utama *Larutan uji B* sesuai dengan *Larutan baku A.*

Logam berat <371> *Metode IV* Tidak lebih dari 10 bpj. Lakukan penetapan dengan menggunakan 2,0 g zat dan 2 mL *Larutan baku timbal* 10 bpj.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5 %; lakukan pengeringan pada suhu 80º di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 2 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2 %, lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Fasa gerak Campuran *amonia P-aseton P-sikloheksan P* (1:30:30).

Larutan uji A Timbang saksama lebih kurang 0,20 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji B Pipet 1 mL *Larutan uji A*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 20,0 mg *Disopiramida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku B Pipet 0,5 mL *Larutan uji B*, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

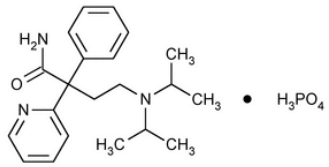
Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL larutan di atas pada lempeng kromatografi yang dilapisi campuran *silika gel P* GF_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat sampai 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dalam aliran udara hangat dan amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* A tidak boleh lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku B.*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 130 mg zat, larutkan dalam 30 mL *asam asetat anhidrat P*, tambahkan 0,2 mL larutan *1-naftol-benzein P* 2% dalam *asam asetat anhidrat*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai terjadi perubahan warna dari kuning ke hijau.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N setara dengan
16,97mg $C_{21}H_{29}N_3O$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

DISOPIRAMIDA FOSFAT
Disopyramide Phosphate



(±)-α-[2-(Diisopropilamino)etil]-α-fenil-2-piridinasetamida fosfat (1:1) [22059-60-5]
$C_{21}H_{29}N_3O.H_3PO_4$ BM 437,47

Disopiramida Fosfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{29}N_3O.H_3PO_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau praktis putih; tidak berbau. Meleleh pada suhu lebih kurang 205º disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Disopiramida Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Disopiramida Fosfat BPFI*.

B. Larutan (1 dalam 200) menunjukkan reaksi *Fosfat* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Tidak lebih dari 1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *toluen P-etanol mutlak P-amonium hidroksida P* (170:28:2).

Penampak bercak Gunakan *Kalium bismut iodida LP*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Disopiramida Fosfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing 50 µg per mL (*Larutan baku A*) dan 100 µg per mL (*Larutan baku B*).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan di udara, semprot dengan *Penampak bercak*. Harga R_f bercak utama pada *Larutan uji* sesuai dengan pada *Larutan baku B.* Jika terdapat bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji*, perkirakan kadar masing-masing dengan membandingkan terhadap bercak utama *Larutan baku A* dan *Larutan baku B*: jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak utama *Larutan baku B.*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 160 mg zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 21,87 mg $C_{21}H_{29}N_3O.H_3PO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KAPSUL DISOPIRAMIDA FOSFAT
Disopyramide Phosphate Capsules

Kapsul Disopiramida Fosfat mengandung disopiramida fosfat yang setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% disopiramida, $C_{21}H_{29}N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Disopiramida Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *toluena P–etanol P–amonium hidroksida P* (170:28:2).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara lebih kurang 125 mg disopiramida fosfat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan

20 mL *metanol P*, kocok selama 20 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring melalui kertas saring Whatman No.2 atau yang setara, buang 10 mL filtrat pertama.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Disopiramida Fosfat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 6,2 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *Silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Saring 15 mL alikot dan pipet 10 mL ke dalam labu tentukur 25-mL. Encerkan dengan *asam sulfat 2 N* sampai tanda. Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{29}N_3O$ yang terlarut, dengan mengukur serapan larutan ini dan serapan larutan baku *Disopiramida Fosfat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 268 nm, dengan menggunakan air sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{29}N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Asam sulfat-metanol Tambahkan secara hati-hati 5,4 mL *asam sulfat P* ke dalam lebih kurang 1800 mL *metanol P* sambil diaduk, encerkan dengan *metanol P* hingga 2000,0 mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Disopiramida Fosfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Asam sulfat-metanol* hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 125 mg disopiramida fosfat, masukkan ke dalam labu bersumbat kaca 125 mL. Tambahkan 50 mL *Asam sulfat-metanol*, aduk selama 30 menit. Saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang dan bilas dengan *Asam sulfat-metanol*. Masukkan filtrat dan bilasan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Asam sulfat-metanol*, sampai tanda. Encerkan larutan ini dengan *Asam sulfat-metanol* secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

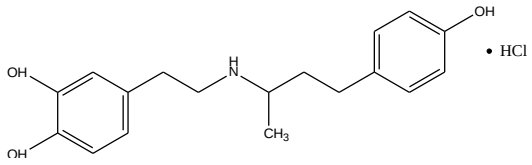
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 268 nm menggunakan *Asam sulfat-metanol* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg disopiramida, $C_{21}H_{29}N_3O$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$3{,}125\left(\frac{339{,}48}{437{,}47}\right)C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Disopiramida Fosfat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *339,48* dan *437,47* berturut-turut adalah bobot molekul disopiramida dan disopiramida fosfat; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

DOBUTAMIN HIDROKLORIDA
Dobutamine Hydrochloride



(±)-4-[2-[[3-(p-Hidroksifenil)-1-metilpropil] amino]etil]-pirokatekol hidroklorida [49745-95-1]
$C_{18}H_{23}NO_3$.HCl BM 337,84

Dobutamin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{18}H_{23}NO_3$.HCl, dihitung terhadap zat anhidrat.
[Perhatian Penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, terpapar pada kulit dan mata].

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam metanol; larut dalam etanol dan dalam piridin.

Baku pembanding *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Dobutamin Hidroklorida BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 30 bpj.

Warna larutan Masukkan lebih kurang 500 mg zat ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dalam campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda, jika perlu hangatkan pada suhu 30º - 35º sampai zat larut. Segera dinginkan larutan sampai suhu ruang. Ukur serapan menggunakan air sebagai blangko pada panjang gelombang 480 nm, tidak lebih dari 0,04.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%; dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 2,60 g *natrium 1-oktansulfonat P* dalam 1000 mL air, pipet 3 mL *trietilamin P* dan masukkan ke dalam larutan. Atur pH larutan hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *metanol P–asetonitril P* (82:18), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *Larutan A–Larutan B* (1:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diatur sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	65	35	Kesetimbangan
0-5	65	35	Isokratik
5-20	65→20	35→80	gradien linier
20-25	20	80	Isokratik
25-26	20→65	80→35	gradien linier
26-30	65	35	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat, dengan rumus:

$$100\left(\frac{C}{D}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Dobutamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar dobutamin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak dobutamin hidroklorida dari *Larutan baku*.

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

Dapar fosfat Masukkan lebih kurang 23 g *amonium fosfat monobasa P* ke dalam labu tentukur 2000-mL, tambahkan 1900 mL air dan campur. Atur pH larutan hingga 2,2 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah 5-(hidroksimetil)furfural dan *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,01 dan 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. *[Catatan Buat pada hari penetapan dan simpan pada lemari pendingin sampai akan disuntikkan]*.

Larutan uji Timbang saksama 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Simpan dalam lemari pendingin sebelum disuntikkan dan gunakan sebelum 8 jam]*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, ukur respons puncak seperti tertera dalam *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk 5-(hidroksimetil)furfural dan dobutamin berturut-turut adalah lebih kurang 0,62 dan 1,0. Waktu retensi dobutamin tidak lebih dari 5,3 menit. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg dobutamin hidroklorida, $C_{18}H_{23}NO_3$.HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Dobutamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan simpan dalam suhu ruang terkendali.

INJEKSI DOBUTAMIN
Dobutamine Injection

Injeksi Dobutamin adalah larutan steril Dobutamin Hidroklorida dalam *Air untuk injeksi P*. Mengandung sejumlah dobutamin hidroklorida setara dengan dobutamin, $C_{18}H_{23}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung satu atau lebih antioksidan, bahan pengkhelat atau pengawet yang sesuai.

Baku pembanding *Dobutamin Hidroklorida BPFI*; tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Dobutamin untuk Injeksi* menggunakan 10 µL larutan.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,08 unit Endotoksin FI per mg dobutamin.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Larutan pasangan ion Larutkan 3,38 g *natrium 1-oktansulfonat P* dalam 1000 mL air, pipet 3 mL *trietilamin P* dan masukkan ke dalam larutan. Atur pH larutan hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan pasangan ion-asetonitril P-metanol P* (58:28:14). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Perbandingan asetonitril P dan metanol P merupakan factor kritis untuk urutan elusi komponen dari larutan kesesuaian sistem]*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah 4-(4-hidroksifenil)-2-butanon dan *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,3 dan 0,56 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,56 mg per mL (setara dengan dobutamin lebih kurang 0,5 mg per mL).

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg dobutamin ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk 4-(4-hidroksifenil)-2-butanon dan dobutamin berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara 4-(4-hidroksifenil)-2-butanon dan dobutamin tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak dobutamin tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg dobutamin, $C_{18}H_{23}NO_3$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{301{,}39}{337{,}84}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Dobutamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *301,39* dan *337,84* berturut-turut adalah bobot molekul dobutamin dan dobutamin

hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau wadah dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

Penandaan Cantumkan pernyataan yang menunjukkan bahwa dosis yang sesuai diencerkan dengan pembawa parenteral yang sesuai sebelum digunakan.

DOBUTAMIN UNTUK INJEKSI
Dobutamine for Injection

Dobutamin untuk Injeksi adalah campuran steril dobutamin hidroklorida dengan pengencer yang sesuai. Mengandung sejumlah dobutamin hidroklorida setara dengan dobutamin, $C_{18}H_{23}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Perhatian Penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, terpapar pada kulit dan mata]*.

Baku pembanding *Dobutamin Hidroklorida BPFI;* tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*. Tidak boleh digunakan jika berwarna coklat atau mengendap.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-propanol P*-air-*asam asetat glasial P* (100:40:15:5).

Larutan baku Timbang sejumlah *Dobutamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. Larutan dibuat pada saat akan digunakan.

Larutan uji Larutkan sejumlah dobutamin untuk injeksi dalam *metanol P* dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL, sentrifus hingga jernih

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng silika gel setebal 0,25 mm. Biarkan bercak sampai kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,56 unit Endotoksin FI per mg dobutamin.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan 1 vial yang dilarutkan dalam 10 mL air.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Larutan pasangan ion, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Dobutamin*.

Larutan uji Suntikkan lebih kurang 10 mL *Fase gerak* ke dalam 1 vial Dobutamin untuk Injeksi, jaga agar tekanan dalam vial tidak meningkat. Kocok sampai larut sempurna. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar dobutamin lebih kurang 0,5 mg per mL.

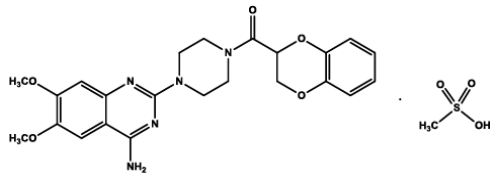
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg dobutamin, $C_{18}H_{23}NO_3$, dalam setiap wadah dobutamin untuk Injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$10CD\left(\frac{301{,}39}{337{,}84}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Dobutamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; *301,39* dan *337,84* berturut-turut adalah bobot molekul dobutamin dan dobutamin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah padatan steril seperti tertera pada *Injeksi* pada suhu ruang terkendali.

DOKSAZOSIN MESILAT
Doxazosin Mesylate



1-(4-Amino-6,7-dimetoksi-2-kuinazolinil)-4-(1,4-benzodioksan-2-ilkarbonil)piperazin monometansulfonat [77883-43-3]
$C_{23}H_{25}N_5O_5 .CH_4O_3S$ BM 547,58

Doksazosin mesilat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{23}H_{25}N_5O_5 .CH_4O_3S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir coklat.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam metanol; mudah larut dalam asam format.

Baku pembanding *Doksazosin Mesilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Doksazosin BPFI. Senyawa Sejenis B Doksazosin BPFI. Senyawa Sejenis C Doksazosin BPFI. Senyawa Sejenis D Doksazosin BPFI. Senyawa Sejenis E Doksazosin BPFI. Senyawa Sejenis F Doksazosin BPFI. Senyawa Sejenis A Terazosin BPFI. Senyawa Sejenis C Terazosin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Doksazosin Mesilat BPFI.*

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam, menggunakan 1,0 g zat.

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

Larutan A, Larutan B, Larutan C, Larutan D, Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Doksazosin Mesilat BPFI*, *Senyawa Sejenis A Doksazosin BPFI, Senyawa Sejenis B Doksazosin BPFI, Senyawa Sejenis C Doksazosin BPFI, Senyawa Sejenis D Doksazosin BPFI, Senyawa Sejenis E Doksazosin BPFI, Senyawa Sejenis F Doksazosin BPFI, Senyawa Sejenis A Terazosin BPFI,* dan *Senyawa Sejenis C Terazosin BPFI*, larutkan dalam 2 mL *Larutan D* kemudian tambahkan *Larutan D* atau *Larutan C* untuk mendapatkan perbandingan akhir *Larutan C* dan *Larutan D* 9:1. Sonikasi sebentar untuk melarutkan. Kadar masing-masing larutan 1,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam 2 mL *Larutan D* kemudian tambahkan *Larutan D* atau *Larutan C* untuk mendapatkan perbandingan akhir *Larutan C* dan *Larutan D* 9:1. Sonikasi sebentar untuk melarutkan. Kadar masing-masing larutan 0,6 mg per mL.

Sistem Kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak senyawa sejenis A doksazosin dan senyawa sejenis B doksazosin tidak kurang dari 2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10% untuk semua puncak.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{Mr_1}{Mr_2}\right)\times 100$$

r_i adalah respons masing-masing puncak dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak masing-masing cemaran atau doksasozin mesilat (untuk menghitung cemaran lain) dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis Doksazosin BPFI* yang sesuai atau *Doksazosin Mesilat BPFI* (untuk menghitung cemaran lain) dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar doksazosin mesilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; Mr_1 dan Mr_2 berturut-turut adalah bobot molekul cemaran dan baku pembanding (seperti tertera pada *Tabel*). Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Mr_1	Mr_2	Batas (%)
Senyawa Sejenis A Terazosin	0,20	362,25	481,55	0,3
Senyawa Sejenis A Doksazosin	0,44	248,28	344,39	0,25
Senyawa Sejenis B Doksazosin	0,48	222,20	222,20	0,25
Senyawa Sejenis C Doksazosin	0,56	239,66	335,77	0,25
Senyawa Sejenis C Terazosin	0,61	565,45	684,75	0,25
Senyawa Sejenis D Doksazosin	0,83	196,16	196,16	0,25
Doksazosin mesilat	1,00	-	-	-
Senyawa Sejenis E Doksazosin	1,45	259,09	259,09	0,25
Senyawa Sejenis F Doksazosin	1,55	410,42	410,42	0,25
Cemaran lain	-	-	-	0,1
Total cemaran	-	-	-	1,0

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

Larutan A Larutan *asam fosfat P* dalam air, 50 mg per mL (b/v).

Larutan B Asetonitril P.

Larutan C Air.

Larutan D Larutan 2 g *asam fosfat P* dalam 100 mL *Larutan B.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A*, *Larutan B*, dan *Larutan C* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Doksazosin BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Doksazosin BPFI*, larutkan dalam 2,5 mL *Larutan D* kemudian tambahkan *Larutan D* atau *Larutan C* untuk mendapatkan perbandingan akhir *Larutan C* dan *Larutan D* 9:1. Sonikasi sebentar untuk melarutkan. Kadar masing-masing larutan 12 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Doksazosin Mesilat BPFI*, larutkan dalam 2 mL *Larutan D* kemudian tambahkan *Larutan D* atau *Larutan C* untuk mendapatkan perbandingan akhir *Larutan C* dan *Larutan D* 9:1. Sonikasi sebentar untuk melarutkan. Kadar larutan 0,6 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam 2 mL *Larutan D* kemudian tambahkan *Larutan D* atau *Larutan C* untuk mendapatkan perbandingan akhir *Larutan C* dan *Larutan D* 9:1. Sonikasi sebentar untuk melarutkan. Kadar larutan 0,6 mg per mL

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	20	10	70
10	20	22	58
35	20	50	30
40	20	50	30

[Catatan Penyuntikan antar sampel dilakukan setelah sistem seimbang kembali lebih kurang 7 menit atau sampai diperoleh baseline stabil, menunjukan komposisi awal].

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A doksazosin dan senyawa sejenis B doksazosin tidak kurang dari 4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase doksazosin mesilat, $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak doksazosin mesilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Doksazosin Mesilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar doksazosin mesilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu di bawah 30º

TABLET DOKSAZOSIN
Doxazosin Tablets

Tablet doksazosin mengandung doksazosin mesilat, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% doksazosin, $C_{23}H_{25}N_5O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Doksazosin Mesilat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N.*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Larutan *Doksazosin Mesilat BPFI* dalam *Media disolusi.*

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring yang sesuai, encerkan dengan *Media disolusi* sesuai jumlah yang dibutuhkan.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah doksazosin mesilat, $C_{23}H_{25}N_5O_5 .CH_4SO_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 246 nm.

Toleransi Dalam 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) doksazosin mesilat, $C_{23}H_{25}N_5O_5 .CH_4SO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Dapar Masukkan 3,4 g *kalium fosfat monobasa P* ke dalam labu tentukur 1-L, tambahkan 800 mL air dan 4,0 mL *trietilamin P* untuk melarutkan. Atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam fosfat P,* encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (110:90), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P-asam hidroklorida 0,1 N* (90:10).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Doksazosin Mesilat BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 49 µg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 10 mL air, sonikasi hingga tablet hancur. Tambahkan 150 mL *Pengencer,* sonikasi selama 30 menit, dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom untuk doksazosin mesilat tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

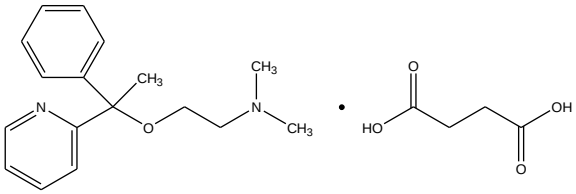
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase doksazosin, $C_{23}H_{25}N_5O_5$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{451{,}48}{547{,}58}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak doksazosin mesilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Dosksazosin Mesilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; C_U* adalah kadar doksazosin mesilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *451,48* dan *547,58* berturut-turut adalah bobot molekul dari doksazosin dan doksazosin mesilat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

DOKSILAMIN SUKSINAT
Doxylamine Succinate



2-[α-[2-(Dimetilamino)etoksi]-α-metilbenzil] piridin suksinat (1:1) [562-10-7]

$C_{17}H_{22}N_2O. C_4H_6O_4$ BM 388,46

Doksilamin Suksinat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{17}H_{22}N_2O.C_4H_6O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau putih krem, bau khas.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam etanol; mudah larut dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Doksilamina suksinat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per mL dalam *asam hidroklorida 0,1 N,* menunjukkan

maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Doksilamina suksinat BPFI*, dan daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum 262 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

B. Memenuhi persyaratan *Identifikasi Batas Nitrogen Organik* <261>.

C. Larutkan kurang lebih 500 mg zat dalam 5 mL air, dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih. Ekstraksi doksilamina bebas dengan beberapa bagian *eter P*, buang ektrak *eter P* dan uapkan larutan air pada tangas uap sampai kering. Tambahkan 2 mL *asam hidroklorida 3 N*, dan uapkan kembali pada tangas uap sampai kering. Dinginkan, dan tambahkan lebih kurang 10 mL *eter P*, biarkan beberapa menit, dan tuangkan beningan. Uapkan larutan eter sampai kering, dan keringkan residu pada 105º selama 30 menit: asam suksinat yang diperoleh akan melebur antara 184º - 188º, gunakan prosedur *Metode I* pada *Jarak lebur <1021>*.

Jarak lebur *Metode I* antara 103º dan 108º; jarak antara awal sampai akhir melebur tidak lebih dari 3º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa sejenis mudah menguap Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.

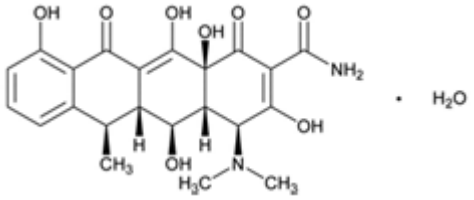
Lakukan penetapan dengan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Larutkan 650 mg zat dalam 20 mL *asam hidroklorida 0,1 N* pada corong pisah. Basakan larutan dengan *natrium hidroksida 2,5 N*, dan ekstraksi segera sebanyak empat kali, tiap kali menggunakan 25 mL *eter P*, saring setiap ekstrak melalui kapas yang sudah dijenuhkan dengan *eter P*. Uapkan campuran ekstrak eter di atas tangas air dengan bantuan aliran udara untuk pengeringan pada suhu tidak lebih dari 50º, dan larutkan residu dalam 5 mL *etanol P*. Suntikkan lebih kurang 1 µL larutan ke dalam kromatograf gas seperti pada *Kromatografi* <931> yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom kaca 4 mm x 2 m berisi 5% bahan pengisi *G16* dan 5% bahan pengisi *G12* dengan ukuran partikel 60 – 80 mesh S1A. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 212º, suhu injektor dan detektor pada lebih kurang 250º, dan gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 80 mL *asam asetat glasial P*. Tambahkan *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai titik akhir titrasi berwarna hijau zamrud. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 19,42 mg $C_{17}H_{22}N_2O.C_4H_6O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya.

DOKSISIKLIN
Doxycycline



4-(Dimetilamino)-1,4,4ª,5,5ª,6,11,12ª-oktahidro-3,5,10,12,12ª-pentahidroksi-6-metil-1,11-diokso-2-naftasenakarboksamida monohidrat
[17086-28-1]
$C_{22}H_{24}N_2O_8.H_2O$ BM 462,45
Anhidrat [564-25-0] BM 444,44

Doksisiklin mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 880 µg dan tidak lebih dari 980 µg $C_{22}H_{24}N_2O_8$ per mg.

Pemerian Serbuk hablur, kuning**.**

Kelarutan Mudah larut dalam asam encer dan dalam larutan alkali hidroksida; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Doksisiklin Hiklat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan pada tempat dingin. *Metasiklin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan dalam lemari pembeku.

Identifikasi Larutkan sejumlah zat dalam *metanol P* hingga diperoleh *Larutan uji* dengan kadar 1 mg per mL. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Tetrasiklin* <271>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air yang mengandung 10 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,6% dan 4,6%.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Metasiklin	2
Cemaran tereluasi sebelum metasiklin	0,5
6-epidoksisiklin	2
Cemaran lain yang tereluasi setelah puncak utama doksisiklin	0,5

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

Fase gerak dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin Hiklat*.

Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti *Larutan resolusi* pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin Hiklat*.

Larutan baku persediaan metasiklin, Larutan baku 1, Larutan baku 2 dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dalam *Doksisiklin Hiklat*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dalam *Doksisiklin Hiklat.* Hitung persentase metasiklin dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$5000\left(\frac{C_M}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_M}\right)$$

C_M adalah kadar *Metasiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 2*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji;* r_U dan r_M berturut-turut adalah respons puncak metasiklin *Larutan uji* dan *Larutan baku 2.* Hitung persentase masing-masing cemaran, selain metasiklin, dalam zat dengan rumus:

$$5000\left(\frac{C_S}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Doksisiklin Hiklat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 2*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji;* r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* dan r_S adalah respons puncak doksisiklin dari *Larutan baku 2*.

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

Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin hiklat [Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi Larutan baku dan Larutan uji dari cahaya]*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 55 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 12 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, goyang hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, per mg zat dengan rumus:

$$50\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Doksisiklin Hiklat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi doksisiklin dalam µg per mg *Doksisiklin Hiklat BPFI; W* adalah bobot dalam mg doksisiklin yang digunakan untuk membuat *Larutan uji;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

DOKSISIKLIN HIKLAT
Doxycycline Hyclate

4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro -3,5,10,12,12a-pentahidroksi-6-metil-1,11-diokso -2-naftasenakarboksamida monohidroklorida, bersenyawa dengan etanol (2:1), monohidrat [24390-14-5]

$(C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl)_2.C_2H_6O.H_2O$ BM 1025,89

Doksisiklin Hiklat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 800 µg dan tidak lebih dari 920 µg doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$ per mg.

Pemerian Serbuk hablur, kuning**.**

Kelarutan larut dalam air dan dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan alkali karbonat; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Doksisiklin Hiklat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Metasiklin hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Doksisiklin hiklat BPFI.*

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,0 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air yang mengandung 10 mg per mL.

Air <1031>*Metode I* Antara 1,4% dan 2,8%.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Metasiklin	2
Cemaran yang tereluasi sebelum metasiklin	0,5
6-epidoksisiklin	2
Cemaran lain yang tereluasi setelah puncak utama doksisiklin	0,5

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

Fase gerak dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Larutan resolusi* dalam *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan metasiklin Timbang saksama *Metasiklin hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Larutan baku 1 Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar*.

Larutan baku 2 Pipet 2 mL *Larutan baku 1* dan 2 mL *Larutan baku persediaan metasiklin* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung masing-masing lebih kurang 0,024 mg per mL *Doksisiklin Hiklat BPFI* dan *Metasiklin Hidroklorida BPFI*.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif 4-epidoksisiklin (hasil degradasi utama), metasiklin, 6-epidoksisiklin dan doksisiklin berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,6; 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak 4-epidoksisiklin dan doksisiklin tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1, rekam kromatogram dan* ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 1,7 kali waktu retensi doksisiklin dan ukur respons puncak. Hitung persentase metasiklin dalam zat dengan rumus:

$$10.000\left(\frac{C_M}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_M}\right)$$

C_M adalah kadar *Metasiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 2*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji;* r_U dan r_M berturut-turut adalah respons puncak metasiklin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku 2*.

Hitung persentase dari masing-masing senyawa sejenis, selain metasiklin, dengan rumus:

$$10.000\left(\frac{C_S}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Doksisiklin Hiklat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 2*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji;* r_i adalah respons puncak setiap cemaran *Larutan uji;* dan r_S adalah respons puncak doksisiklin *Larutan baku 2*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera doksisiklin hiklat steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Doksisiklin untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera doksisiklin hiklat, harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera *Doksisiklin untuk Injeksi*.

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

Fase gerak Timbang dan masukkan 2,72 g *kalium fosfat P;* 0,74 g *natrium hidroksida P*; 0,50 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* dan 0,40 g *dinatrium edetat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan lebih kurang 850 mL air, aduk sampai larut. Tambahkan 60 g *butil alkohol tersier P* dengan bantuan air dan atur pH hingga 8,0 ± 0,1 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 1 N*. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Pengurangan jumlah butil alkohol tersier akan meningkatkan waktu retensi doksisiklin dan memperbaiki pemisahan doksisiklin dari senyawa sejenisnya.

Pengencer Buat larutan *asam hidroklorida 0,01 N*.

Larutan resolusi Larutkan *Doksisiklin hiklat BPFI* dalam *Pengencer* hingga kadar doksisiklin lebih kurang 6 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL, panaskan di atas tangas uap selama 60 menit, uapkan sampai kering di atas pemanas, jaga jangan sampai hangus. Larutkan dan encerkan residu dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 atau lebih kecil. Larutan ini mengandung campuran 4-epidoksisiklin, 6-epidoksisiklin, dan doksisiklin. Bila disimpan di lemari es, larutan ini bisa digunakan

selama 14 hari. *[Catatan Selama melakukan prosedur ini, lindungi Larutan baku dan Larutan uji dari cahaya]*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Doksisiklin Hiklat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan lebih kurang 6 mL *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit atau sampai larut dan tambahkan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 120 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L21*, pertahankan suhu kolom pada 60 ± 1°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif 4-epidoksisiklin (produk utama degradasi), 6-epidoksisiklin dan doksisiklin berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak 4-epidoksisiklin dan puncak doksisiklin tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan puncak doksisiklin tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 1,7 kali waktu retensi doksisiklin dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar dalam µg doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, per mg zat yang digunakan, dengan rumus:

$$100\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Doksisiklin hiklat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$ dalam µg per mg; *W* adalah bobot doksisiklin hiklat dalam mg *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Penandaan Bila dimaksudkan untuk penggunaan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk sediaan injeksi.

KAPSUL DOKSISIKLIN HIKLAT
Doxycycline Hyclate Capsules

Kapsul Doksisiklin Hiklat mengandung setara dengan doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Doksisiklin Hiklat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat sejuk.

Identifikasi Buat larutan uji dengan mengocok sejumlah tertentu isi kapsul dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan dengan kadar setara dengan 1 mg doksisiklin per mL dan saring. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Tetrasiklin* <271>.

Disolusi <1231>

*Media disolusi***:** 900 mL air**.**

Alat tipe 2: 75 rpm, jarak antara dayung dan dasar bagian dalam wadah disolusi selama pengujian 4,5 cm ± 0,5 cm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{24}N_2O_8$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan baku Doksisiklin Hiklat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{22}H_{24}N_2O_8$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,5%.

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

Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin Hiklat*.

Larutan uji Timbang saksama isi tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg doksisiklin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 75 mL *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit, kocok selama 15 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin Hiklat.* Hitung jumlah dalam mg doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, dari serbuk isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}1CP\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Doksisiklin Hiklat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi doksisiklin dalam

µg per mg *Doksisiklin Hiklat BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

TABLET DOKSISIKLIN HIKLAT
Doxycycline Hyclate Tablets

Tablet Doksisiklin Hiklat mengandung Doksisiklin Hiklat setara dengan Doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Doksisiklin Hiklat BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat sejuk.

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk tablet dengan *metanol P* hingga kadar setara dengan 1 mg per mL doksisiklin dan saring. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Tetrasiklin* <271>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 75 rpm. Pertahankan jarak antara ujung dayung dan dasar wadah disolusi 4,5 cm $\pm$ 0,5 cm.

Waktu: 90 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{24}N_2O_8$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Doksisiklin Hiklat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{22}H_{24}N_2O_8$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

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

Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin Hiklat.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg doksisiklin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 75 mL *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit, kocok selama 15 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

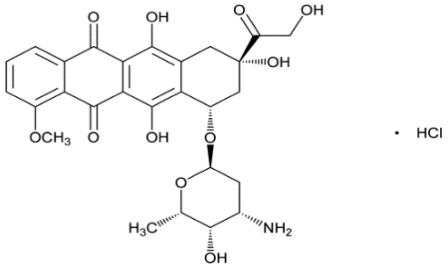
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Doksisiklin Hiklat*. Hitung jumlah dalam mg doksisiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}1CP\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Doksisiklin Hiklat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi doksisiklin dalam µg per mg *Doksisiklin Hiklat BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

DOKSORUBISIN HIDROKLORIDA
Doxorubicin Hydrochloride



(8S,10S)-10-[(3-Amino-2,3,6-trideoksi-α-L-likso-heksopiranosil) oksi]-8-glikoloil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroksi-1-metoksi-5,12-naftasenedion hidroklorida [25316-40-9]

$C_{27}H_{29}NO_{11}$.HCl BM 579,98

Doksorubisin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{27}H_{29}NO_{11}$.HCl, dihitung terhadap zat anhidrat, bebas pelarut. *[Perhatian Hati-hati jangan terhirup partikel doksorubisin hidroklorida dan hindari pemaparan pada kulit]*.

Pemerian Serbuk amorf atau hablur, merah jingga; higroskopis.

Kelarutan Larut dalam air, dalam larutan natrium klorida 0,9% dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam pelarut organik lain.

Baku pembanding *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan pada lemari pembeku, terlindung dari cahaya, dan diamkan pada suhu ruang sebelum dibuka. *Aseton BPFI*; *Daunorubisin Hidroklorida BPFI*; *Daunorubisinon BPFI*; *Doksorubisinon BPFI; Epirubisin Hidroklorida BPFI.*

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* hanya menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Doksorubisin Hidroklorida BPFI.*

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg per mL.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 4,0%.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat; kecuali jika pada etiket dinyatakan sebagai bentuk amorf, sebagian besar partikel tidak menunjukkan posisi "*birefringence and extinction"*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan mengandung doksorubisin harus terlindung dari cahaya].*

Fase gerak, Pengencer, dan *Larutan kesesuaian sistem.* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*, *Doksorubisinon BPFI*, *Daunorubisin Hidroklorida BPFI*, dan *Daunorubisinon BPFI,* masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,002 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara doksorubisin dan epirubisin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase doksorubisinon dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak doksorubisinon dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Doksorubisinon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi doksorubisinon dalam mg per mg *Doksorubisinon BPFI*. Hitung persentase daunorubisinon dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak daunorubisinon dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Daunorubisinon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi daunorubisinon dalam mg per mg *Daunorubisinon BPFI.* Hitung persentase daunorubisin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times F\times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak daunorubisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Daunorubisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*; P* adalah potensi daunorubisin dalam µg per mg *Daunorubisin Hidroklorida BPFI*; *F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times F\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak doksorubisin dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Doksorubisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi doksorubisin dalam µg per mg *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*; F adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg. Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Doksorubisin	1,0	-
Epirubisin	1,05	-
Doksorubisinon	1,08	0,5
Daunorubisin	1,23	0,5
Daunorubisinon	1,35	0,5
Cemaran lain	-	0,5
Total cemaran	-	2,0

Aseton dan Etanol Aseton tidak lebih dari 0,5%; jumlah aseton dan etanol tidak lebih dari 2,5%.

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan *dioksan P* dalam air dengan kadar 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Aseton BPFI* dan *etanol mutlak P*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar berturut-turut 0,2 mg dan 0,3 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 3,0 mL *Larutan baku internal*.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 4 mm x 2 m berisi bahan pengisi 8% - 10% fase cair *G16* dan 2*% kalium hidroksida P* pada penyangga *S1A* 100 sampai 120 mesh. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 60º, gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. *[Catatan Atur suhu kolom dan laju alir gas pembawa sehingga dioksan P tereluasi dalam waktu lebih kurang 6 menit]*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak yang berdekatan tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan puncak etanol tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif perbandingan respons puncak aseton dengan dioksan dan etanol dengan dioksan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.*[Catatan Waktu retensi relatif untuk aseton, etanol dan dioksan berturut-turut lebih kurang 0,2; 0,5 dan 1,0]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase bobot aseton (CH_3COCH_3) dan etanol (C_2H_5OH) dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\times\left(\frac{C_A}{C_D}\right)\times\left(\frac{D_U}{W_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan puncak analit (aseton atau etanol) terhadap puncak dioksan yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*:C_A adalah kadar aseton atau etanol dalam mg per mL *Larutan baku*; C_D adalah kadar dioksan dalam mg per mL *Larutan baku*; D_U adalah bobot dioksan dalam mg *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; W_U adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

Larutan A Encerkan 1,0 mL asam *trifluoroasetat P* hingga 1000 mL air.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P – metanol P – asam trifluoroasetat P* (800:200:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Buat campuran Larutan A–*Larutan B* (50:50). *[Catatan Larutan* mengandung *doksorubisin harus terlindung dari cahaya].*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Doksorubisin Hidroklorida BPFI* dan *Epirubisin Hidroklorida BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 2,1 mm × 10 cm, berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 1,7 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35º dan suhu *"autosampler"* pada 4º. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
15	25	75
16	25	75
16,1	90	10
18	90	10

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara doksorubisin dan epirubisin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,8 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.*[Catatan Waktu retensi relatif doksorubisin dan epirubisin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,05].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase doksorubisin hidroklorida, $C_{27}H_{29}NO_{11}$.HCl, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times F\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons doksorubisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Doksorubisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; P adalah potensi doksorubisin dalam µg per mg *Doksorubisin*

Hidroklorida BPFI; F adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali, kecuali jika pada etiket dinyatakan sebagai bentuk amorf, yang harus disimpan pada lemari pembeku.

Penandaan Jika bentuk amorf, cantumkan pada etiket.

DOKSORUBISIN HIDROKLORIDA UNTUK INJEKSI
Doxorubicin Hydrochloride for Injection

Doksorubisin Hidroklorida untuk Injeksi adalah campuran steril doksorubisin hidroklorida dan laktosa. Mengandung doksorubisin hidroklorida $C_{27}H_{29}NO_{11}$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Perhatian Hati-hati, jangan terhirup partikel doksorubisin hidroklorida dan hindari pemaparan pada kulit.]*

Baku pembanding *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada lemari pembeku, terlindung dari cahaya, dan diamkan pada suhu ruang sebelum dibuka. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Daunorubisinon BPFI; Doksorubisinon BPFI; Epirubisin BPFI*.

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet zat menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Doksorubisin hidroklorida BPFI* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Larutan Terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,2 unit *Endotoksin FI* per mg doksorubisin hidroklorida. Lakukan penetapan menggunakan larutan *Doksorubisin Hidroklorida untuk Injeksi* dengan kadar 1,1 mg per mL.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji* menggunakan *penyaringan membran,* menggunakan seluruh isi yang secara aseptik dilarutkan dalam 200 mL *Cairan A.*

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket, menggunakan air sebagai pengencer.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 4,0%; larutan uji lakukan seperti untuk bahan higroskopis.

Syarat lain Memenuhi syarat *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi.*

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, Pengencer, dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar. [Catatan Lindungi larutan yang mengandung doksorubisin dari cahaya]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*, *Doksorubisinon BPFI*, dan *Daunorubisinon BPFI,* masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,002 mg per mL.

Larutan uji Tambahkan 5 mL *Pengencer* ke dalam kemasan doksorubisin hidroklorida untuk injeksi, pindahkan isi kemasan ke dalam labu tentukur yang sesuai, bilas kemasan tidak kurang dari tiga kali dengan *Pengencer*, kemudian campur bilasan dalam labu tentukur. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 0,4 mg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan detektor "*diode array"* dengan rentang 190-400 nm untuk *Identifikasi B.* Kolom berukuran 2,1 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,7 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35° dan *autosampler* pada 4°. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
15	25	75
16	25	75
16,1	90	10
18	90	10

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara doksorubisin dan epirubisin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0 %. *[Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel.].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase doksorubisinon dalam doksorubisin hidroklorida untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak doksorubisinon dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Doksorubisinon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi doksorubisinon dalam mg per mg *Doksorubisinon BPFI.* Hitung persentase daunorubisinon dalam doksorubisin hidroklorida untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak daunorubisinon dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Daunorubsisinon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi daunorubisinon dalam mg per mg *Daunorubisinon BPFI.* Hitung persentase cemaran lain dalam doksorubisin hidroklorida untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times F\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah adalah respon puncak doksorubisin dalam Larutan baku*;* C_S adalah kadar *Doksorubisin hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar doksorubisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi doksorubisin dalam µg per mg *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*; *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Doksorubisin	1,0	-
Epirubisin	1,05	-
Doksorubisinon	1,08	0,5
Daunorubisinon	1,35	0,5
Cemaran lain	-	0,5
Total cemaran	-	2,0

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

Larutan A Pipet 1 mL *asam trifluoroasetat P*, encerkan dengan air sampai 1 liter. Kadar larutan lebih kurang 0,1%.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P– metanol P–asam trifluoroasetat P* (800:200:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Buat campuran *Larutan A–Larutan B* (50 : 50). *[Catatan Lindungi larutan yang mengandung doksorubisin dari cahaya]*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Doksorubisin Hidroklorida BPFI* dan *Epirubisin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing 0,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Doksorubisin Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Tambahkan 5 mL *Pengencer* ke dalam kemasan doksorubisin hidroklorida untuk injeksi, pindahkan isi kemasan dan masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Bilas kemasan tidak kurang dari 3 kali dengan *Pengencer*, kemudian campur bilasan dalam labu tentukur. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan detektor "*diode array"* dengan rentang 190-400 nm untuk *Identifikasi B.* Kolom berukuran 2,1 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,7 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35° dan *autosampler* pada 4°. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
15	25	75
16	25	75
16,1	90	10
18	90	10

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara doksorubisin dan epirubisin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:*faktor ikutan antara 0,8 dan 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.*[Catatan Waktu retensi relatif doksorubisin dan epirubisin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,05].*

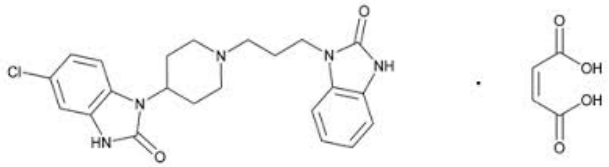
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase doksokrubisin hidroklorida, $C_{27}H_{29}NO_{11}$.HCl, dalam doksorubisin hidroklorida untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times F\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak doksorubisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Doksorubisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi doksorubisin dalam µg per mg *Doksorubisin hidroklorida BPFI*; *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*, kecuali wadah untuk dosis ganda untuk pengambilan tidak lebih dari 100 mL yang dikonstitusikan seperti tertera pada etiket.Simpan vial yang belum direkonstitusi pada suhu ruang terkendali, terlindung dari cahaya.

DOMPERIDON MALEAT
Domperidone Maleate



5-Kloro-1-[1-[3-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-i1)propil]piperidin-4-i1]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on hidrogen (Z)-butendioat [8389-65-1]

$C_{22}H_{24}ClN_5O_2.C_4H_4O_4$ BM 542,0

Domperidon Maleat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{24}ClN_5O_2.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam dimetilformamida; sukar larut dalam metanol; sangat sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Domperidon Maleat BPFI; Droperidol BPFI***;** tidak boleh dikeringkan**.** Simpan dalam wadah tertutup rapat dengan dialiri gas nitrogen, terlindung cahaya, pada lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Domperidon Maleat BPFI.*

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

Fase gerak Campuran *amonium asetat P-dioksan P-metanol P* (1:2:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Domperidon Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku B Timbang saksama masing-masing lebih kurang 20 mg *Domperidon Maleat BPFI* dan *Droperidol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji*, *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada *Penjerap silika gel P* teroktadesilsilanisasi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan dalam udara hangat selama 15 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi uap iodum hingga bercak terlihat: harga R_f dan ukuran bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A.* Pada *Larutan baku B*, terdapat 2 bercak yang terpisah.

C. Timbang 0,1 g zat, triturasikan, dan larutkan dalam campuran 1 mL *natrium hidroksida P* dan 3 mL air. Ekstraksi tiga kali, setiap kali dengan 5 mL *eter P*. Ambil 0,1 mL lapisan air, tambahkan larutan 10 mg *resorsinol P* dalam 3 mL *asam sulfat P*. Panaskan di atas tangas air selama 15 menit: tidak terjadi warna. Tambahkan 2 mL *brom LP* ke dalam sisa lapisan air, panaskan di atas tangas air selama 15 menit dan didihkan. Dinginkan. Ambil 0,1 mL larutan ini, tambahkan larutan 10 mg *resorsinol P* dalam 3 mL *asam sulfat P*. Panaskan di atas tangas air selama 15 menit: terjadi warna ungu.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W6;* lakukan penetapan menggunakan larutan 0,2 g zat dalam 20,0 mL *dimetilformida P*.

Logam berat <371> *Metode VI* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dengan pembanding 2 mL *Larutan baku timbal*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º menggunakan 1,0 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

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

Fase gerak A Buat larutan *amonium asetat P* 5 g per L, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak B Gunakan *metanol P.*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 0,10 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Domperidon Maleat BPFI* dan 15 mg *Droperidol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda.

Larutan baku B Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm, kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Fase gerak A (%)	Fase gerak B (%)
0-10	70 → 0	30 → 100
10-12	0	100

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak domperidon dan droperidol tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Abaikan respons puncak yang lebih kecil dari 0,2 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (0,05%). Abaikan respons puncak asam maleat pada awal kromatogram dan puncak lain dari blangko. Respons puncak masing-masing cemaran tidak lebih besar dari respons puncak utama pada *Larutan baku B* (0,25%). Jumlah respons puncak semua cemaran tidak lebih besar dari dua kali respons puncak utama *Larutan baku B* (0,5%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, larutkan dalam 50 *asam asetat anhidrat P*. Tambahkan 0,2 mL indikator *naftolbenzen LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 M LV* hingga terjadi perubahan warna dari kuning jingga menjadi hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 M
setara dengan 54,20 mg $C_{26}H_{28}ClN_5O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

SUSPENSI ORAL DOMPERIDON
Domperidone Oral Suspension

Suspensi Domperidon mengandung domperidon maleat setara domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Domperidon Maleat BPFI. Droperidol BPFI;* tidak boleh dikeringkan**.** Simpan dalam wadah tertutup rapat dengan dialiri gas nitrogen, terlindung cahaya, pada lemari pendingin.

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-amonium asetat P* 0,5% (55:45), atur pH hingga 6,15 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P-dimetilformamida P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Domperidon maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 1 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, Tambahkan 10,0 mL air dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah suspensi oral yang baru dikocok setara dengan lebih kurang 5 mg domperidon ke dalam labu tentukur 100-mL. Dispersikan dengan 5 mL air dan 50 mL *Pengencer* dengan bantuan sonikasi selama lebih kurang 10 menit, sambil sesekali dikocok. Dinginkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm

x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efesiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, dalam suspensi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{425{,}9}{542{,}0}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Domperidon Maleat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar domperidon dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 425,9* dan *542,0* berturut-turut adalah bobot molekul domperidon dan domperidon maleat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET DOMPERIDON
Domperidone Tablets

Tablet Domperidon mengandung domperidon maleat setara domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Domperidon Maleat BPFI. Droperidol BPFI;* tidak boleh dikeringkan**.** Simpan dalam wadah tertutup rapat dengan dialiri gas nitrogen, terlindung cahaya, pada lemari pendingin.

Identifikasi

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

Larutan A Timbang 1,36 g *natrium asetat P*, larutkan dalam 50 mL air, atur pH hingga 4,7 dengan penambahan *asam asetat encer P*, encerkan dengan air hingga 100 mL.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-metanol P-diklormetan P-etilasetat P* (5:18:23:54), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penampak bercak Gunakan *kalium iodobismutat LP*.

Pengencer Campuran *diklormetan P – metanol P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Domperidon Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,27 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg domperidon, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel* F_{254} atau *silika gel 60* F_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N.*

Alat tipe 2*:* 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang telah disaring melalui penyaring membran dan serapan larutan *Domperidon Maleat BPFI* 0,01 mg per mL dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 286 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q), $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg domperidon, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan sejumlah *Pengencer*, sonikasi selama 20 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring yang sesuai.

Larutan pembanding Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan, tambahkan 1,0 mL *Pengencer*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Pada kromatogram *Larutan uji*: respons puncak masing-

masing cemaran tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,25%); jumlah respons puncak semua cemaran tidak lebih besar dari dua kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,5%). Abaikan puncak dengan respons puncak kurang dari 0,2 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,05%).

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

Fase gerak A Gunakan *metanol P.*

Fase gerak B Buat larutan *amonium asetat P* 0,5%, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asam hidroklorida 0,01 N - metanol P* (1:1).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama *Domperidon Maleat BPFI* dan *Droperidol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 0,01% dan 0,015%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Domperidon Maleat BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar domperidon lebih kurang 0,127 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Tambahkan sejumlah *metanol P,* sonikasi selama 20 menit, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar domperidon 0,2 mg per mL, saring melalui penyaring yang sesuai. Pipet 50 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 0,1 N,* campur dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom "*end-capped*" berukuran 4,6 mm x 10 cm, berisi bahan pengisi *L1* yang telah dideaktivasi dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Fase gerak A (%)	Fase gerak B (%)
0	30	70
10	100	0
12	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara dua puncak utama tidak kurang dari 2.

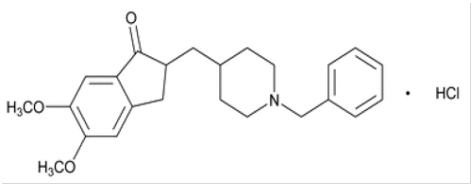
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{425{,}9}{542{,}0}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Domperidon Maleat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar domperidon dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 425,9* dan *542,0* berturut-turut adalah bobot molekul domperidon dan domperidon maleat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kedap udara.

DONEPEZIL HIDROKLORIDA
Donepezil Hydrochloride



(±)-2-[(1-benzil-4-piperidil)metil]- 5,6-dimetoksi-1-indanon hidroklorida [120011-70-3]
Monohidrat [884740-09-4]

$C_{24}H_{29}NO_3.HCl$ BM 415,95
$C_{24}H_{29}NO_3.HCl.H_2O$ BM 433,97

Donepezil hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{24}H_{29}NO_3.HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk, hablur putih. Beberapa bentuk polimorfis bersifat sangat higroskopis.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam asam asetat glasial; mudah larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol dan dalam asetonitril; praktis tidak larut dalam etil asetat dan dalam *n*-heksan.

Baku pembanding *Donepezil Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Donepezil BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Donepezil Hidroklorida BPFI. [Catatan Jika spektrum yang berasal dari zat padat menunjukkan perbedaan, larutkan zat dan Donepezil Hidroklorida BPFI secara terpisah dalam diklorometan P, uapkan hingga kering dan gunakan residu untuk penetapan.]*

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

C. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>. Lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Air <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 0,4% untuk bentuk anhidrat; tidak lebih dari 7,0% untuk bentuk L-anhidrat; tidak lebih dari 7,0% untuk bentuk monohidrat.

Cemaran organik

Prosedur 1

[Catatan Pada proses sintesa gunakan salah satu dari Prosedur 1 atau Prosedur 2. Prosedur 2 digunakan jika terdapat cemaran yang tertera pada Tabel 2]. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Donepezil Hidroklorida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,8 µg per mL.

Sistem Kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A donepezil dan donepezil tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel 1].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak donepezil hidroklorida dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Donepezil Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar donepezil hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1.*

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Desbenzil donepezil	0,33	0.2
Hidroksidonepezil	0,54	0,2
Senyawa sejenis A donepezil	0,92	0,1
Donepezil hidroklorida	1,0	-
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	1,0

Prosedur 2

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

Larutan A Masukkan 1 mL *asam fosfat P* ke dalam 1 L air. Atur pH hingga 6,6±0,1 dengan penambahan *trietilamin P.* Saring menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Larutan B Gunakan *Asetonitril P.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (25:75).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Donepezil Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Donepezil BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 1 mg per mL dan 2 µg per mL.

Larutan sensitivitas Timbang saksama sejumlah *Donepezil Hidroklorida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,5 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Donepezil Hidroklorida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	75	25
10	40	60
40	40	60
41	75	25
50	75	25

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara

puncak donepezil dan senyawa sejenis A donepezil tidak kurang dari 2.0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *"signal to noise"* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak donepezil hidroklorida dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Donepezil Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar donepezil hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*; F* adalah faktor respons relatif sesuai dengan puncak cemaran. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2.*

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Desbenzil donepezil	0,24	1,2	0,2
Donepezil alkena piridin *N*-oksida	0,32	2,3	0,15
Donepezil *N*-oksida	0,46	1,1	0,1
Donepezil piridin analog	0,52	1,4	0,15
3-hidroksidonepezil	0,59	1,0	0,15
Hidroksidonepezil	0,68	0,86	0,2
Garam kuaterner donepezil (donepezilbenzil)	0,77	0,74	0,15
Donepezil	1,0	-	-
Senyawa sejenis A donepezil	1,08	3,4	0,1
Donepezil inden	1,63	2,2	0,15
Deoksidonepezil	1,94	1,2	0,15
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	1,0

abaikan puncak kurang dari 0,03 %

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

Dapar Larutan *natrium 1-dekana sulfonat P* 3,9 g per L dalam air.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (35:65). Atur pH hingga 1,8 dengan penambahan *asam perklorat P*, saring, dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Donepezil Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Donepezil BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *metanol P* 40% volume labu, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar *Donepezil Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Donepezil BPFI* berturut-turut 0,4 mg per mL dan 16 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Donepezil Hidroklorida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 271 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Laju alir lebih kurang 1,4 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A donepezil dan donepezil tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase donepezil hidroklorida, $C_{24}H_{29}NO_3{\cdot}HCl$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak donepezil hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Donepezil Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar donepezil hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan bentuk L-anhidrat atau bentuk dehidrat. Jika pada uji cemaran organik yang digunakan selain *Prosedur 1,* pada etiket cantumkan prosedur yang sesuai.

TABLET DONEPEZIL HIDROKLORIDA
Donepezil Hydrochloride Tablets

Tablet donepezil hidroklorida mengandung donepezil hidroklorida, $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Donepezil Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Donepezil BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 230 nm, 271 nm, dan 315 nm.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg donepezil hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 80 mL *asam hidroklorida 0,1 N,* sonikasi selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Pipet sejumlah volume ke dalam tabung sentrifus, dan sentrifus selama 15 menit. Pipet 5 mL beningan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda.

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

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N.*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah donepezil hidroklorida, $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P-asam hidroklorida 0,1 N* (75:25).

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air-*asam perklorat P* (35:65:0,1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan A Timbang saksama sejumlah *Donepezil Hidroklorida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,1 mg per mL.

Larutan baku persediaan B Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan A,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,11 mg per mL.

Larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan B* dalam *Media disolusi* hingga diperoleh kadar akhir (*L*/1000) mg per mL, *L* adalah kadar dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 271 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; Efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase donepezil hidroklorida, $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

r_U dan r_S adalah respons puncak donepezil hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar donepezil hidroklorida dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah kadar zat dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi,* 900 mL.

Metode Spektrofotometri

Lakukan penetapan jumlah donepezil hidroklorida, $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl, yang terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Donepezil Hidroklorida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,11 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dalam *Media disolusi* hingga diperoleh kadar *Donepezil Hidroklorida BPFI* (*L*/900) mg per mL, *L* adalah kadar dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 230 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase donepezil hidroklorida, $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

A_U dan A_S adalah serapan donepezil hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Donepezil Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL

Larutan baku; L adalah kadar zat dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi,* 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2 *[Catatan Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 2].* Untuk tablet yang mengandung 23 mg donepezil hidroklorida.

Media disolusi: 900 mL; *Dapar fosfat pH 6,8.*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1 jam, 3 jam, dan 8 jam.

Lakukan penetapan jumlah donepezil hidroklorida, $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutan *amonium fosfat monobasa P* dalam air, 5,0 g per L. Atur pH hingga 2,3 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (25:75). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Donepezil Hidroklorida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Media disolusi* hingga 70% volume labu. Sonikasi sampai larut, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,26 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar akhir (*L*/900) mg per mL, *L* adalah kadar zat dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket. Saring dengan penyaring yang sesuai. Buang 3 mL filtrat pertama.

Larutan uji Saring alikot dengan penyaring yang sesuai. Buang 3 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 1,7 kali waktu retensi donepezil dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar donepezil hidroklorida, $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl yang terlarut pada tiap waktu pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times C_S$$

r_U dan r_S adalah respons puncak donepezil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Donepezil Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.* Hitung persentase donepezil hidroklorida yang terlarut pada tiap waktu pengambilan sampel dengan rumus:

Hasil 1

$$C_1\times V\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

Hasil 2

$$\left\{\left[C_2\times\left(V-V_S\right)\right]+\left[\left(C_1\times V_S\right)\right]\right\}\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

Hasil 3

$$\left(\left\{C_3\times\left[V-\left(2\times V_S\right)\right]\right\}+\left[\left(C_2+C_1\right)\times V_S\right]\right)\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

C_i adalah kadar donepezil hidroklorida dalam mg per mL yang diambil pada waktu tertentu*; V* adalah volume *Media disolusi,* 900 mL; V_S adalah volume *Larutan uji* dalam mL yang diambil pada tiap-tiap waktu pengambilan sampel; *L* adalah kadar zat dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Seperti tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Waktu (i)	Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	1	Tidak lebih dari 20
2	3	Antara 35-60
3	8	Tidak kurang dari 80

Persentase donepezil hidroklorida, $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi*.

UJI 3 *[Catatan Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 3].*

Media disolusi: 900 mL; *Dapar fosfat pH 6,8.*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1 jam, 3 jam, dan 10 jam.

Lakukan penetapan jumlah donepezil hidroklorida, $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl, yang terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Donepezil Hidroklorida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan air hingga 70% volume labu. Sonikasi sampai larut, dinginkan hingga suhu ruang, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dalam *Media disolusi* hingga diperoleh kadar *Donepezil Hidroklorida BPFI* (*L*/900) mg per mL, *L* adalah kadar zat dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring dengan porositas yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 315 nm, gunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung kadar (C_i) dari donepezil hidroklorida, $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl, yang terlarut pada waktu pengambilan sampel (i) dengan rumus:

$$C_i = \left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S$$

A_U dan A_S adalah serapan donepezil hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Donepezil Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.* Hitung persentase donepezil hidroklorida yang terlarut pada tiap waktu pengambilan sampel dengan rumus:

Hasil 1

$$C_1 \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

Hasil 2

$$\{[C_2 \times (V - V_S)] + [(C_1 \times V_S)]\} \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

Hasil 3

$$(\{C_3 \times [V - (2 \times V_S)]\} + [(C_2 + C_1) \times V_S]) \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

C_i adalah kadar donepezil hidroklorida dalam mg per mL yang diambil pada waktu tertentu; V adalah volume *Media disolusi,* 900 mL; V_S adalah volume *Larutan uji* dalam mL yang diambil pada tiap-tiap waktu pengambilan sampel; L adalah kadar zat dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Seperti tertera pada *Tabel 2.*

Tabel 2

Waktu (i)	Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	1	10-30
2	3	35-53
3	10	Tidak kurang dari 80

Persentase donepezil hidroklorida, $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik

Prosedur 1

[Catatan Untuk bahan sintetis, lakukan penetapan menggunakan Prosedur 1 atau Prosedur 2. Prosedur 2 untuk senyawa yang tercantum pada Tabel 4]. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Donepezil Hidroklorida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,8 µg per mL.

Sistem Kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A donepezil dan donepezil tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 8,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A donepezil dan donepezil berturut-turut adalah 0,92 dan 1,0].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak donepezil hidroklorida dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Donepezil Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar donepezil hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. F adalah faktor repons relatif seperti tertera pada *Tabel 3.* Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 3.*

Tabel 3

Nama	Waktu retensi relatif	faktor repons relatif	Batas (%)
Desbenzil donepezil	0,33	1,0	0,5
Donepezil cincin terbuka	0,70	0,6	0,5
Donepezil hidroklorida	1,0	-	-
Donepezil *N*-oksida	1,2	1,0	0,5
Produk degradasi lain	-	-	0,2

Prosedur 2

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

Larutan A Larutan *asam fosfat P* dalam air, 1 mL per L. Atur pH hingga 6,5 dengan penambahan *trietilamin P.* Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Larutan B Gunakan *asetonitril P.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (25:75).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Donepezil Hidroklorida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	75	25
10	40	60
40	40	60
41	75	25
50	75	25

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran spesifik atau produk degradasi lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak donepezil hidroklorida dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Donepezil Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar donepezil hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; F* adalah faktor respons relatif sesuai dengan puncak cemaran, seperti tertera pada *Tabel 4*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 4.*

Tabel 4

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Desbenzil donepezil	0,23	1,5	0,15
Donepezil piridin analog	0,49	1,9	0,15
Donepezil garam kuartener	0,68	0,74	0,15
Donepezil hidroklorida	1,0	1,0	-
Donepezil analog inden	1,7	2,2	0,15
Deoksidonepezil	2,1	1,3	0,15
Masing-masing produk degradasi lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	1,0

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

Pengencer Campuran *metanol P-asam hidroklorida 0,1 N* (75:25)

Fase gerak Larutkan lebih kurang 2,5 g *natrium 1-dekanasulfonat P* dalam 650 mL air. Tambahkan 1,0 mL *asam perklorat P* dan 350 mL *asetonitril P.* Jika perlu atur pH hingga 1,8 dengan penambahan 0,5 mL *asam perklorat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Donepezil Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Donepezil BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *metanol P* 40% volume labu, kocok, dan encerkan dengan air sampai tanda. Kadar *Donepezil Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Donepezil BPFI* berturut-turut 0,2 mg per mL dan 0,008 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Donepezil Hidroklorida BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *Pengencer* 60% volume labu, kocok, dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Kadar *Donepezil Hidroklorida BPFI* adalah 0,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah tablet, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *Pengencer* 75% volume labu, sonikasi dalam penangas ultrasonik selama 20 menit. Kocok campuran selama 30 detik, biarkan dingin hingga suhu ruang, dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. *[Catatan Jika perlu aduk dengan pengaduk magnetik selama 10 menit untuk melarutkan].* Biarkan beberapa menit hingga padatan mengendap. Saring melalui penyaring yang sesuai, buang lebih kurang 2-3 mL filtrat pertama. Larutan mengandung donepezil hidroklorida 0,4 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 271 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Laju alir lebih kurang 1,4 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A donepezil dan donepezil tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan untuk puncak donepezil tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera

pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A donepezil dan donepezil berturut-turut adalah 0,92 dan 1,0]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase donepezil hidroklorida, $C_{24}H_{29}NO_3$.HCl, dalam tablet dengan rumus:

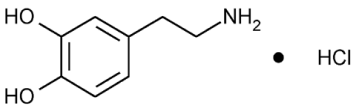
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak donepezil hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Donepezil Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar donepezil hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Penandaan Jika tidak menggunakan *Cemaran organik Prosedur 1*, cantumkan uji *Cemaran organik* yang digunakan. Jika tidak menggunakan uji *Disolusi Uji 1*, cantumkan uji *Disolusi* yang digunakan.

DOPAMIN HIDROKLORIDA
Dopamine Hydrochloride



4-(2-Aminoetil)pirokatetol hidroklorida [62-31-7]
$C_8H_{11}NO_2$.HCl BM 189,64

Dopamin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_{11}NO_2$.HCl, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; bau asam hidroklorida lemah; meleleh pada suhu 240º disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam metanol dan dalam larutan alkali hidroksida; tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Dopamin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dopamin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 25.000) dalam larutan *natrium bisulfit P* (1 dalam 1000) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Dopamin Hidroklorida BPFI*.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B*, dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 400 mg zat dalam 10 mL larutan *natrium bisulfit P* (1 dalam 1000): jernih dan tidak berwarna atau praktis tidak berwarna

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 25).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 25 mL air.

Sulfat <361> Lakukan penetapan dengan melarutkan 500 mg zat dalam 40 mL air: larutan tidak lebih keruh dari larutan pembanding yang mengandung 0,10 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Zat mudah terarangkan <411> Lakukan penetapan dengan melarutkan 100 mg zat dalam 5 mL *asam sulfat LP*: warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan A*.

Cemaran organik Total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Fase gerak Buat campuran *kloroform P*-*metanol P*-larutan *asam asetat glasial P* (3 dalam 10) (13:9:4).

Penampak bercak Campuran sejumlah volume sama larutan *besi(III) klorida P* (1 dalam 10) dan larutan *kalium besi(III) sianida P* (1 dalam 20) yang dibuat segar.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dopamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 30 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar 0,6 mg; 0,3 mg dan 0,15 mg per mL, sesuai dengan kadar cemaran masing-masing 2,0%; 1,0% dan 0,5%.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada jarak yang sama pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*, hingga *Fase gerak* merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap, semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: bercak dopamin dan cemaran umum berwarna biru di bawah cahaya tampak. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku* dan jumlah bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak boleh lebih dari tiga. Perkirakan kadar masing-masing bercak lain selain bercak utama terhadap bercak *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat, larutkan dalam 5 mL *asam format P* dan tambahkan 25 mL *anhidrat asetat P* dan campur. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* dan tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 18,96 $C_8H_{11}NO_2$.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu ruang.

INJEKSI DOPAMIN HIDROKLORIDA
Dopamine Hydrochloride Injection

Injeksi Dopamin Hidroklorida adalah larutan steril dopamin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung dopamin hidroklorida, $C_8H_{11}NO_2$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung antioksidan yang sesuai. *[Catatan Tidak boleh digunakan bila warna larutan lebih gelap dari kuning pucat atau berubah warna]*.

Baku pembanding *Dopamin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *n-butanol P-asam asetat glasial P*-air (4:1:1).

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 80 mg dopamin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Dopamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam larutan *metanol P* (1 dalam 5) hingga kadar 1,6 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada jarak yang sama pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 16,67 unit Endotoksin FI per mg dopamin hidroklorida.

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

Fase gerak Buat campuran natrium 1-oktanasulfonat 0,005 M dalam larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 100) dan *asetonitril P* (87:13). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Dopamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,6 mg per mL.

Larutan baku 2 Pipet 10 mL *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, hingga kadar dopamin hidroklorida lebih kurang 0,16 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *asam benzoat P*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL. Encerkan 1 volume larutan ini dengan 3 volume *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ini dan 10 mL *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 16 mg dopamin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom baja tahan karat 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1,* laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem.* Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara puncak asam benzoat dan dopamin hidroklorida adalah tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg dopamin hidroklorida, $C_8H_{11}NO_2$.HCl, dalam tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

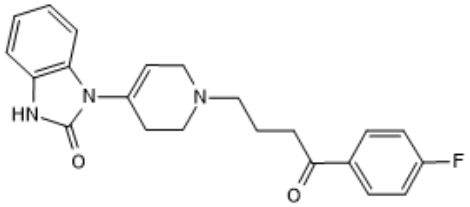
$$\left(\frac{100C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Dopamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, dari kaca Tipe I.

Penandaan Pada etiket dinyatakan bahwa injeksi diencerkan dengan pembawa parenteral yang sesuai untuk infus intravena.

DROPERIDOL
Droperidol



1-[1-[3-(p-Fluorobenzoil)propil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil]-2-benzimidazolinon [548-73-2]
$C_{22}H_{22}FN_3O_2$ BM 379,43

Droperidol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{22}H_{22}FN_3O_2$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan dalam hampa udara pada 70° selama 4 jam.

Pemerian Serbuk hablur atau amorf, putih sampai agak kecoklatan.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Droperidol BPFI;* Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70º selama 4 jam sebelum digunakan. *4,4´-Bis [1,2,3,6-tetrahidro-4-(2-okso-1-benzimidazolinil) -1-piridil] butirofenon BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70º selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Serapan inframerah zat kering yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Droperidol BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 15 µg per mL dalam campuran *asam hidroklorida 0,1 N-isopropanol P* (1 dalam 10) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Droperidol BPFI.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

4,4´-bis[1,2,3,6-tetrahidro-4-(2-okso-1-benzimi dazolinil)-1-piridil] butirofenon Tidak lebih dari 1,5%.

Larutan uji Timbang saksama 30,0 mg zat, larutkan dalam 70 mL *isopropanol P* dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 10,0 mL *asam hidroklorida 0,1 N,* encerkan dengan *isopropanol P* sampai tanda.

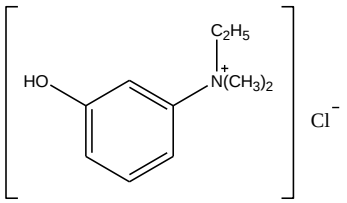
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 330 nm, terhadap blangko campuran *asam hidroklorida 0,1 N* dan *isopropanol P* (1 dalam 10), menggunakan sel 1-cm: serapan tidak lebih dari 0,7 (setara dengan batas 1,5%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 240 mg zat kering, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*. Tambahkan *p-naftolbenzein LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 37,94 mg $C_{22}H_{22}FN_3O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, berisi nitrogen, di tempat sejuk.

EDROFONIUM KLORIDA
Edrophonium Chloride



Etil(m-hidroksifenil) dimetil amonium klorida [116-38-1]
$C_{10}H_{16}ClNO$ BM 201,70

Edrofonium Klorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{10}H_{16}ClNO$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Edrofonium Klorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Edrofonium Klorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 20.000) dalam *asam hidroklorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Edrofonium Klorida BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 273 nm berbeda tidak lebih dari 2,0%.

C. Ke dalam 10 mL larutan zat (1 dalam 10) tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna biru ungu.

D. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 10).

Jarak lebur <1021> Antara 165° dan 170°, disertai peruraian.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara yang sesuai menggunakan *fosfor pentoksida P* sebagai pengering selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g dalam 25 mL air.

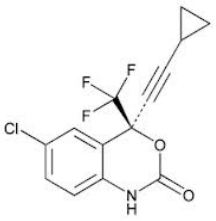
Dimetilaminofenol Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan dalam corong pisah dan larutkan dalam 5 mL air. Tambahkan 5 mL *dapar fosfat pH 8,0* dan kocok. Ekstraksi lima kali, tiap kali dengan 20 mL *kloroform P*, kumpulkan ekstrak dalam labu tentukur 100-mL dan tambahkan *kloroform P* sampai tanda. Serapan larutan ini pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 252 nm tidak lebih dari serapan larutan dimetilaminofenol (1 dalam 200.000) dalam *kloroform P* yang diukur dengan cara sama.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 175 mg, masukkan ke dalam labu yang sesuai, larutkan dalam lebih kurang 20 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 5 mL *raksa(II) asetat LP* dan 1 tetes *kristal violet LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan titrasi blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 20,17 mg $C_{10}H_{16}ClNO$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

EFAVIRENZ
Efavirenz



(S)-6-Kloro-4-(siklopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzokasin-2-on
[154598-52-4]
$C_{14}H_9ClF_3NO_2$ BM 315,67

Efavirenz mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga agak merah muda.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam metanol.

Baku pembanding *Efavirenz BPFI;* tidak boleh dikeringkan; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *[Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi]*. *Senyawa Sejenis B Efavirenz BPFI*. *Efavirenz Rasemat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering pada suhu 105° selama 30 menit dan didinginkan dalam desikator, kemudian didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Efavirenz BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti *Efavirenz BPFI.*

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan krus platina.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kesempurnaan melarut <901> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg per mL dalam *metanol P*.

Air <1031> *Metode 1c* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 100 mg per mL dalam *metanol P*.

Kemurnian Enansiomer Tidak lebih dari 0,5% enansiomer (R)-efavirenz. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *heksan P* - *etanol P* (97:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan waktu retensi Timbang saksama sejumlah *Efavirenz BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Efavirenz Rasemat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm, dipasang berurutan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L40* dengan ukuran partikel 10 µm, dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan waktu retensi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak enansiomer (S)-efavirenz. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak enansiomer (R)-efavirenz dan enansiomer (S)-efavirenz tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0% untuk enansiomer (R)-efavirenz. *Waktu retensi relatif* enansiomer (R)-efavirenz dan enansiomer (S)-efavirenz berturut-turut adalah 0,88 dan 1,00. *[Catatan Lakukan verifikasi identifikasi puncak efavirenz berdasarkan kromatogram* Larutan waktu retensi.*]*

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase enansiomer (R)-efavirenz dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_R}{r_R + r_S}\right) \times 100$$

r_R adalah respons puncak enansiomer (R)-efavirenz dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak enansiomer (S)-efavirenz dalam *Larutan uji*.

Cemaran organik

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

UJI 1

Larutan A, Larutan B, Pengencer dan *Larutan uji*, Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,25 µg per mL.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B efavirenz dan efavirenz tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak efavirenz *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Efavirenz BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar efavirenz dalam mg per mL *Larutan uji* dan *F* adalah faktor respons relatif seperti yang tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan *total cemaran* tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1.*

Tabel 1

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Efavirenz aminoalkohol	0,48	0,26	0,15
Analog efavirenz etena (Senyawa sejenis B efavirenz)	0,93	0,91	0,40
Efavirenz penta-3-ena-1-in (cis)	1,16	1,0	0,10[a]
Efavirenz penta-3-ena-1-in (trans)	1,16	1,0	0,10[a]
Efavirenz pentenein	1,16	1,0	0,10[a]
Analog efavirenz pentin	1,2	1,0	0,15
Metil efavirenz	1,28	1,0	0,10
Efavirenz amino alkohol metil karbamat	1,33	0,83	0,10
N-benzilefaverinz	1,8	0,71	0,25
Efavirenz benzoilaminoalkohol	1,9	0,56	0,15
Analog kuinolin	1,45	2,0	0,10
Efavirenz amino alkohol etil karbamat	1,53	0,83	0,10
Cemaran yang tidak teridentifikasi	1,60	1,0	0,10
Efavirenz amino alkohol bis(etoksikarbonil)	1,63	0,34	0,10
Cemaran yang tidak teridentifikasi	2,1	1,0	0,10
Turunan siklobutenilindol	2,18	0,48	0,10
Cemaran yang tidak diketahui lainnya (masing-masing)	-	1,0	0,10
Cemaran yang diabaikan	-	-	0,05
Total cemaran	-	-	1,0

[a] *[Catatan Jika hasil melebihi 0,10%, lakukan Uji 2 untuk membagi tiga cemaran "coeluting" dan menjamin setiap cemaran memenuhi batas]*

UJI 2 [Catatan Uji 2 merupakan tambahan pada Uji 1 jika jumlah tiga cemaran pada waktu retensi relatif 1,16 pada Uji 1 melebihi 0,10%.]

Pengencer Campuran *asetonitril P-asam trifluoroasetat P-air* (55:0,05:45). *[Catatan Gunakan asam trifluoroasetat yang dibuka tidak lebih dari 6 bulan.]*

Larutan A Buat campuran *asetonitril P-asam trifluoroasetat P-air* (4:0,005:6). Saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-asam trifluoroasetat P-air* (8:0,005:2). Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Efavirenz BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,25 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
40	0	100
45	0	100
45,1	100	0
50	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiga cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak efavirenz dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Efavirenz BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar efavirenz dalam µg per mL *Larutan uji* dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel 2.* Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2* sebagai berikut:

Tabel 2

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Efavirenz	1,0	1,0	-
Efavirenz penta-3-ena-1-in (cis)	1,10	1,1	0,10
Efavirenz penta-3-ena-1-in (trans)	1,13	1,1	0,10
Efavirenz pentenein	1,14	1,0	0,10

Abaikan respons puncak kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar *[Catatan Lindungi larutan efavirenz dari cahaya. Gunakan vial polipropilen KCKT yang direkomendasikan untuk menghindari*

degradasi dari vial kaca tertentu.] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P - air* (1:1).

Larutan A Buat campuran *metanol P - asam trifluoroasetat P - air* (1:0,005:9). Saring dan awaudarakan. *[Catatan Gunakan asam trifluoroasetat yang dibuka tidak lebih dari 6 bulan.]*

Larutan B Buat campuran *metanol P - asam trifluoroasetat P - air* (9:0,005:1). Saring dan awaudarakan. *[Catatan Gunakan asam trifluoroasetat yang dibuka tidak lebih dari 6 bulan.]*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Efavirenz BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Efavirenz BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 250 µg per mL dan 1,0 µg per mL. *[Catatan Larutkan dengan Pengencer lebih kurang 65% volume labu dan kocok selama 30 menit sampai larut sempurna. Encerkan dengan Pengencer sampai tanda.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL. *[Catatan Larutkan dengan Pengencer lebih kurang 65% volume labu dan kocok selama 30 menit sampai larut sempurna. Encerkan dengan Pengencer sampai tanda.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm, kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	60	40
16	50	50
23	35	65
28	30	70
29	20	80
31	20	80
32	60	40
40	60	40

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B efavirenz dan efavirenz tidak kurang dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0% untuk efavirenz.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase efavirenz, $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Efavirenz BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar efavirenz dalam mg per mL *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

KAPSUL EFAVIRENZ
Efavirenz Capsules

Kapsul Efavirenz mengandung efavirenz, $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 108,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Efavirenz BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Efavirenz BPFI*.

Identifikasi

A. Masukkan isi satu kapsul ke dalam tabung bertutup. Tambahkan 5 mL *asetonitril P,* kocok sampai terdispersi dengan menggunakan pengaduk vorteks, ambil 3 mL larutan ini dan sentrifus selama 5 menit. Pindahkan 1-2 mL beningan ke dalam wadah yang sesuai dan bersih, uapkan pelarut dengan aliran *nitrogen P* sampai kering. Spektrum serapan inframerah 0,5-1 mg residu yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam 200 mg *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Efavirenz BPFI.*

B. Masukkan isi satu kapsul ke dalam tabung bertutup. Tambahkan 40 mL *asetonitril P*, kocok selama 30 menit, saring melalui penyaring yang sesuai. Buang 2 mL filtrat pertama dan encerkan filtrat dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL. Spektrum serapan ultraviolet menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan baku *Efavirenz BPFI* dalam *asetonitril P* dengan kadar yang sama.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air yang mengandung *natrium lauril sulfat P* 1,0%. *[Catatan Jangan diawaudarakan.]*

Alat tipe 2: 50 rpm, dengan singker spiral

Waktu : 45 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Efavirenz BPFI* (L/900), masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *metanol P* tidak lebih dari 10% volume labu untuk melarutkan efavirenz. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL untuk kapsul yang mengandung 50 mg efavirenz atau 0,02 mg per mL untuk kapsul yang mengandung 100 mg atau 200 mg efavirenz.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati kadar larutan baku.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah efavirenz, $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 247 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase efavirenz yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)\times D\times V\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Efavirenz BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar efavirenz dalam mg per kapsul seperti tertera pada etiket; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji* dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.
Prosedur keseragaman kandungan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Efavirenz BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Masukkan isi 1 kapsul ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dengan 40,0 mL *asetonitril P*, kocok selama 30 menit dan saring dengan penyaring nilon yang sesuai atau PVDF. Pipet sebagian filtrat ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 246 nm, menggunakan *asetonitril P* sebagai blangko. Hitung persentase efavirenz, $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times D\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan efavirenz *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Efavirenz BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah kadar efavirenz dalam mg per kapsul seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Larutan uji* dan *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.
Pengencer, Larutan A, Larutan B dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *Efavirenz BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Efavirenz BPFI* masing-masing lebih kurang 1,25 µg per mL dan 0,005 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B efavirenz dan efavirenz tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0% untuk efavirenz.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak efavirenz *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Efavirenz BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar efavirenz dalam mg per mL *Larutan uji* dan *F* adalah faktor respons relatif seperti yang tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Efavirenz aminoalkohol (produk degradasi)	0,48	0,26	0,25
Turunan efavirenz etena	0,93	-	*
Efavirenz penta-3-ena-1-in (cis)	1,16	-	*
Efavirenz penta-3-ena-1-in (trans)	1,16	-	*

Efavirenz pentenein	1,16	-	*
Turunan efavirenz pentin	1,2	-	*
Metilefavirenz	1,28	-	*
Efavirenz aminoalkohol metil karbamat	1,33	-	*
N-benzilefavirenz	1,8	-	*
Efavirenz benzoilaminoalkohol	1,9	-	*
Turunan kuinolin (produk degradasi)	1,45	2,0	0,20
Efavirenz aminoalkohol etil karbamat	1,53	-	*
Cemaran tidak teridentifikasi	1,60	-	*
Efavirenz aminoalkohol bis (etoksikarbonil)	1,63	-	*
Cemaran tidak teridentifikasi	2,1	-	*
Turunan siklobutenilindol	2,18	-	*
Masing-masing produk degradasi lain	-	1,0	0,20
Total cemaran	-	-	0,50

Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%

* Hanya untuk informasi. Berikut adalah cemaran proses yang diawasi pada bahan obat dan tidak dimasukkan ke dalam *total cemaran*.

Penetapan kadar *[Catatan Lindungi larutan efavirenz dari cahaya. Gunakan vial polipropilen KCKT yang direkomendasikan untuk menghindari degradasi dari vial kaca tertentu.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P - air* (1:1).

Larutan A Buat campuran *metanol P - asam trifluoroasetat P - air* (1:0,005:9). Saring dan awaudarakan. *[Catatan Gunakan asam trifluoroasetat yang dibuka tidak lebih dari 6 bulan.]*

Larutan B Buat campuran *metanol P - asam trifluoroasetat P - air* (9:0,005:1). Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi*.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Efavirenz BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Efavirenz BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL. *[Catatan Lakukan sonikasi untuk melarutkan sebelum diencerkan hingga volume akhir.]*

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar efavirenz dan senyawa sejenis B efavirenz masing-masing 250 µg per mL dan 1 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama tidak kurang dari 10 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi tiap kapsul. Masukkan semua isi kapsul ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah *asetonitril P*, ekstraksi dengan mengkocok selama 30 menit, encerkan dengan *asetonitril P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 5 mg per mL efavirenz. *[Catatan Simpan dalam wadah terlindung cahaya.]*

Larutan uji Saring sejumlah *Larutan uji persediaan*. Pipet sejumlah volume filtrat ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 250 µg per mL. *[Catatan Simpan dalam wadah terlindung cahaya.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm, kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10*. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	60	40
16	50	50
23	35	65
28	30	70
29	20	80
31	20	80
32	60	40
40	60	40

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B efavirenz dan efavirenz tidak kurang dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk puncak efavirenz.

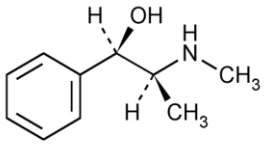
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase efavirenz dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Efavirenz BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar efavirenz dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

EFEDRIN
Ephedrine



(-)-Efedrin [299-42-3]
$C_{10}H_{15}NO$ BM 165,23
Hemihidrat [50906-05-3] BM 174,24

Efedrin adalah senyawa anhidrat atau mengandung tidak lebih dari setengah molekul air hidrat; mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{10}H_{15}NO$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Zat padat menyerupai lemak, tidak berwarna, atau granul atau hablur putih. Terurai secara bertahap bila terkena cahaya, melebur pada suhu antara 33º-40º, keragaman suhu lebur akibat perbedaan kandungan molekul air. Efedrin anhidrat mempunyai suhu lebur lebih rendah dari efedrin dengan setengah molekul air hidrat. Larutan bereaksi alkalis terhadap *lakmus P*.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter; sedikit dan lambat larut dalam minyak mineral; larutan menjadi keruh bila efedrin mengandung air lebih dari 1%.

Baku pembanding *Efedrin Sulfat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL tambahkan sejumlah volume *asam sulfat 0,1 N* dengan buret untuk menetralkan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Encerkan dengan air sampai tanda. Campur 2 mL larutan dengan 10 mL *etanol P*, uapkan di atas tangas uap dengan dialiri udara hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Efedrin Sulfat BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara –40,3° dan –43,3°; lakukan penetapan dengan melarutkan sejumlah zat dalam *asam hidroklorida 0,6 N* hingga kadar lebih kurang 25 mg per mL.

Air <1031> *Metode Ib* Antara 4,5% dan 5,5% untuk zat yang mengandung air hidrat; tidak lebih dari 0,5% untuk zat anhidrat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,030%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat dan tidak lebih keruh jika dibandingkan dengan 0,20 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Sulfat Larutkan 100 mg zat dalam 40 mL air, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 3 N* dan 1 mL *barium klorida LP*: tidak terjadi kekeruhan sebelum 10 menit.

Cemaran umum <481>
Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*
Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*
Fase gerak Buat campuran *2-propanol P-amonium hidroksida P-kloroform P* (80:15:5).
Penampak bercak Gunakan teknik penampak *nomor 1* diikuti *nomor 4*.

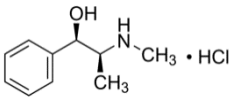
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 10 mL *etanol P* netral, tambahkan 5 tetes indikator *merah metil LP* dan 40,0 mL *asam hidroklorida 0,1 N LV*. Titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam hidroklorida 0,1 N
setara dengan 16,52 mg $C_{10}H_{15}NO$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, di tempat dingin.

Penandaan Pada etiket tertera bentuk anhidrat atau hidrat. Jika pada etiket tertera efedrin untuk pembuatan sediaan yang mengandung efedrin, berarti menggunakan efedrin anhidrat.

EFEDRIN HIDROKLORIDA
Ephedrine Hydrochloride



(-)-Efedrin hidroklorida [50-98-6]
$C_{10}H_{15}NO.HCl$ BM 201,69

Efedrin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{10}H_{15}NO.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk atau hablur halus, putih; tidak berbau; terpengaruh oleh cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Efedrin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi
A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* hanya menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Efedrin Hidroklorida BPFI*.
B. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman-kebasaan Larutkan 1,0 g zat dalam 20 ml air dan tambahkan 1 tetes *merah metil LP*. Jika larutan berwarna kuning, akan berubah menjadi merah pada penambahan tidak lebih dari 0,10 ml *asam sulfat 0,02 N*. Jika larutan berwarna merah muda, berubah menjadi kuning pada penambahan tidak lebih dari 0,20 ml *natrium hidroksida 0,02 N*.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 217° dan 220°.

Rotasi jenis <1081> Antara –33,0° dan –35,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per ml dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Sulfat Larutkan 50 mg zat dalam 40 ml air, tambahkan 1 ml *asam hidroklorida 3 N* dan 1 ml *barium klorida LP*: tidak terjadi kekeruhan dalam 10 menit.

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

Dapar Larutan *amonium* asetat 11,60 gram per liter atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

F*ase gerak metanol P-dapar (6:94) Larutan kesesuaian sistem*. Timbang saksama sejumlah *Efedrin Hidroklorida BPFI* dan *Pseudoefedrin Hidroklorida BPFI* larutkan dalam *fase gerak* masing-masing 0,1 mg per ml.

Larutan sensitivitas Timbang saksama sejumlah *Efedrin hidroklorida BPFI* larutkan dalam *fase gerak* hingga kadar 3,8 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Efedrin hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *fase gerak* hingga kadar 30 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dan encerkan dengan *fase gerak* hingga kadar 7,5 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 257 nm dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit.
Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara efedrin dan pseudoefedrin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur "signal to noise"* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak *Efedrin Hidroklorida BPFI* dalam Larutan baku*;* C_S adalah kadar *Efedrin hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar efedrin hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif. Lihat *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Nama Senyawa	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Efedrin	1,0	-	-
Pseudoefedrin	1,1	-	-
α-Asetilbenzil alcohol	1,4	2,5	0,2
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,5

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam labu erlenmeyer, tambahkan 50 ml *etanol* P. Tambahkan 5 ml *Asam hidroklorida 0,01 N* Titrasi dengan *Natrium hidroklorida 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL Natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 20,17 mg $C_{10}H_{15}NO.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET EFEDRIN HIDROKLORIDA
Ephedrine Hydrochloride Tablets

Tablet Efedrin Hidroklorida mengandung Efedrin Hidroklorida, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Efedrin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah tablet yang setara dengan 0,1 g efedrin hidroklorida dengan 20 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, saring, *bilas* filtrat dua kali, masing-masing dengan 20 mL *kloroform P*, buang lapisan kloroform. Basahkan lapisan air dengan *amonia 5 N* dan ekstraksi dua kali, masing-masing dengan 30 mL campuran *kloroform P-etanol P* (3:1), keringkan ekstrak dengan *natrium sulfat anhidrat P*, saring dan uapkan dengan tekanan 15 mmHg sampai diperoleh volume terkecil. Siapkan cakram *kalium bromida* 0,3 g, teteskan larutan kloroform pada permukaan cakram dan panaskan pada 50° selama 2 menit. Serapan inframerah zat menunjukkan bilangan gelombang yang sama dengan *Efedrin Hidroklorida BPFI*.

B. Pada uji *Senyawa sejenis*, bercak utama kromatogram yang diperoleh dari *Enceran larutan uji I* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Sejumlah serbuk tablet setara dengan 400 mg efedrin hidroklorida digerus dua kali, tiap kali dengan 10 mL *kloroform P*, buang kloroform. Maserasi residu dengan 30 mL *etanol P* hangat selama 20 menit, saring, uapkan filtrat di atas tangas air; keringkan residu pada suhu 80°. Larutkan 10 mg residu dalam 1 mL air, tambahkan 0,1 mL *tembaga(II) sulfat P* 10% dan 1 mL *natrium hidroksida 5 N*: terjadi warna ungu. Tambahkan 1 mL *eter P* dan kocok: lapisan eter berwarna ungu dan lapisan air berwarna biru.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet.*

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Campuran *silika gel G*.

Fase gerak Campuran *isopropanol P-amonium hidroksida* 13,5 *M-kloroform P* (80:15:5).

Penampak bercak Ninhidrin LP.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg efedrin hidroklorida, ekstraksi dengan 5 mL *metanol P*, saring.

Enceran larutan uji I Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Enceran larutan uji II Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Efedrin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Enceran larutan uji I*, *Enceran larutan uji II* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara, semprot dengan *Penampak bercak* dan panaskan pada suhu 110° selama 5 menit. Bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji II*. Abaikan bercak dengan warna lebih lemah dari warna lapisan lempeng.

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

Fase gerak Campuran *natrium dioktil sulfosuksinat 0,005 M* dalam campuran *asam asetat glasial P-air-metanol P* (1:35:65) saring dan awaudarakan.

Larutan baku Buat larutan *Efedrin Hidroklorida BPFI* 0,1% dalam *metanol P* 60%.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg efedrin hidroklorida, masukkan dalam labu tentukur 50-mL tambahkan 30 mL *metanol P*, kocok selama 10 menit, tambahkan air hingga tanda. Saring melalui penyaring yang sesuai, gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase efedrin hidroklorida, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak efedrin hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Efedrin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar efedrin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

EFEDRIN SULFAT
Ephedrine Sulfate

(-)-Efedrin sulfat (2:1) (garam) [134-72-5]
$(C_{10}H_{15}NO)_2.H_2SO_4$ BM 428,54

Efedrin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $(C_{10}H_{15}NO)_2.H_2SO_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk atau hablur halus, berwarna putih dan tidak berbau, menjadi gelap jika terpapar cahaya.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; sedikit larut dalam etanol.

Baku pembanding *Efedrin Sulfat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Efedrin Sulfat BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A, B,* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman-kebasaan Larutkan 1,0 g zat dalam 20 mL air dan tambahkan 1 tetes *merah metil LP*. Jika larutan berwarna kuning, akan berubah menjadi merah pada penambahan tidak lebih dari 0,10 mL *asam sulfat 0,02 N*. Jika larutan berwarna merah muda, berubah menjadi kuning pada penambahan tidak lebih dari 0,20 mL *natrium hidroksida 0,02 N*.

Rotasi jenis <1081> Antara –30,5° dan –32,5°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg zat per mL air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; Timbang saksama sejumlah 500 mg zat, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,14%; lakukan penetapan mengunakan 200 mg zat dan tidak lebih keruh jika dibandingkan dengan 0,40 mL *asam hidroklorida* 0,02 N

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *etanol P*

Larutan baku Gunakan pelarut *etanol P*

Fase gerak Buat campuran *isopropil alkohol P-amonium hidroksida P-kloroform P* (80:15:5).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 1* dan *4* secara berurutan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam corong pisah dan larutkan dalam lebih kurang 10 mL air. Jenuhkan larutan dengan *natrium klorida P* (lebih kurang 3 g), tambahkan 5 mL *natrium hidroksida 1 N* dan ekstraksi 4 kali, tiap kali menggunakan 25 mL *kloroform P*. Kumpulkan dan bilas ekstrak kloroform dengan 10 mL larutan *natrium klorida P* jenuh dengan pengocokan, dan lewatkan melalui saringan kapas murni yang telah dijenuhkan dengan *kloroform P*. Larutan bilasan diekstraksi kembali dengan 10 mL *kloroform P*, masukkan ekstrak ke dalam kumpulan ekstrak kloroform. Tambahkan *merah metil LP* dan titrasi dengan *asam perklorat dioksan 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko, dan jika perlu lakukan koreksi.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 21,43 mg $(C_{10}H_{15}NO)_2.H_2SO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

INJEKSI EFEDRIN SULFAT
Ephedrine Sulfate Injection

Injeksi Efedrin Sulfat adalah larutan steril efedrin sulfat dalam *Air untuk Injeksi*, mengandung Efedrin Sulfat,$(C_{10}H_{15}NO)_2.H_2SO_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Efedrin Sulfat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Campurkan 1 mL injeksi dengan 5 mL *etanol P*, uapkan dengan aliran udara di atas tangas uap hingga kering. Residu yang diperoleh menunjukkan reaksi seperti tertera pada uji *Identifikasi A* dalam *Efedrin Sulfat*.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A, B*,dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

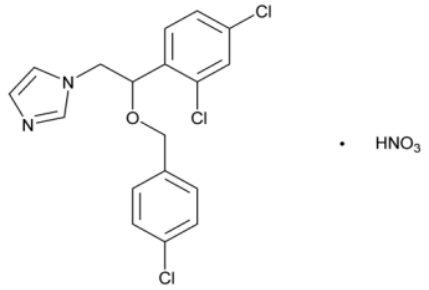
Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,7 unit Endotoksin FI per mg efedrin sulfat.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 250 mg efedrin sulfat ke dalam corong pisah, jika perlu tambahkan air hingga volume 10 mL. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Efedrin Sulfat*, mulai dari "Jenuhkan larutan dengan *natrium klorida P*".

Wadah dan penyimpanan *Dalam wadah dosis tunggal atau ganda*, terlindung cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I.

EKONAZOL NITRAT
Econazole Nitrate



(±)-1-[2,4-dikloro-ß-[(p-klorobenzil)oksi]fenetil]-imidazol mononitrat [24169-02-6]
$C_{18}H_{15}Cl_3N_2O.HNO_3$ BM 444,70

Ekonazol Nitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih 102,0%, $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O.HNO_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih, agak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam eter; sukar larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; larut dalam metanol.

Baku pembanding *Ekonazol Nitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ekonazol BPFI; Senyawa Sejenis B Ekonazol BPFI; Senyawa Sejenis C Ekonazol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ekonazol Nitrat BPFI.*

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

C. Kocok 10 mg zat dengan 5 mL air, dinginkan dalam es hingga terbentuk suspensi, tambahkan 0,4 mL larutan kalium klorida (1 dalam 10), 0,1 mL *difenilamin LP* dan tambahkan 5 mL *asam sulfat P* tetes demi tetes sambil dikocok: terjadi warna biru terang.

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

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing sejumlah *Senyawa Sejenis A Ekonazol BPFI; Senyawa Sejenis B Ekonazol BPFI; Senyawa Sejenis C Ekonazol BPFI* dan *Ekonazol Nitrat BPFI*, larutkandan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,02; 0,02; 0,02; dan 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Sistem komatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,*rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *Senyawa Sejenis C Ekonazol BPFI* dan ekonazol tidak kurang dari 3,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk senyawa sejenis A ekonazol; senyawa sejenis B ekonazol; senyawa sejenis C ekonazol dan ekonazol tidak lebih dari 3 %;

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A ekonazol; senyawa sejenis B ekonazol; atau senyawa sejenis C ekonazol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis A ekonazol, senyawa sejenis B ekonazol atau senyawa sejenis C ekonazol dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis A ekonazol, senyawa sejenis B ekonazol atau senyawa sejenis C ekonazol dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Ekonazol BPFI; Senyawa Sejenis B Ekonazol BPFI*; atau *Senyawa Sejenis C Ekonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar ekonazol nitrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase cemaran tidak spesifik lainnya dalam zat dengan rumus :

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ekonazol Nitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* C_U adalah kadar ekonazol nitrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A ekonazol	0,2	0,375
Senyawa sejenis B ekonazol	0,6	0,375
Senyawa sejenis C ekonazol	0,8	0,375
Ekonazol	1,0	-
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	2,0

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1%.

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

Larutan A Buat larutan *amonium asetat P* 0,77 gram per L.

Larutan B Campuran *metanol P-Larutan A* (20:80).

Larutan C Campuran *asetonitril P-metanol P* (60:40).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi*<931>.

Pengencer Campuran *metanol P*-air (40:60).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ekonazol Nitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat,larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3µm. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 35º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	60	40
25	10	90
27	10	90
27,1	60	40
30	60	40

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ekonazol nitrat, $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O.HNO_3$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ekonazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ekonazol Nitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar ekonazol nitrat dalam mg per mL *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

KRIM EKONAZOL NITRAT
Econazole Nitrate Cream

Krim Ekonazol Nitrat mengandung Ekonazol Nitrat, $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O.HNO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ekonazol Nitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Campur sejumlah krim setara dengan 40 mg ekonazol nitrat dengan 20 mL campuran *asam sulfat 1 M-metanol P* (1:4), ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 50 mL *diklorometan P*, buang fase organik. Basakan fase air dengan *amonia 2 M* dan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 40 mL *diklorometan P*. Kumpulkan ekstrak diklorometan, kocok dengan 5 g *natrium sulfat anhidrat P*, saring dan encerkan filtrat dengan *diklorometan P* hingga 100 mL. Uapkan 50

mL filtrat hingga kering dan larutkan residu dalam 50 mL campuran *asam hidroklorida 0,1 N-isopropanol P* (1:9). Serapan larutan pada rentang panjang gelombang 240 nm hingga 350 nm menunjukkan maksimum pada 265, 271 dan 280 nm. Perbandingan serapan maksimum pada 271 dan 280 nm adalah 1,55 hingga 1,77.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji 2* sesuai dengan puncak utama *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

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

Dapar fosfat Buat campuran 2,5 g *kalium fosfat monobasa P* dan 2,5 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 mL air.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat- metanol P* (1:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Buat larutan *Ekonazol Nitrat BPFI* 0,1% dalam *metanol P*.

Larutan baku internal Buat larutan mikonazol nitrat 0,05% dalam *metanol P* .

Larutan baku Buat campuran 10,0 mL *Larutan baku persediaan*, 20,0 mL *Larutan baku internal*, 45 mL *metanol P* dan 25 mL *Dapar fosfat.*

Larutan uji 1 Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 10 mg ekonazol nitrat, campur dengan 20,0 mL *Larutan baku internal* dan 55 mL *metanol P*, hangatkan di atas tangas air selama 30 detik dan kocok selama 1 menit. Ulangi proses penghangatan dan pengocokan dua kali dan tambahkan 25 mL *Dapar fosfat*, dinginkan dalam tangas es selama 15 menit dan sentrifus selama 10 menit, gunakan beningan, jika perlu saring.

Larutan uji 2 Buat dengan cara yang sama seperti pada *Larutan uji 1* dengan menggunakan 20 mL *metanol P* sebagai pengganti *Larutan baku internal.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 232 nm dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit.

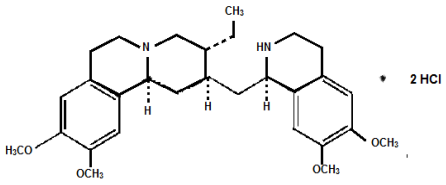
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku, Larutan uji 1* dan *Larutan uji* 2 ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg ekonazol nitrat, $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O.HNO_3$ dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$100\,C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Larutan baku* dalam persen; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ekonazol nitrat terhadap mikonazol nitrat dari *Larutan uji 1* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Jika disimpan dalam tube aluminium, permukaan dalam harus dilapisi pelapis yang sesuai.

EMETIN HIDROKLORIDA
Emetine Hydrochloride



Emetin dihidroklorida [316-42-7]
$C_{29}H_{40}N_2O_4.2HCl$ BM 553,56

Emetin Hidroklorida adalah garam hidroklorida dari alkaloid yang diperoleh dari *Ipecac*, atau dibuat dengan metilasi sefaelin, atau secara sintetik. Mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,5%, $C_{29}H_{40}N_2O_4.2HCl$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau agak kekuningan; tidak berbau; dipengaruhi cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Baku pembanding *Emetin Hidroklorida BPFI*; Untuk penetapan kuantitatif, lakukan penetapan susut pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Gunakan zat yang tidak dikeringkan, lakukan koreksi terhadap hasil susut pengeringan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering pada suhu 105° selama 2 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya paada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Emetin Hidroklorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 µg per mL zat dalam *asam sulfat 0,5 N* menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Emetin Hidroklorida BPFI*.

C. Larutan 50 mg per mL zat menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B, C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031>*Metode I* Antara 15,0% dan 19,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Keasaman Larutkan 100 mg zat dalam 10 mL air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,5 mL agar terjadi warna kuning.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, larutkan dalam 5 mL *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan. Biarkan dingin, tambahkan 10 mL *dioksan P*, 5 mL *raksa(II) asetat LP* dan 3 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perkorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 27,68 mg $C_{29}H_{40}N_2O_4.2HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan pada suhu 25° masih boleh disimpan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI EMETIN HIDROKLORIDA
Emetine Hydrochloride Injection

Injeksi Emetin Hidroklorida adalah larutan steril Emetin Hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung emetin hidroklorida anhidrat, $C_{29}H_{40}N_2O_4.2HCl$, setara dengan emetin hidroklorida tidak kurang dari 84,0% dan tidak lebih dari 94,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Emetin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan senyawa mudah menguap dengan pemanasan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan sebagai faktor koreksi. *Sefaelin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Uapkan 1 mL volume injeksi pada tangas uap hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Emetin Hidroklorida BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B*, *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,0.

Sefaelin Tidak lebih dari 2%; Bercak Sefaelin dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dan tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku [Catatan Lakukan pengujian dalam cahaya redup hingga eluasi selesai.]* Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku, *Penampak bercak* Lakukan seperti tertera pada Sefaelin dalam *Emetin Hidroklorida*.

Larutan uji Uapkan sejumlah volume injeksi pada tangas uap sampai kering dengan dialiri *nitrogen P*. Larutkan sisa dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Sefaelin* dalam *Emetin Hidroklorida*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,4 unit Endotoksin FI per mg emetin hidroklorida.

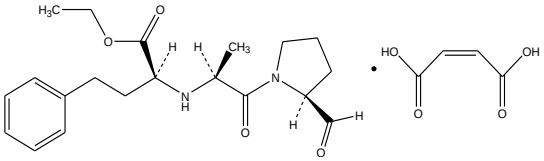
Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 120 mg emetin hidroklorida, masukkan dalam alat pengekstraksi yang cocok berisi 20 mL air. Tambahkan *amonium hidroklorida 6 N* hingga larutan bereaksi alkalis kuat dan ekstraksi dengan *eter P* hingga 0,5 mL lapisan air yang sedikit diasamkan dengan *asam hidroklorida P* tidak memberikan endapan dengan penambahan beberapa tetes *kalium raksa(II) iodida LP*. Uapkan kumpulan ekstrak eter di atas tangas uap, biarkan beberapa mL eter yang tersisa menguap secara spontan. Tambahkan pada residu 2 mL *etanol P* netral, 30,0 mL *asam sulfat 0,02 N LV*, hangatkan hati-hati hingga larut, dinginkan, tambahkan *merah metil LP* dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,02 N LV*.

Tiap mL asam sulfat 0,02 N
setara dengan 5,536 mg $C_{29}H_{40}N_2O_4.2HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I.

ENALAPRIL MALEAT
Enalapril maleate



1-[N-[(S)-1-Karboksi-3-fenilpropil]-L-alanil]-L-prolin 1[1]-etil ester, maleat (1:1)[76095-16-4]
$C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$ BM 492,52

Enalapril Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih kotor, melebur pada suhu lebih kurang 144°.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam pelarut organik non polar, sukar larut dalam pelarut organik semi polar, agak sukar larut dalam air, larut dalam etanol, mudah larut dalam metanol dan dalam dimetilformamida.

Baku pembanding *Enalapril Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Enalapril Maleat BPFI.*

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

Rotasi jenis <1081> Antara -41,0° dan -43,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg dan suhu 60° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa sejenis Tidak lebih dari 1,0% dari satu cemaran dengan waktu retensi relatif 1,10, tidak lebih dari 0,3% dari cemaran lainnya dan total cemaran tidak lebih dari 2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 6,8, *Dapar fosfat pH 2,5*; *Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan pengencer, Larutan Enalapril diketopiperazin, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi.* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Enalapril Maleat BPFI,* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, dengan *Larutan pengencer* hingga kadar lebih kurang 3 µg per mL.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* yang tertera pada *Penetapan kadar*.

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

$$100\left(\frac{C_S}{C_T}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Enalapril Maleat BPFI* dalam mg per mL *Larutan Baku*; C_T adalah kadar enalapril maleat dalam mg per mL *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak setiap cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak enalapril maleat dari *Larutan baku*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

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

Dapar fosfat pH 6,8 Timbang lebih kurang 2,8 g *natrium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam 900 mL air. Atur pH lebih kurang 6,8 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 9 M*, encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar fosfat pH 2,5 Timbang lebih kurang 2,8 g *natrium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam 900 mL air. Atur pH lebih kurang 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan A Buat campuran *dapar fosfat pH 6,8-asetonitril P* (19:1), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *dapar fosfat pH 6,8-asetonitril P* (17:33), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan campuran bervariasi *Larutan A* dan *Larutan B*, jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *dapar fosfat pH 2,5-asetonitril P* (95:5), saring dan awaudarakan.

Larutan enalapril diketopiperazin Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Enalapril Maleat BPFI* dan masukkan hati-hati pada dasar gelas piala 100 mL hingga membentuk suatu gundukan. Letakkan gelas piala tersebut diatas lempeng pemanas pada lebih kurang setengah dari suhu maksimum lempeng pemanas dan panaskan selama lebih kurang 5-10 menit hingga meleleh. Segera pindahkan gelas piala dari pemanas dan biarkan hingga dingin *[Catatan Hindarkan pemanasan berlebihan untuk mencegah penguraian karena panas menyebabkan warna cokelat]*. Tambahkan 50 mL asetonitril dan sonikasi selama beberapa menit hingga larut. Larutan ini mengandung enalapril diketopiperazin antara 0,2-0,4 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Enalapril Maleat BPFI*, larutkan dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Tambahkan 1 mL *Larutan enalapril diketopiperazin* ke dalam 50 mL *Larutan baku* dan campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg enalapril maleat, masukkan dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,1 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L21*. Pertahankan suhu kolom pada 70° dan laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	95	5	keseimbangan
0 – 20	95 → 40	5 → 60	gradien linier
20 – 25	40	60	isokratik
25 – 26	40 → 95	60 → 5	gradien linier
26 - 30	95	5	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; waktu retensi relatif enalapril dan enalapril diketopiperazin berturut-turut adalah 1,0 dan 2,1; resolusi, *R*, antara enalapril dan enalapril diketopiperazin tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Enalapril Maleat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ENALAPRIL MALEAT
Enalapril Maleate Tablets

Tablet Enalapril Maleat mengandung enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Enalapril Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Enalaprilat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kandungan air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisa kuantitatif; jika perlu sonikasi untuk melarutkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat pH 6,8*.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, yang terlarut seperti tertera pada *Prosedur keseragaman kandungan* dalam *Keseragaman sediaan* kecuali gunakan *dapar fosfat pH 6,8* menggantikan *Dapar* pada pembuatan *Larutan baku*, gunakan alikot yang disaring dan jika perlu buat modifikasi untuk kadar uji dan baku yang sesuai.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar dan *Fase gerak* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Enalapril Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan lebih kurang 50 mL *Dapar*, kocok dan jika perlu sonikasi hingga larut. Encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.

Larutan uji Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur yang cukup untuk mendapatkan larutan dengan kadar 0,1 mg per mL. Buat seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*, dimulai dengan "Tambahkan sejumlah volume *Dapar* hingga setengah dari volume nominal labu tentukur".

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 300 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0, faktor kapasitas, *k',* tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% *[Catatan Faktor ikutan puncak enalapril dapat diminimumkan dengan pengaturan suhu kolom antara 45°-50° dan kenaikan pH komponen berair Fase gerak dari pH 2,2 menjadi pH*

2,6; faktor kapasitas dapat dinaikkan dengan menurunkan jumlah asetonitril dalam Fase gerak.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

T adalah jumlah mg enalapril maleat dalam tiap tablet seperti tertera pada etiket, *C* adalah kadar *Enalapril Maleat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar enalapril maleat dalam mg per mL *Larutan uji* sesuai jumlah tiap tablet pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak enalapril dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Cemaran organik Tidak lebih dari 5,0% jumlah semua senyawa sejenis termasuk enalaprilat dan enalapril diketopiperazin. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, *Fase gerak*, *Larutan baku enalaprilat*, *Larutan enalapril diketopiperazin*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku senyawa sejenis Pipet 1 mL *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Larutan baku senyawa sejenis* dan *Dapar* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak dalam larutan uji yang lebih besar dari 0,1% respons puncak enalapril, yang tidak teramati dalam *Dapar*. Hitung persentase enalapril anhidrat (sebagai enalapril maleat) dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{492{,}52}{348{,}39}\right)\left(\frac{CV}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{100}{L}\right)$$

C adalah kadar *Enalaprilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *492,52* dan *348,39* berturut-turut adalah bobot molekul enalapril maleat dan enalapril anhidrat; *V* adalah kapasitas nominal dalam mL labu tentukur yang mengandung *Larutan uji*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak enalapril dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; dan *L* adalah jumlah enalapril maleat dalam mg pada tablet seperti tertera pada etiket.

Hitung persentase enalapril diketopiperazin (sebagai enalapril maleat) dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{492{,}52}{358{,}44}\right)\left(\frac{C'V}{N}\right)\left(\frac{r_U}{1{,}25r_S}\right)\left(\frac{100}{L}\right)$$

C' adalah kadar *Enalapril Maleat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku senyawa sejenis*; *492,52* dan *358,44* berturut-turut adalah bobot molekul enalapril maleat dan enalapril diketopiperazin; *V* adalah kapasitas nominal dalam mL labu tentukur yang mengandung *Larutan uji*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak enalapril diketopiperazin dalam *Larutan uji;* 1,25 adalah respons relatif enalapril diketopiperazin terhadap enalapril maleat; r_S adalah respons puncak enalapril dalam *Larutan baku senyawa sejenis*; dan *L* adalah jumlah enalapril maleat dalam mg pada tablet seperti tertera pada etiket.

Hitung persentase senyawa sejenis lainnya, dengan rumus:

$$\left(\frac{C'V}{N}\right)\left(\frac{r_R}{r_S}\right)\left(\frac{100}{L}\right)$$

r_R adalah jumlah respons senyawa sejenis selain asam maleat, enalapril, enalaprilat dan enalapril diketopiperazin dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak enalapril dari *Larutan baku* masing-masing senyawa sejenis.

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

Dapar Timbang lebih kurang 1,38 g *natrium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam 800 mL air. Atur pH hinggá lebih kurang 2,2 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (5:25), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku enalaprilat Timbang seksama sejumlah *Enalaprilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan enalapril diketopiperazin Timbang lebih kurang 20 mg *Enalapril Maleat BPFI* dan masukkan hati-hati pada dasar gelas piala 100-mL hingga membentuk suatu gundukan. Letakkan gelas piala tersebut diatas lempeng pemanas pada lebih kurang

setengah dari suhu maksimum lempeng pemanas dan panaskan selama lebih kurang 5-10 menit hingga meleleh. Angkat segera gelas piala dari pemanas dan biarkan hingga dingin *[Catatan Hindarkan pemanasan berlebihan untuk mencegah penguraian karena panas menyebabkan warna cokelat]*. Setelah dingin tambahkan 50 mL *asetonitril P* dan sonikasi selama beberapa menit hingga larut. Larutan ini mengandung enalapril diketopiperazin antara 0,2 - 0,4 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20,0 mg *Enalapril Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Pipet 0,5 mL *Larutan baku enalaprilat* ke dalam labu tentukur tersebut, dan tambahkan lebih kurang 50 mL *Dapar* hingga larut, jika perlu sonikasi. Encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Larutan ini mengandung *Enalapril Maleat BPFI* lebih kurang 0,2 mg per mL dan *Enalaprilat BPFI* 0,002 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 0,5 mL *Larutan enalapril diketopiperazin* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Larutan baku* sampai tanda.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur, tambahkan sejumlah volume *Dapar* lebih kurang setengah dari volume nominal labu tentukur, sonikasi selama 15 menit dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *Dapar* sampai tanda, kocok dan sonikasi selama 15 menit. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil dan buang filtrat pertama. Larutan ini mengandung enalapril maleat 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; waktu retensi relatif asam maleat, enalaprilat, enalapril dan enalapril diketopiperazin berturut-turut lebih kurang 0,3; 0,5; 1,0 dan 1,5 *[Catatan Respons puncak hasil penguraian enalapril diketopiperazin karena panas (jika ada, waktu retensi relatifnya lebih kurang 1,2*) *tidak lebih besar dari 15% respons enalapril diketopiperazin]*; efisiensi kolom untuk enalaprilat, enalapril dan enalapril diketopiperazin berturut-turut tidak kurang dari 1000, 300 dan 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan enalapril tidak lebih dari 2,0; resolusi, *R*, antara puncak asam maleat dan enalaprilat, antara puncak enalaprilat dan enalapril, antara puncak enalapril dan enalapril diketopiperazin masing-masing tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif enalapril pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan respons puncak enalaprilat tidak lebih dari 5%.

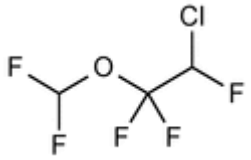
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg enalapril maleat $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$ dalam tiap tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{CV}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Enalapril Maleat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*, *V* adalah kapasitas nominal dalam mL labu tentukur yang berisi *Larutan uji*, *N* adalah jumlah tablet yang digunakan dalam *Larutan uji*, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak enalapril *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ENFLURAN
Enflurane



(±)-2-Kloro-1,1,2-trifluoroetil difluorometil eter [13838-16-9]
$C_3H_2ClF_5O$ BM 184,49

Enfluran mengandung tidak kurang dari 99,9% dan tidak lebih dari 100,0% $C_3H_2ClF_5O$.

Pemerian Cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna, stabil; bau lemah, tidak mudah terbakar.

Kelarutan Sukar larut dalam air; bercampur dengan pelarut organik, pelarut lemak dan pelarut minyak.

Baku pembanding *Enfluran BPFI*; tidak boleh dikeringkan, setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, terhindar dari paparan panas.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang diteteskan dalam lempeng *natrium klorida P* atau *kalium klorida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Enfluran BPFI.*

Bobot jenis <981> Tidak kurang dari 1,516 dan tidak lebih dari 1,519.

Indeks bias <1001> Tidak kurang dari 1,3020 dan tidak lebih dari 1,3038 pada suhu 20°.

Keasaman-kebasaan Kocok 20 mL zat dengan 20 mL *air bebas karbon dioksida P* selama 3 menit dan biarkan lapisan terpisah: untuk menetralkan lapisan air diperlukan tidak lebih dari 0,10 mL *natrium hidroksida 0,010 N* atau tidak lebih dari 0,60 mL *asam hidroklorida 0,010 N* dengan indikator *ungubromokresol LP*.

Air <1031>*Metode I* tidak lebih dari 0,14%

Residu tidak menguap Tidak lebih dari 2 mg; uapkan 10,0 mL zat dalam cawan penguap yang telah ditara pada suhu ruang dan keringkan residu pada suhu 50º selama 2 jam.

Klorida <361> Kocok 25 mL zat dengan 25 mL air selama 5 menit dan biarkan cairan terpisah sempurna. Pisahkan lapisan air, pada lapisan air tambahkan 1 tetes *asam nitrat P* dan 5 tetes *perak nitrat LP*: opalensensi yang dihasilkan tidak lebih keruh dari yang dihasilkan oleh larutan yang mengandung 0,35 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Ion fluorida Tidak lebih dari 10 µg per mL.

[Catatan Untuk seluruh pengujian gunakan peralatan plastik].

Dapar Larutkan 110 g *natrium klorida P* dan 1 g *natrium sitrat P* dalam 700 mL air dalam labu tentukur 2000-mL. Tambahkan hati-hati 150 g *natrium hidroksida P* dan kocok hingga larut. Dinginkan hingga suhu ruang, sambil diaduk, tambahkan hati-hati 450 mL *asam asetat glasial P* pada larutan dingin. Dinginkan, tambahkan 600 mL *isopropanol P*, encerkan dengan air sampai tanda; pH larutan antara 5,0 dan 5,5.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 221 mg *natrium fluorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 150º selama 4 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 20 mL air, kocok hingga larut. Tambahkan 1,0 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2500), encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan mengandung 1 mg *ion fluorida*. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dari bahan plastik.

Larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Dapar* hingga diperoleh larutan dengan kadar 1, 3, 5, dan 10 µg per mL.

Larutan uji persediaan Kocok sejumlah zat dengan air (1:1) selama 5 menit, biarkan cairan terpisah sempurna. Gunakan lapisan air.

Larutan uji Pipet sejumlah Larutan uji persediaan, encerkan dengan *Dapar* (1:1).

Prosedur Ukur potensial *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam mV seperti tertera pada *Titrimetri* <711> menggunakan pH meter yang mempunyai keberulangan minimum lebih kurang 0,2 mV dan dilengkapi dengan sistem elektrode ion spesifik fluorida-kalomel berlapis kaca. *[Catatan Pada waktu pengukuran, celupkan electrode ke dalam larutan yang telah dipindahkan ke dalam gelas piala 150 mL berisi pengaduk magnetik berlapis politetrafluoroetilen. Aduk selama 1-2 menit hingga tercapai keseimbangan, rekam potensial. Bilas dan keringkan elektrode setiap pengukuran, hati-hati agar kristal elektrode ion spesifik tidak rusak]*. Buat kurva baku logaritma kadar ion fluorida *Larutan baku* dalam µg per mL terhadap potensial dalam mV. Tentukan kadar ion fluorida dalam µg per mL *Larutan uji*, berdasarkan hasil pengukuran potensial *Larutan uji* dan *kurva baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Gunakan enfluran.

Sistem kromatografi Kromatograf gas yang dilengkapi dengan detektor penghantar panas dan kolom baja tahan karat 4 mm x 3 m berisi bahan pengisi 20% fase diam *G4* pada partikel penyangga *S1A* 60 - 80 mesh. Pertahankan suhu injektor pada suhu lebih kurang 200º dan suhu kolom diatur secara terprogram dengan kenaikan suhu 6º per menit dari 60º sampai 125º. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan laju alir 60 mL per menit.

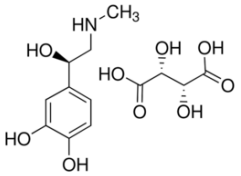
Prosedur Suntikkan sejumlah volume *Larutan uji* (lebih kurang 30 µL) ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase enfluran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak enfluran dan r_T adalah jumlah semua respons puncak.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan terlindung dari panas berlebih.

EPINEFRIN BITARTRAT
Epinephrine Bitartrate



Garam (-)-3,4-dihidroksi-α-[(metilamino)metil] benzil alkohol (+)-tartrat (1:1) [51-42-3]

$C_9H_{13}NO_3.C_4H_6O_6$ BM 333,29

Epinefrin Bitartrat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_9H_{13}NO_3.C_4H_6O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau putih keabu-abuan atau abu-abu cokelat muda perlahan menjadi gelap pada paparan cahaya dan udara. Larutan dalam air bersifat asam terhadap lakmus, pH lebih kurang 3,5.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sedikit larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Epinefrin Bitartrat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 3 jam sebelum digunakan. *Norepinefrin Bitartrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 20 mL air yang mengandung lebih kurang 100 mg *natrium bisulfit P*. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga larutan berbau amoniak dan dinginkan dalam lemari pendingin selama 1 jam. Saring endapan, *bilas* 3 kali, tiap kali dengan 2 mL air dingin, dengan 5 mL *etanol P* dingin dan terakhir dengan 5 mL *eter P* dingin, keringkan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 3 jam. Epinefrin yang dihasilkan memenuhi *Identifikasi* berikut.

A. Pada 5 mL *Dapar ftalat pH 4,0*, tambahkan 0,5 mL larutan agak asam epinefrin yang dihasilkan (1 dalam 1000) dan 1,0 mL *iodum 0,1 N*, biarkan selama 5 menit, tambahkan 2 mL larutan *natrium tiosulfat P* (1 dalam 40): terjadi warna merah tua.

B. Rotasi jenis antara -50° dan –53,5°; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Rotasi Optik dan Rotasi Jenis* <1081> menggunakan 200 mg epinefrin yang ditimbang seksama, dan dilarutkan dalam larutan *asam klorida P* (1 dalam 20) hingga 10,0 mL.

Jarak lebur <1021> antara 147° dan 152°, disertai peruraian.

Susut pengeringan <1121> tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Adrenalon Daya serap pada panjang gelombang 310 nm tidak lebih dari 0,2; lakukan penetapan seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> menggunakan larutan dalam *asam klorida P* (1 dalam 200) yang mengandung 4 mg per mL.

Norepinefrin bitartrat Tidak lebih dari 4,0%.

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi*<931>.

Fase gerak Campuran *n-butanol P*-air-*asam format P* (7:2:1)

Larutan baku epinefrin Timbang saksama sejumlah *Epinefrin Bitartrat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 200 mg per mL. Pipet sejumlah volume larutan ini, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Larutan baku norepinefrin Timbang saksama sejumlah *Norepinefrin Bitartrat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 8,0 mg per mL. Pipet sejumlah volume larutan ini, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg larutan dalam 1,0 mL air dan encerkan dengan *metanol P* hingga 10,0 mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku epinefrin*, *Larutan baku norepinefrin* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Biarkan bercak mengering dan masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang tidak dijenuhkan, berisi fase gerak hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan mengering dalam aliran udara hangat. Semprot dengan *Folin-Ciocalteu-Fenol LP*, kemudian dengan larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10). Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku epinefrin*. Bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih besar dan intensif dari bercak yang diperoleh dari *Larutan baku norepinefrin*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg, larutkan dalam 20 mL *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan. Tambahkan *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 33,33 mg $C_9H_{13}NO_3.C_4H_6O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI EPINEFRIN
Epinephrine Injection

Injeksi Epinefrin adalah larutan steril Epinefrin dalam *Air untuk Injeksi* yang disiapkan dengan bantuan *asam hidroklorida* atau dapar lain yang sesuai, mengandung Epinefrin, $C_9H_{13}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Epinefrin Bitartrat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan

dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Pada 5 mL larutan dapar asam ftalat pH 4,0 (pada 50 mL *kalium biftalat 0,2 M* tambahkan 0,1 mL *asam hidroklorida 0,2 M*, encerkan dengan air hingga 200 mL) tambahkan 0,5 mL injeksi dan 1 mL *iodum 0,1 N* campur dan biarkan selama 5 menit. Tambahkan 2 mL larutan *natrium tiosulfat P* (1 dalam 40): terjadi warna merah tua.

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

Kejernihan dan warna larutan

Larutan baku Pipet 2 mL *larutan iodum 0,1 N* ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan dengan mengamati sejumlah volume injeksi (*Larutan uji*) dalam tabung kaca jernih yang sesuai dengan latar belakang putih: tidak berwarna merah muda dan tidak terdapat endapan. Jika ada warna kuning dalam *Larutan uji*, tentukan serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1-cm dengan spektrofotometer yang sesuai pada panjang gelombang 460 nm: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 357,0 unit Endotoksin FI per mg epinefrin.

pH <1071> Antara 2,2 dan 5,0.

Keasaman total Pipet 5 mL injeksi ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 10 mL air dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV* hingga pH 7,40. Lakukan penetapan blangko dan jika perlu lakukan koreksi. Diperlukan tidak lebih dari 25,0 mL *natrium hidroksida 0,01 N LV*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Fase gerak ke dalam 1000 mL larutan *natrium fosfat monobasa 0,05 M*, tambahkan lebih kurang 519 mg natrium 1-oktanasulfonat dan lebih kurang 45 mg *dinatrium edetat P*. Atur pH hingga 3,8 dengan penambahan *asam fosfat P*. Campur 85 bagian larutan ini dengan 15 bagian *metanol P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Epinefrin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 mg epinefrin, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan 10 mg dopamin hidroklorida ke dalam 100 mL *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif epinefrin dan dopamin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 2,0; resolusi, *R*, antara puncak epinefrin dan puncak dopamin hidroklorida tidak kurang dari 3,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg epinefrin, $C_9H_{13}NO_3$, dalam tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$10\left(\frac{183{,}20}{333{,}29}\right)\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Epinefrin Bitartrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *183,20* dan *333,29* berturut-turut adalah bobot molekul epinefrin dan epinefrin bitartrat; *V* adalah volume dalam mL injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan *Dalam wadah dosis tunggal atau ganda*, tidak tembus cahaya, lebih baik menggunakan wadah kaca Tipe I.

Penandaan Etiket menyatakan injeksi tidak boleh digunakan jika terjadi perubahan warna menjadi merah muda atau lebih gelap dari kuning terang atau terjadi endapan.

TETES MATA EPINEFRIN
Epinephrine Opthalmic Solution

Tetes Mata Epinefrin adalah larutan steril epinefrin dalam air dengan penambahan asam hidroklorida. Mengandung Epinefrin, $C_9H_{13}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang

tertera pada etiket. Mengandung antibakteri dan jika diperlukan dapat mengandung antioksidan, dapar, pengkhelat dan pengatur tonisitas yang sesuai.

Baku pembanding *Epinefrin Bitartrat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar.*

B. Larutan zat (1 dalam 2) bersifat memutar bidang polarisasi ke arah kiri.

Kejernihan dan warna larutan Lakukan seperti tertera pada *Uji kejernihan dan warna larutan* dalam *Injeksi Epinefrin* dengan menggunakan larutan tetes mata sebagai larutan uji.

pH <1071> Antara 2,2 dan 4,5.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Dapar pH 5,8 Buat campuran larutan *dikalium hidrogen fosfat 1 M* dan larutan *kalium dihidrogen fosfat 1 M* (1:9). Atur pH hingga 5,80 ± 0,05 dengan penambahan sejumlah kecil salah satu larutan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Epinefrin Bitartrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar 40 µg epinefrin per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah tetes mata yang setara dengan 20 mg epinefrin ke dalam gelas piala 250 mL yang berisi 2,0 mL *Dapar pH 5,8*. Tambahkan 9 g *tanah silika untuk kromatografi P* dan campur. Masukkan campuran halus ke dalam kolom kromatografi berukuran 2,2 cm × 45 cm yang ujungnya sudah diberi wol kaca, tekan perlahan, ketuk-ketuk kolom kromatografi perlahan untuk memapatkan. *Bilas* kering gelas piala dengan 1 g *tanah silika untuk kromatografi P*. Masukkan ke dalam kolom, dan tutup bagian atas kolom dengan wol kaca. Bilas menggunakan 100 mL air yang telah di*bilas* dengan *eter P*, dan buang larutan *pembilas*. Pada 100 mL *eter P* yang telah di*bilas* air tambahkan 1 mL *asam bis(2-etilheksil) fosfat P*, eluasi melalui kolom, kumpulkan eluen ke dalam corong pisah yang berisi 10,0 mL *asam hidroklorida 0,1 N*. Ekstraksi epinefrin ke lapisan asam dan secara perlahan pindahkan lapisan air ke dalam labu tentukur 500-mL. Kocok lapisan eter dua kali, tiap kali dengan 50 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, tambahkan ekstrak air yang bersifat asam ke dalam labu tentukur, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda, dan campur.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm, menggunakan *asam hidroklorida 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg epinefrin, $C_9H_{13}NO_3$, dalam tiap mL tetes mata yang digunakan dengan rumus:

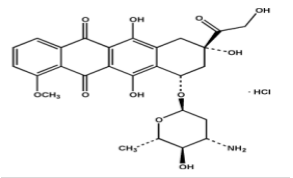
$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)0.5$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Epinefrin Bitartrat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL tetes mata yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Pada etiket harus tertera tetes mata tidak boleh digunakan jika terjadi perubahan warna menjadi merah muda atau lebih gelap dari kuning terang, atau terbentuk endapan.

EPIRUBISIN HIDROKLORIDA
Epirubicin Hydrochoride



(1S,3S)-3-Glikoloil-1,2,3,4,6,11-heksahidro-3,5,12-trihidroksi-10-metoksi-6,11-diokso-1-naftasenil-3-amino-2,3,6-trideoksi-α-L-arabino-heksopiranosid hidroklorida [56390-09-1]

$C_{27}H_{29}NO_{11}.HCl$ BM 579,98

Epirubisin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{27}H_{29}NO_{11}.HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat bebas pelarut.

Pemerian Serbuk, merah jingga.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam metanol; sukar larut dalam etanol anhidrat; praktis tidak larut dalam aseton.

Baku pembanding *Epirubisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Diamkan sampai suhu ruang sebelum dibuka. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14

hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Epirubisin Hidroklorida BPFI*.

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

C. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>. Lakukan penetapan menggunakan 10 mg zat per mL campuran *asam nitrat P*-air (1:1).

Air <1031> *Metode Ic* Tidak lebih dari 4,0%.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 5 mg per mL.

Aseton Tidak lebih dari 1,5%.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,1 unit Endotoksin FI per mg epirubisin hidroklorida. Jika pada etiket tertera epirubisin hidroklorida adalah steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat *Uji Endotoksin Bakteri* <201> seperti tertera pada *Epirubisin Hidroklorida untuk Injeksi*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Jika pada etiket tertera epirubisin hidroklorida steril.

Cemaran organik *[Catatan Diamkan Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, dan Larutan uji, 3 jam sebelum digunakan]*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji, *Sistem kromatografi*, dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Epirubisin Hidroklorida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan identifikasi puncak Larutkan lebih kurang 10 mg *Doksorubisin Hidroklorida BPFI* dalam 10 mL campuran air-*asam fosfat P* (1:1), diamkan selama 30 menit. Atur pH hingga 2,6 dengan penambahan *Larutan natrium hidroksida 2 N.* Tambahkan 15 mL *asetonitril P* dan 10 mL *metanol P* dan campur.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *Larutan identifikasi puncak* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak epirubisin hidroklorida dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Epirubisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar epirubisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji*; *P* adalah potensi epirubisin hidroklorida dalam mg per mg *Epirubisin Hidroklorida BPFI*; *F* adalah faktor respons relatif (seperti tertera pada *Tabel)*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Batas cemaran yang dilaporkan 0,05% dalam area puncak epirubisin dari *Larutan baku*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Doksorubisinon	0,3	1,4	1,0
Daunorubisinon	0,4	1,0	0,5
Doksorubisin	0,8	1,0	1,0
Epirubisin	1,0	-	-
Dihidro daunorubisin	1,1	1,0	0,5
Daunorubisin	1,5	1,0	0,5
Epidaunorubisin	1,7	1,0	1,0
Epirubisin dimer	2,1	1,0	1,0
Cemaran lain	-	1,0	0,5
Total cemaran	-	-	3,0

Penetapan kadar *[Catatan Diamkan Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, dan Larutan uji 3 jam sebelum digunakan]*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Encerkan 10 mL *asam fosfat P* dengan air sampai 100 mL.

Larutan B Larutkan 3,7 g *natrium lauril sulfat P* dalam 950 mL air. Tambahkan 28 mL *Larutan A* dan encerkan dengan air sampai 1000 mL.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-metanol P-Larutan B* (29:17:54), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Epirubisin Hidroklorida BPFI* dan *Doksorubisin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 0,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Epirubisin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai,

larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L13* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Laju alir lebih kurang 2,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak doksorubisin dan epirubisin tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi 3,5 kali waktu retensi puncak epirubisin, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase epirubisin hidroklorida, $C_{27}H_{29}NO_{11}$.HCl, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak epirubisin hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Epirubisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar epirubisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi epirubisin hidroklorida dalam mg per mg *Epirubisin Hidroklorida BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kedap udara, terlindung cahaya. Simpan sesuai instruksi pelabelan. Pada suhu antara 2º dan 8º. Simpan pada suhu ruang. Jika zat steril, simpan pada tempat steril, kedap udara dan tahan dirusak.

INJEKSI EPIRUBISIN HIDROKLORIDA
Epirubicin Hydrochoride Injection

Injeksi Epirubisin hidroklorida mengandung epirubisin hidroklorida, $C_{27}H_{29}NO_{11}$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Epirubisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Diamkan sampai suhu ruang sebelum dibuka. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 2,5 dan 3,5.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,61 unit Endotoksin FI per mg epirubisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Larutan A Larutkan 3,7 g *natrium lauril sulfat P* dalam 950 mL air. Tambahkan 28 mL *asam fosfat P* dan encerkan dengan air hingga 1 L.

Larutan B Encerkan 28 mL *asam fosfat P* dengan air hingga 1 L.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P-Larutan A* (29:17:54). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-metanol P-Larutan B* (29:17:27).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Epirubisin Hidroklorida BPFI* dan *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan identifikasi puncak Larutkan lebih kurang 10 mg *Doksorubisin Hidroklorida BPFI* dalam campuran air-*asam fosfat P* (5:5). Diamkan selama 30 menit. Atur pH hingga 2,6 dengan penambahan *natrium hidroksida 2 N.* Tambahkan 15 mL *asetonitril P* dan 10 mL *metanol P,* dan campur.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Epirubisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *Epirubisin Hidroklorida BPFI* lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Pipet larutan injeksi, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 1 mg per mL. Simpan pada suhu ruang, gunakan selama 4 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L13* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Laju alir lebih kurang 2,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak epirubisin dan doksorubisin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada *penyuntikan* ulang tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan Untuk larutan baku lakukan kromatografi selama 2 kali waktu retensi puncak epirubisin. Untuk larutan kesesuaian sistem, Larutan identifikasi puncak dan Larutan uji, lakukan kromatografi selama 4,5 kali waktu retensi puncak epirubisin. Gunakan Larutan identifikasi puncak untuk identifikasi puncak doksorubisinon].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak epirubisin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Epirubisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar epirubisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi epirubisin hidroklorida dalam mg per mg *Epirubisin Hidroklorida BPFI*; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Doksorubisinon	0,3	1,4	1,8
Daunorubisinon	0,4	1,0	0,5
Doksorubisin	0,8	1,0	1,0
Epirubisin	1,0	-	-
Dihidro daunorubisin	1,1	1,0	0,5
Daunorubisin	1,5	1,0	0,5
Epidaunorubisin	1,7	1,0	-
Epirubisin dimer	2,1	1,0	-
Cemaran lain	-	1,0	0,5
Total cemaran	-	-	3,9

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

Larutan A Larutkan 2,9 g *natrium lauril sulfat P* dalam 950 mL air. Tambahkan 1,4 mL *asam fosfat P* dan encerkan dengan air hingga 1 L.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A* (50:50). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Epirubisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Larutan zat dengan kadar 1 mg per mL, berdasarkan bobot yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm *[Catatan Untuk uji identifikasi B, gunakan detektor "diode array" dengan rentang 200 nm – 400 nm],* dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada *penyuntikan* ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase epirubisin hidroklorida, $C_{27}H_{29}NO_{11}$.HCl, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak epirubisin hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Epirubisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar epirubisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi epirubisin hidroklorida dalam mg per mg *Epirubisin Hidroklorida BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam lemari pendingin.

EPIRUBISIN HIDROKLORIDA UNTUK INJEKSI
Epirubicin Hydrochloride for Injection

Epirubisin Hidroklorida untuk Injeksi adalah sediaan steril epirubisin hidroklorida terliofilisasi dengan zat tambahan yang sesuai. Mengandung tidak kurang

dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{27}H_{29}NO_{11}$.HCl dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Epirubisin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Doksorubisin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, Simpan di tempat terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku

Identifikasi

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

B. Larutkan 10 mg zat dalam 0,5 mL *asam nitrat P*, tambahkan 0,5 mL air dan panaskan diatas api selama 2 menit. Diamkan hingga dingin dan tambahkan *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0; Lakukan penetapan menggunakan larutan 2 mg per mL.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih, jika terbentuk opalesen tidak lebih dari *Suspensi padanan I*; Lakukan penetapan menggunakan larutan 2 mg per mL dari masing-masing isi 5 vial.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 4,0%.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Penyaring Membran* dalam *Uji Sterilitas Produk*. Lakukan penetapan dengan melarutkan sejumlah zat dalam pelarut yang sesuai, kemudian pindahkan ke dalam sekurang-kurangnya 500 mL larutan *natrium klorida* 0,9% steril.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,1 unit Endotoksin FI per mg epirubisin hidroklorida.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Metil p-hidroksibenzoat Tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah metil p-hidroksibenzoat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom yang berisi bahan pengisi *L13* dengan ukuran partikel 3-10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit dan pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak epirubisin dan doksorubisin tidak kurang dan 2,0; faktor ikutan epirubisin antara 0,8 dan 1,4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase *metil p-hidroksibenzoat* dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Metil p-hidroksibenzoat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar *metil p-hidroksibenzoat* dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan pembanding Pipet sejumlah *Larutan uji*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom yang berisi bahan pengisi *L13* dengan ukuran partikel 3-10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit dan pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak epirubisin dan doksorubisin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan epirubisin antara 0,8 dan 1,4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan pembanding* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 3 kali waktu retensi puncak utama dan ukur semua respons puncak.

Hitung kadar masing-masing cemaran kecuali cemaran *metil p-hidroksibenzoat* dengan membandingkan respons puncak cemaran dengan respons puncak *Larutan pembanding*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor koreksi	Batas (%)
Doksorubisinon	0,3	0,7	1,0
Doksorubisin	0,8	-	1,0
Cemaran lain	-	-	0,8
Total cemaran	-	-	2,5

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

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air-*metanol P*-*asam fosfat P* 85% (290:540:170:1), mengandung *natrium lauril sulfat P* 0,2%. Saring dan awaudarakan.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 10 vial. Keluarkan isi semua vial dan campur, bersihkan vial dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi vial. Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Epirubisin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Epirubisin Hidroklorida BPFI* dan *Doksorubisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar berturut-turut 100 µg dan 30 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom yang berisi bahan pengisi *L13* dengan ukuran partikel 3-10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit dan pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak epirubisin dan doksorubisin tidak kurang dan 2,0; faktor ikutan epirubisin antara 0,8 dan 1,4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0.

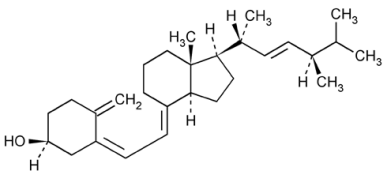
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase epirubisin hidroklorida, $C_{27}H_{29}NO_{11}$.HCl dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Epirubisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar epirubisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan dalam tempat sejuk dan kering.

ERGOKALSIFEROL
Vitamin D
Ergocalciferol



(3ß,5Z,7E,22E)-9,10-Sekoergosta-5,7,10(19),22-tetraena-3-ol [50-14-6]

$C_{28}H_{44}O$ BM 396,65

Ergokalsiferol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{28}H_{44}O$.

Pemerian Hablur putih, tidak berbau; dapat terpengaruh oleh cahaya dan udara.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter dan dalam minyak lemak.

Baku pembanding *Ergokalsiferol BPFI*; simpan dalam lemari pembeku terlindung dari cahaya. Biarkan sampai mencapai suhu ruang sebelum membuka ampul. Gunakan segera setelah dibuka dan buang zat yang tidak digunakan. *Ergosterol BPFI*. *Vitamin D untuk kesesuaian sistem penetapan kadar BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* pada rentang 2-12 µm, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Ergokalsiferol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg zat per mL *etanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ergokalsiferol BPFI*; daya serap masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum

lebih kurang 265 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Ke dalam larutan yang mengandung lebih kurang 0,5 mg zat dalam 5 mL *kloroform P* tambahkan 0,3 mL *anhidrida asetat P* dan 0,1 mL *asam sulfat P*, kocok kuat: terjadi warna merah terang dan dengan cepat berubah menjadi ungu, biru dan akhirnya hijau.

D. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Untuk Larutan baku dan Larutan uji gunakan alat gelas aktinik rendah dan tanpa pemanasan. Gunakan larutan segera]*.

Fase gerak Buat campuran sejumlah volume sama *sikloheksan P* dan *eter P*.

Penampak bercak Buat larutan *asetil klorida P* dalam *antimon triklorida LP* (1 dalam 50).

Pengencer Buat larutan skualan dalam *kloroform P* (1 dalam 100).

Larutan baku A Buat larutan *Ergokalsiferol BPFI* dalam *Pengencer* dengan kadar 50 mg zat per mL.

Larutan baku B Buat larutan *Ergosterol BPFI* dalam *Pengencer* dengan kadar 100 µg zat per mL.

Larutan uji Buat larutan zat dalam *Pengencer* dengan kadar 50 mg per mL.

Prosedur [Catatan Lakukan pengerjaan dalam ruang gelap] Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku A*, *Larutan baku B* dan *Larutan uji*, pada lempeng kromatografi campuran silika gel p setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak* biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: kromatogram dari *Larutan uji* menunjukkan bercak jingga kekuningan, mempunyai harga R_f yang sama seperti *Larutan baku A* dan dapat terlihat bercak ungu di bawah bercak ergokalsiferol. Warna bercak ungu tidak lebih intensif dari bercak ungu *Larutan baku B*.

Jarak lebur <1021> *Metode II* Antara 115º dan 119º.

Rotasi jenis <1081> Antara +103° dan +106°, lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol P* yang mengandung 150 mg zat tiap 10 mL. Buat larutan secepatnya, gunakan ergokalsiferol dari wadah yang dibuka tidak lebih dari 30 menit dan tetapkan rotasi jenis dalam 30 menit setelah pembuatan larutan.

Zat mereduksi

Larutan baku Buat larutan hidrokuinon dalam *etanol mutlak P* dengan kadar 0,2 µg per mL.

Larutan uji Buat larutan zat dalam *etanol mutlak P* dengan kadar 10 mg per mL.

Blangko Gunakan *etanol mutlak P*.

Prosedur Ke dalam masing-masing 10 mL *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* tambahkan 0,5 mL larutan *biru tetrazolium P* dalam *etanol mutlak P* 5 mg per mL. Tambahkan 0,5 mL larutan *tetrametilamonium hidroksida LP-etanol mutlak P* (1 dalam 10). Biarkan campuran selama 5 menit tepat. Tambahkan 1 mL *asam asetat glasial P*. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 525 nm, terhadap *Blangko*: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

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

Heksan dehidrat Buat kolom kromatografi dengan menggunakan tabung kromatografi berdiameter 8 cm, panjang 60 cm, dengan 500 g *tanah silika untuk kromatografi P* ukuran partikel 50-250 µm yang telah diaktifkan dengan pemanasan pada suhu 150° selama 4 jam. Lakukan dengan cara *Kromatografi kolom adsorpsi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Alirkan 500 mL *heksan P* melalui kolom, kumpulkan eluat dalam labu bersumbat kaca.

Fase gerak Buat larutan *n-amil alkohol P* dalam *Heksan dehidrat* (3 dalam 1000).

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 250 mg *Vitamin D untuk kesesuaian sistem penetapan kadar BPFI*, larutkan dalam 10 mL campuran *toluen P-Fase gerak* (1:1). Refluks pada suhu 90° selama 45 menit dan dinginkan; larutan ini mengandung kolekalsiferol, pre-kolekalsiferol dan trans-kolekalsiferol.

Larutan baku persediaan [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah dan buat larutan segar.] Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Ergokalsiferol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam *toluen P* tanpa pemanasan, tambahkan *toluen P* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 0.6 mg zat per mL.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 120 µg zat per mL.

Larutan uji persediaan [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah dan buat larutan segar.] Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam *toluen P* tanpa pemanasan, tambahkan *toluen P* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 0.6 mg zat per mL.

Larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 120 µg zat per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L3*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti

tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak trans-kolekalsiferol dan puncak pre-kolekalsiferol tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak kolekalsiferol tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif pre-kolekalsiferol, trans-kolekalsiferol dan kolekalsiferol berturut-turut adalah lebih kurang 0,4; 0,5 dan 1,0.

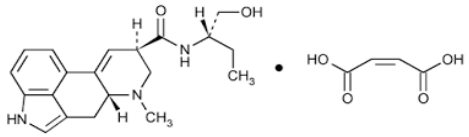
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (5-10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ergokalsiferol, $C_{28}H_{44}O$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ergokalsiferol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ergokalsiferol dalam µg per mL *Larutan uji*.

W**adah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup kedap di bawah *nitrogen P*, di tempat sejuk terlindung dari cahaya.

ERGOMETRIN MALEAT
Ergonovin Maleat
Ergometrine Maleate



9,10-Didehidro-N-[(S)-2-hidroksi-1-metiletil]-6-metilergolina-8ß-karboksamida maleat (1:1) (garam)
[129-51-1]
$C_{19}H_{23}N_3O_2.C_4H_4O_4$ BM 441,48

Ergometrin Maleat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{19}H_{23}N_3O_2.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur halus, putih sampai putih keabu-abuan atau kuning pucat; lama-kelamaan berwarna gelap jika terpapar cahaya; tidak berbau.

Kelarutan Agak larut dalam air; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Ergometrin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ergometrin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet 20 µg per mL dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ergometrin Maleat BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum 311 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Harga R_f bercak utama berwarna biru dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku* seperti tertera pada pengujian *Alkaloida sejenis*.

Rotasi jenis <1081> Antara +51° dan +56°, lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 3 jam.

Alkaloida sejenis Tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Lakukan pengujian segera, terlindung dari cahaya matahari dan sedikit mungkin cahaya buatan.]* Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P*-air (75:25:3). Lakukan penjenuhan selama 30 menit.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Pengencer Campuran *etanol P-amonium hidroksida P* (9:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergometrin Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 10 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,20; 0,10 dan 0,05 mg per mL. Gunakan segera setelah pembuatan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 10 mg per mL. Gunakan segera setelah pembuatan.

Penampak bercak Larutkan 1 g *p-dimetilamino benzaldehid P* dalam campuran dingin 50 mL *asam hidroklorida P* dan 50 mL *etanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku*, semua *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Segera keringkan dengan dialiri *nitrogen P* selama 2 menit. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku*. Bandingkan bercak lain selain bercak

utama pada *Larutan uji*, dengan bercak *Enceran larutan baku*. Bercak dari *Enceran larutan baku* 0,20; 0,10 dan 0,05 mg per mL setara dengan 2,0%, 1,0% dan 0,50% cemaran.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergometrin Maleat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini, encerkan dengan air hingga 100,0 mL.

Prosedur Pipet 5,0 mL masing-masing *Larutan baku*, *Larutan uji* dan air sebagai blangko ke dalam masing-masing Erlenmeyer. Masing-masing tambahkan 10,0 mL *p-dimetilaminobenzaldehid LP*, aduk terus-menerus, diamkan selama 20 menit. Ukur segera serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 555 nm. Hitung kadar dalam mg ergometrin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2.C_4H_4O_4$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Ergometrin Maleat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, di tempat sejuk.

INJEKSI ERGOMETRIN MALEAT
Injeksi Ergonovin Maleat
Ergonovine Maleate injection

Injeksi Ergometrin Maleat adalah larutan steril dalam *Air untuk Injeksi*, mengandung Ergometrin Maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2.C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ergometrin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80º selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, bersifat higroskopik. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Harga R_f dan bercak utama *Larutan uji* berwarna biru, sesuai dengan *Larutan baku A* seperti yang diperoleh pada penetapan *Alkaloida sejenis*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 700,0 unit Endotoksin FI per mg ergometrin maleat.

pH <1071> Antara 2,7 dan 3,5.

Alkaloid sejenis Total cemaran tidak lebih dari 2,0% *[Catatan Lakukan pengujian segera, terlindung dari cahaya matahari dan sedikit mungkin cahaya buatan.]* Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P*-air (75:25:3).

Penampak bercak Larutkan 1 g *p-dimetilamino benzaldehid P* dalam campuran 50 mL *etanol P* dan 50 mL *asam hidroklorida P*.

Campuran pelarut Buat campuran *etanol P-amonium hidroksida P* (9:1)

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergometrin Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Campuran pelarut* hingga kadar 10 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *Campuran pelarut* hingga kadar 0,2 mg; 0,1 mg dan 0,05 mg per mL. Gunakan segera setelah pembuatan.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 5 mg ergometrin maleat ke dalam corong pisah, dan ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 5 mL *kloroform P*. Buang ekstrak kloroform. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga bereaksi basa terhadap kertas *lakmus P* dan ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 5 mL *kloroform P*. Uapkan kumpulan ekstrak dengan bantuan aliran gas *nitrogen P* tanpa pemanasan hingga kering. Larutkan residu dalam 0,5 mL *Campuran pelarut*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku*, semua *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi campuran silika gel p setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama 30 menit, biarkan *Fase gerak* merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Segera keringkan dengan bantuan aliran *nitrogen P* selama 2 menit. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji*, dengan intensitas bercak *Enceran larutan baku*. Bercak dari *Enceran larutan baku* 0,20 mg; 0,10 mg dan 0,05 mg per mL setara dengan 2,0%, 1,0% dan 0,50% cemaran.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Dapar fosfat 0,05 M Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 600 mL air, atur pH hingga 2,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat 0,05 M-asetonitril P* (80:20) saring dan awaudarakan. Waktu retensi ergometrin lebih kurang 3 menit dengan laju alir 1 mL per menit. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergometrin Maleat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, dan tambahkan air secukupnya setara dengan 10% volume akhir, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2 mg ergometrin maleat, encerkan dengan *Fase gerak* dan jika perlu tambahkan air hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL. Volume injeksi dan air yang ditambahkan setara dengan 10% volume akhir.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 312 nm dan kolom 3 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ergometrin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2.C_4H_4O_4$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{CD}{V}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Ergometrin Maleat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; *D* adalah faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I dan di tempat dingin.

TABLET ERGOMETRIN MALEAT
Tablet Ergonovin Maleat
Ergonovine Maleate Tablets

Tablet Ergometrin Maleat mengandung ergometrin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2.C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ergometrin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Harga R_f bercak utama warna biru yang diperoleh pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada uji *Alkaloida sejenis*.

Disolusi <1231>

Media: 900 mL air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah ergonovin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2.C_4H_4O_4$, yang terlarut dengan pengukuran secara spektrofluorometri, jika perlu encerkan alikot dengan Media disolusi, dan larutan baku *Ergometrin Maleat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang eksitasi 322 nm dan panjang gelombang emisi 428 nm.

Toleransi Dalam 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) ergonovin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2.C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Alkaloid sejenis Tidak lebih dari 5,0% *[Catatan Lakukan pengujian segera, terlindung dari cahaya matahari langsung dan sedikit mungkin cahaya lampu.]* Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penampak bercak Larutkan secara hati-hati 800 mg *p-dimetilaminobenzaldehid P* dalam campuran *etanol P-asam sulfat P* (101:11).

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (75:25:1).

Penjerap Gunakan *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Ergometrin Maleat BPFI*, masukkan ke dalam corong pisah, kocok dengan 10 mL air, tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga bereaksi basa terhadap kertas *lakmus P*. Ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 10 mL *kloroform P*. Uapkan kumpulan ekstrak dengan bantuan aliran gas *nitrogen P* tanpa pemanasan, hingga kering. Larutkan dan encerkan residu dengan 10,0 mL *Fase gerak*.

*Larutan baku A, B, C dan D*Pipet sejumlah volume *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar seperti tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Larutan baku	Pengenceran	Kadar (µg RS per mL)	perbandingan dengan Larutan uji (%)
A	(1 dalam 20)	125	5,0
B	(1 dalam 33)	75	3,0
C	(1 dalam 100)	25	1,0
D	(1 dalam 200)	12,5	0,5

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg ergometrin maleat, masukkan ke dalam corong pisah, kocok dengan 10 mL air, tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga bereaksi basa terhadap kertas *lakmus P*. Ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 10 mL *kloroform P*. Uapkan kumpulan ekstrak dengan dialiri gas *nitrogen P* tanpa pemanasan, hingga kering. Larutkan residu dalam 2,0 mL *Fase gerak.*

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji* dan *Larutan bakuA, B, C dan D* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi*Fase gerak* biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan biarkan *Fase gerak* menguap dalam aliran udara dingin. Amati bercak dibawah cahaya ultraviolet. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan tandai bercak utama dan bercak lain berwarna biru. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku*.

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

Dapar fosfat 0,05 M, Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Ergometrin Maleat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergometrin Maleat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg ergometrin maleat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 25 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 5 menit, dinginkan pada suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan sentrifus. Gunakan beningan seperti tertera pada *Prosedur*.

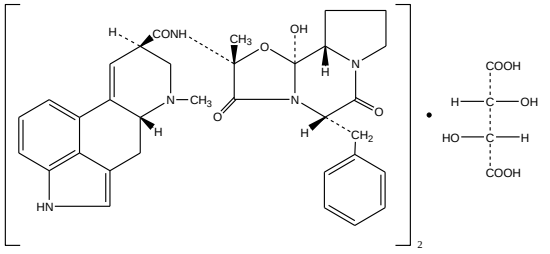
Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Ergometrin Maleat*. Hitung jumlah dalam mg ergometrin maleat, $C_{19}H_{23}N_3O_2.C_4H_4O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Ergometrin Maleat BPFI*, dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ERGOTAMIN TARTRAT
Ergotamine Tartrate



Ergotamini tartrat (2:1) (garam) [379-79-3]
$(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2.C_4H_6O_6$ BM 1313,43

Ergotamin Tartrat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2.C_4H_6O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih hingga kekuningan; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 180° disertai peruraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam 500 bagian air, dalam 500 bagian etanol.

Baku pembanding *Ergotamin Tartrat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Kromatogram *Larutan uji* yang dibuat seperti tertera pada *Uji Alkaloida sejenis* menunjukkan bercak utama berfluoresensi dan bercak utama biru sesuai dengan harga R_f bercak utama dari *Larutan baku A*.

Rotasi jenis ergotamin basa <1081> Antara -155° dan -165° *[Catatan Untuk pengujian ini, gunakan kloroform P yang kandungan alkoholnya sudah dihilangkan terlebih dahulu dengan pencucian dengan air.]* Larutkan lebih kurang 350 mg zat dalam 25 mL larutan *asam tartrat P* (1 dalam 100) di dalam corong pisah, tambahkan 500 mg *natrium bikarbonat P*, dan campur perlahan-lahan dengan saksama. Tambahkan 10 mL *kloroform P*, kocok kuat-kuat dan sesudah lapisan memisah, alirkan lapisan kloroform melalui penyaring kecil yang telah dibasahi dengan *kloroform P* ke dalam labu tentukur 50-mL. Segera lanjutkan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 20 mL *kloroform P*, lewatkan ekstrak melalui penyaring yang sama. Tempatkan labu dalam tangas pada suhu 20° selama 10 menit. Atur volume ekstrak hingga 50,0 mL pada suhu 20° dengan menambahkan *kloroform P*. Campur larutan dan tentukan sudut putaran pada suhu 20°. Tentukan kadar ergotamin dalam larutan *kloroform P* dengan menguapkan 25,0 mL alikot pada penguap rotasi hingga kering pertahankan suhu tangas di bawah 45°. Larutkan

residu dalam 25 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP*, dan titrasi dengan *asam perklorat 0,05 N LV* hingga warna hijau-zamrut. Lakukan penetapan blangko. Tiap mL asam perklorat 0,05 N setara dengan 29,08 mg $C_{33}H_{35}N_5O_5$. Dari sudut putaran larutan dan kadar ergotamin basa.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg.

Alkaloida sejenis *[Catatan Lakukan pengujian terlindung dari cahaya matahari dan sekecil mungkin pengaruh cahaya lampu.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *eter P-dimetilformamida P-kloroform P-etanol mutlak P* (70:15:10:5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ergotamin Tartrat BPFI*, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 10,0 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 0,2 mg; 0,1 mg; 0,05 mg dan 0,025 mg per mL berturut-turut setara dengan 2,0%; 1,0%; 0,5%; 0,25% *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50,0 mg zat larutkan dalam 5,0 mL campuran *kloroform P-metanol P* (9:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan masing-masing *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Tempatkan setiap totolan di atas botol terbuka yang berisi *amonium hidroksida P*, selama 20 detik, biarkan lempeng mengering pada aliran udara dingin, selama 20 detik. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang telah dijenuhkan selama 15 menit dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang 17 cm. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap dengan aliran udara dingin selama lebih kurang 2 menit, dan semprot lempeng dengan larutan segar 200 mg *p-(dimetilamino) benzaldehida P* dalam campuran 5,5 mL *asam klorida P* dan 4,5 mL air. Keringkan lempeng pada suhu 60° selama lebih kurang 5 menit, dan bandingkan kromatogram: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*; dan jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari intensitas bercak utama *Enceran larutan baku* 2,0% dan tidak lebih dari satu bercak lain selain bercak utama yang mempunyai intensitas lebih besar dari baecak utama *Enceran larutan baku* 1,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, larutkan dalam 15 mL campuan *anhidrida asetat P-asam asetat glasial P* (6:100). Tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi *dengan asam perklorat 0,05 N LV* menggunakan buret 10-mL. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,05 N
setara dengan 32,84 mg $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2.C_4H_6O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya, simpan di tempat dingin.

INJEKSI ERGOTAMIN TARTRAT
Ergotamine Tartrate Injection

Injeksi Ergotamin Tartrat adalah larutan steril yang mengandung ergotamin tartrat dan epimer-epimer tartrat, ergotaminin dan senyawa alkaloid lainnya dalam *Air untuk Injeksi* dengan panambahan asam tartrat dan stabilisator yang sesuai. Setiap mL mengandung tidak kurang dari 450 µg dan tidak lebih dari 550 µg alkaloid total. Kandungan ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2.C_4H_6O_6$ tidak kurang dari 52,0% dan tidak lebih dari 74,0% dari kandungan alkaloid total. Mengandung ergotaminin tartat tidak lebih dari 45,0% dari kandungan alkaloid total.

Baku pembanding *Ergotamin Tartrat BPFI;* Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. Simpan dalam tempat dingin; *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 357,0 unit Endotoksin FI per mg ergotamin tartrat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,0.
Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Kloroform Gunakan larutan segar *kloroform P* yang sudah dijenuhkan dengan air.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Ergotamin Tartrat BPFI*, larutkan dalam 50 mL *etanol encer P*, jika perlu hangatkan, encerkan dengan air hingga kadar 50,0 µg per mL.

Larutan ergotamin Pipet sejumlah volume injeksi setara lebih kurang 5 mg ergotamin tartrat, masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan 5 mL *Kloroform* dan natrium karbonat kira-kira setara satu per sepuluh bobot injeksi yang digunakan. Campur dan

tambahkan secukupnya *tanah silika untuk kromatografi P* untuk membuat halus (lebih kurang 1 g untuk setiap mL injeksi yang digunakan ditambah 3 g). Padatkan campuran dalam tabung kromatografi dengan diameter lebih kurang 2,5 cm x 30 cm. Bilas dinding gelas piala dengan 2 mL *Kloroform.* Tambahkan *tanah silika untuk kromatografi P* secukupnya untuk membuat halus dan masukkan ke dalam kolom.

Siapkan kolom kedua menggunakan campuran dari 9 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 7 mL larutan *asam sitrat P* (1 dalam 4). Masukkan campuran 2 g *tanah silika untuk kromatografi P* dan 2 mL air melalui bagian atas kolom kedua. Masukkan sedikit wol kaca dan pasangkan tabung yang mengandung zat supaya eluat dari saluran masuk ke dalam tabung yang mengandung larutan *asam sitrat P*. Tambahkan *Kloroform* 90 mL melalui bagian atas tabung dan tampung eluat dari bagian bawah tabung ke dalam labu tentukur 200-mL. Bilas ujung tabung bagian atas dengan *Kloroform*. Lewatkan *Kloroform* secukupnya melalui bagian bawah tabung untuk mengencerkan eluat sampai tanda. Eluat ini adalah *Larutan ergotamin 1.*

Lepaskan adsorben dari kolom kedua dengan sedikit tekanan udara ke dalam gelas piala 600 mL yang berisi 10 g natrium bikarbonat dan campur. Dengan hati-hati tambahkan 50 mL air sambil diaduk terus menerus. *Bilas* campuran dengan air dalam corong pisah 250 mL dan ekstraksi ergotamin empat kali, tiap kali dengan 15 mL *Kloroform*. Lewatkan ekstrak melalui penyaring wool kaca, kumpulkan ekstrak dalam labu tentukur 100-mL, *bilas* penyaring dan encerkan dengan *Kloroform* sampai tanda. Larutan ini adalah *Larutan ergotamin 2*.

Pipet secara terpisah 10 mL dan 20 mL *Larutan ergotamin 1 dan 2*, masing-masing masukkan ke dalam labu Erlemeyer kecil dan uapkan dengan bantuan aliran udara sampai kering.

Larutan alkaloid total Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2,5 mg ergotamin tartrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 25 mL *etanol P* dan encerkan dengan larutan *asam tartrat P* (1 dalam 100) sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 5 mL *Larutan baku* dan *Larutan alkaloid total* ke dalam labu Erlemeyer kecil. Ke dalam residu kering dari kedua *Larutan ergotamin* tambahkan 5,0 mL larutan segar campuran *etanol P* dan larutan *asam tartrat P* (1 dalam 100) 1:1. Secara bergantian masukkan masing-masing labu ke dalam tangas es dan goyang terus menerus sambil menambahkan tetes demi tetes 10,0 mL *p-dimetilamino benzaldehid LP*. Diamkan dalam suhu ruang dengan cahaya lemah tidak kurang dari 90 menit dan tidak lebih dari 2 jam. Ukur serapan dari 4 larutan tersebut pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 545 nm dengan menggunakan blangko. Hitung jumlah alkaloid total dalam mg ergotamin tartat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2.C_4H_6O_6$ dalam volume injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$0{,}05C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Ergotamin Tartrat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan alkaloid total* dan *Larutan baku.* Hitung persentase *Ergotamin tartrat* yang diperoleh dengan rumus:

$$50\left(\frac{A'}{A_U}\right)$$

A' dan A_U berturut-turut adalah serapan *Larutan ergotamin 1* dan *Larutan alkaloid total.*
Hitung persentase *Ergotamin tartrat* yang diperoleh dengan rumus:

$$50\left(\frac{A''}{A_U}\right)$$

A'' dan A_U berturut-turut adalah serapan *Larutan ergotamin 2* dan *Larutan alkaloid total.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca tipe 1 dan tidak tembus cahaya.

TABLET ERGOTAMIN TARTRAT
Ergotamine Tartrate Tablets

Tablet Ergotamin Tartrat mengandung ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2.C_4H_6O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ergotamin Tartrat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya, di tempat dingin.

Identifikasi Sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg ergotamin tartrat digerus halus dengan 10 mL *heksana P* selama beberapa menit, diamkan dan buang ekstrak *heksana P*. Tambahkan ke dalam residu 10 mL kloroform jenuh amonia(dibuat dengan mengocok *kloroform P* dengan *amonium hidroksida P*, kemudian ambil lapisan kloroform), gerus selama beberapa menit, saring dan uapkan filtrat pada tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam campuran 4 mL *asam asetat*

glasial P dan 4 mL *etil asetat P*. Pada 1 mL larutan ini tambahkan 1 mL *asam sulfat P* secara perlahan dan terus menerus dikocok sampai terbentuk endapan biru hingga kemerahan, dinginkan. Tambahkan 0,1 mL *besi(III) klorida LP*, yang sebelumnya sudah diencerkan dengan air volume sama: tampak warna kemerahan menjadi berkurang dan warna biru semakin jelas.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 1000 mL larutan *asam tartrat P* (1 dalam 100)

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2.C_4H_6O_6$, yang terlarut dengan cara mengukur intensitas fluoresensi alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* pada panjang gelombang eksitasi maksimum lebih kurang 327 nm dan panjang gelombang emisi maksimum 427 nm, jika perlu bandingkan dengan serapan larutan baku yang diketahui kadarnya dalam media yang sama .

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2.C_4H_6O_6$ dari jumlah tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-kalium fosfat monobasa 0,01 M* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Campuran *asetonitril P*-air (55:45).

Larutan baku internal Masukkan lebih kurang 40 mg ergometrin maleat ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Ergotamin Tartrat BPFI*. Masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda sehingga diperoleh kadar *Ergotamin Tartrat BPFI* lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara lebih kurang 10 mg zat ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan 50,0 mL *Larutan baku internal*, 300 mL *Pelarut* dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda dan campur. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, buang 25 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relative ergometrin maleat dan ergotamin tatrat masing-masing lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak analit dengan puncak *Larutan baku internal* tidak kurang dari 3,0. Efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis dan faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2.C_4H_6O_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Ergotamin Tartrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; R_U* dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku* terhadap baku internal.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

TABLET ERGOTAMIN TARTRAT DAN KOFEIN
Ergotamine Tartrate and Caffeine Tablets

Tablet Ergotamin Tartrat dan Kofein mengandung ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2.C_4H_6O_6$ dan kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Catatan Lakukan penetapan segera, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.]*

Baku pembanding *Ergotamin Tartrat BPFI;* Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku, higroskopis. *Kofein BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Ergotaminin BPFI. Teofilin BPFI.*

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL larutan 10 g per L *asam tartrat*. Gunakan larutan segar d- atau l- *asam tartrat P*. Jangan gunakan campuran rasemat.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi dan *Kesesuaian sistem* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring membran yang sesuai dan buang filtrat pertama.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 60 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$yang tertera pada etiket yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kofein pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Kofein BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL dan *L* adalah kadar kofein yang tertera pada etiket dalam mg per tablet. Hitung persentase ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2.C_4H_6O_6$ yang tertera pada etiket yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ergotamin pada panjang gelombang 435 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ergotamin Tartrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL dan *L* adalah kadar ergotamin tartrat yang tertera pada etiket dalam mg per tablet.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2.C_4H_6O_6$ dan tidak kurang dari 75% (Q) kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Ergotaminin dan cemaran senyawa sejenis ergotamin lainnya Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *amonium karbonat P* 0,93 g per Liter, saring melalui penyaring membran yang sesuai. Tambahkan 6,7 mL per Liter *dietilamin P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (50:60). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran *asetonitril P-metanol P* (50:50).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ergotamin Tartrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan *asetonitril P* sebanyak 10% volume labu. Tambahkan *Pengencer* sebanyak 66% volume akhir labu dan jika perlu sonikasi. Biarkan larutan stabil pada suhu ruang dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung 0,4 mg per mL ergotamin tartrat. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam 24 jam.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,004 mg per mL. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam 24 jam.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ergotaminin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,004 mg per mL. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam 24 jam.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 µg per mL. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam 24 jam.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 10 mg ergotamin tartrat, masukkan ke dalam labu yang sesuai. Tambahkan 25,0 mL *Pengencer* ke dalam labu dan jika perlu sonikasi. Biarkan larutan stabil pada suhu ruang. Sentrifugasi, saring beningan melalui penyaring membran yang sesuai dan buang tidak kurang dari 3 mL filtrat pertama. Larutan mengandung 0,4 mg per mL ergotamin tartrat. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam 1 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,3 mL per menit dan pertahankan suhu *"autosampler"* pada 5°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara ergotamin dan ergotaminin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan *"signal to noise"* tidak kurang dari 10. *[Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel 1.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 60 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam

kromatogram selama 3,9 kali waktu retensi ergotamin dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* $r_S$adalah respons puncak ergotamin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ergotamin Tartrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ergotamin tartrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1* .

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Ergotamin	1,0	-
Cemaran lain	1,55	1,5
Ergotaminin	2,85	2,0
Masing-masing cemaran	-	0,5
Total cemaran	-	4,0

Teofilin dan cemaran senyawa sejenis kofein lainnya Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *natrium asetat anhidrat P* 1,6 g per Liter, atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (95:5). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Kofein BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan *Fase gerak* sebanyak 66% volume labu. Sonikasi tidak kurang dari 10 menit dan biarkan larutan stabil pada suhu ruang. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.Larutan mengandung 0,2 mg per mL kofein.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Teofilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar kofein lebih kurang 0,1 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 250 mg kofein, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL dan tambahkan *Fase gerak* sebanyak 66% volume labu. Sonikasi selama tidak kurang dari 45 menit dengan sesekali kocok dan biarkan larutan stabil pada suhu ruang. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan mengandung 1 mg per mL kofein.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Saring melalui penyaring membran yang sesuai dan buang filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* selama 3 kali waktu retensi kofein, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara kofein dan teofilin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan *"signal to noise"* tidak kurang dari 10. *[Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel 2.]*

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

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak kofein dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Kofein BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar kofein dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel 2.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2.* Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%.

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Kofein	1,0	-	-
Teofilin	1,3	1,2	0,1
1,3,9-Trimetilxantin	1,7	1,2	0,1
Formil 1,3-dimetil-5,6-diaminurasil	2,4	1,9	0,1
Masing-masing cemaran	-	1,0	0,2

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

Dapar Campuran *trietilamin P-asam sulfat P*-air (4:0,5:2000). Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam sulfat P* atau *natrium hidroksida 1 N*.

Larutan A Campuran *asetonitril P-Dapar* (15:85).

Laruran B Campuran *asetonitril P-Dapar* (42:58).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Buat larutan *asam tartrat P* 10 g per Liter. Gunakan larutan segar *d*- atau *l*- asam tartrat, jangan gunakan campuran rasemat.

Larutan baku persediaan ergotamin tartrat Timbang saksama sejumlah *Ergotamin Tartrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan *Pengencer* sebanyak 66% volume labu. Sonikasi selama 5 menit dan biarkan larutan stabil pada suhu ruang. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung 0,2 mg per mL ergotamin tartrat.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Kofein BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan *Pengencer* sebanyak 66% volume labu. Sonikasi selama 5 menit dan biarkan larutan stabil pada suhu ruang. Tambahkan *Larutan baku persediaan ergotamin tartrat* secukupnya dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan berturut-turut mengandung 0,01 mg per mL ergotamin tartrat dan 1 mg per mL kofein .

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar ergotamin tartrat dan kofein berturut-turut lebih kurang 0,001 mg per mL dan 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ergotaminin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,001 mg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan *Pengencer* sebanyak 66% volume labu. Kocok secara mekanik selama tidak kurang dari 45 menit untuk membantu melarutkan. Jika perlu longgarkan dan kencangkan penutup beberapa kali selama di kocok untuk mengurangi tekanan. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Gunakan dalam 9 jam.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar ergotamin tartrat dan kofein berturut-turut lebih kurang 0,001 mg per mL dan 0,1 mg per mL. Saring menggunakan penyaring membran yang sesuai dan gunakan filtrat dalam 9 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm (untuk kofein) serangkai dengan detektor fluorometer pada panjang gelombang eksitasi 250 nm dan panjang gelombang emisi 435 nm. Kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit.Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
12	0	100
17	0	100
17,5	100	0
25	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara ergotamin dan ergotaminin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: fakor ikutan untuk ergotamin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif masing-masing untuk kofein dan ergotamin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk kofein, ergotamin, ergotaminin berturut-turut 1,0; 2,6 dan 2,8.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 60 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

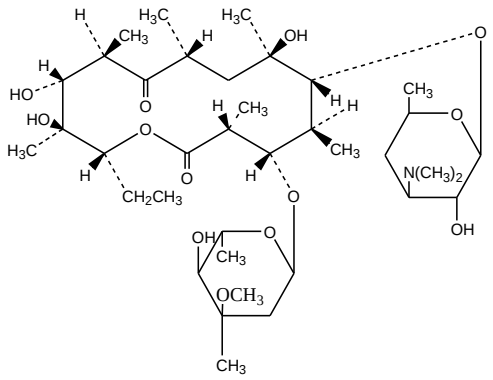
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kofein pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Kofein BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar kofein dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase ergotamin tartrat, $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2.C_4H_6O_6$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ergotamin pada panjang gelombang 435 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ergotamin Tartrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar ergotamin tartrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang terera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya, simpan pada suhu ruang terkendali.

ERITROMISIN
Erythromycin



(*3R*,4S*,5S*,6R*,7R*,9R*,11R*,12R*,13S*, 14R*)-4-[(2,6-Dideoksi-3-C-metil-3-O-metil-α-L-ribo-hekso-piranosil)-oksi]-14-etil-7,12,13-trihidroksi-3,5,7,9,11,13-heksametil-6-[[3,4,6, trideoksi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-heksopiranosil]oksi] oksasiklotetradekana-2,10-dion*
[114-07-8]
$C_{37}H_{67}NO_{13}$ BM 733,94

Eritromisin terutama mengandung eritromisin A, $C_{37}H_{67}NO_{13}$. Jumlah eritromisin A, eritromisin B dan eritromisin C tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 100,5% dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau agak kuning; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu ruang sebelum dibuka. Higroskopik. Setelah dibuka, timbang segera, hindari dari *kelembapan* berlebih, buang sisa. Simpan ampul yang belum dibuka dalam lemari pembeku. Kecuali dinyatakan lain tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan ampul yang tertutup dalam lemari pembeku. *Eritromisin B BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku. *Eritromisin C BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku**.** *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI*, [N-demetil-eritromisin A], ($C_{36}H_{65}NO_{13}$ BM 719,91). Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat kering pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam dan dilarutkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL dan diukur dengan sel 0,1 mm, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Eritromisin BPFI* kecuali pada daerah antara 1980 cm^{-1} dan 2050 cm^{-1}.

Rotasi jenis <1081> Antara -71º dan -78º, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol mutlak P* dengan kadar 20 mg per mL, setelah didiamkan selama 30 menit.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan mengencerkan 1 bagian volume larutan *metanol P* yang mengandung 40 mg per mL dengan 19 bagian volume air.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 10,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 mL larutan *imidazol P* 10% dalam *metanol P* sebagai pengganti metanol di dalam labu titrasi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Tiosianat Tidak lebih dari 0,3%

Larutan baku [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 30 menit]. Timbang saksama lebih kurang 100 mg *kalium tiosianat P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 1 jam dan didinginkan. Timbang 2 kali dan masukkan masing-masing ke dalam dua labu tentukur 50-mL. Pada masing-masing labu tambahkan lebih kurang 20 mL *metanol P*, kocok hingga larut, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL dari masing-masing labu ke dalam dua labu tentukur 50-mL lainnya, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL dari masing-masing labu tersebut ke dalam dua labu tentukur aktinik rendah 50-mL. Pada masing-masing labu tambahkan 1,0 mL *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 30 menit]. Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 50-mL. Tambahkan 20 mL *metanol P*, kocok hingga larut. Tambahkan 1,0 mL *besi(III) klorida LP*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan blangko [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 30 menit]. Masukkan 1,0 mL *besi(III) klorida LP* ke dalam labu tentukur aktinik rendah 50-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih

kurang 492 nm, menggunakan *Larutan blangko*. Hitung nilai kesesuaian, *S* dengan rumus:

$$\left(\frac{A_1}{W_1}\right)\left(\frac{W_2}{A_2}\right)$$

A_1 dan A_2 adalah nilai serapan dari masing-masing *Larutan baku;* W_1 dan W_2 adalah bobot masing-masing dalam mg kalium tiosianat yang digunakan untuk membuat *Larutan baku.* Nilai *S* tidak kurang dari 0,985 dan tidak lebih dari 1,015. Hitung persentase tiosianat dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{58{,}08}{97{,}18}\right)\left(\frac{A_u}{W_u}\right)(0{,}5)\left[\left(\frac{W_1}{A_1}\right)+\left(\frac{W_2}{A_2}\right)\right]$$

58,08 dan *97,18* berturut-turut adalah bobot molekul tiosianat dan kalium tiosianat; A_U adalah serapan *Larutan uji;* W_U adalah bobot zat uji, dalam mg *Larutan uji*; A_1 dan A_2 adalah nilai serapan dari masing-masing *Larutan baku;* W_1 dan W_2 adalah bobot masing-masing dalam mg kalium tiosianat yang digunakan untuk membuat *Larutan baku.*

Cemaran organik Kadar eritromisin A enol eter, eritromisin B, eritromisin C yang diperoleh dari *Penetapan kadar* berturut-turut adalah tidak lebih dari 3,0%; 12,0% dan 5,0%. Gunakan kromatogram *Larutan uji* dan enceran *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*. Hitung persentase senyawa sejenis lain yang mempunyai respons terbesar, selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C dan eritromisin A enol eter, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per mL *Enceran larutan baku; P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI; W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak senyawa sejenis selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C atau eritromisin A enol eter pada kromatogram *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Enceran larutan baku*. Senyawa sejenis lain tidak lebih dari 3,0%.

Hitung persentase eritromisin A enol eter dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{25}{11}\right)\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_E}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per mL *Enceran larutan baku; P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI; W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Enceran larutan baku. 11* adalah faktor respons eritromisin A enol eter terhadap eritromisin A; r_E adalah respons puncak eritromisin A enol eter pada kromatogram *Larutan uji*.

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

Larutan A Larutkan 1,75 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 50 mL air, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *asam fosfat P* (1 dalam 10) atau *natrium hidroksida 0,2 N*, tambahkan 400 mL air, 165 mL *butil alkohol tersier P* dan 30 mL *asetonitril P*. Encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-asetonitril P*-air (5:2:1), jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *Dapar pH 7,0 [lihat pereaksi dan larutan pereaksi]-metanol P* (15:1).

Dapar pH 3,5 Pada 20 mL *Dapar pH 7,0* tambahkan *asam fosfat P* hingga pH 3,5.

[Catatan Gunakan larutan berikut segera setelah dibuat atau dalam 1 hari jika disimpan dalam lemari pendingin].

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Eritromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 5 mL *metanol P*, kocok hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Enceran larutan baku Masukkan 3,0 mL *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung *Eritromisin BPFI* lebih kurang 0,12 mg per mL.

Larutan baku eritromisin B dan C Timbang saksama masing-masing lebih kurang 5 mg *Eritromisin B BPFI* dan *Eritromisin C BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 5 mL *metanol P*, kocok hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan resolusi Masukkan lebih kurang 2 mg *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI* ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 0,4 mL *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan baku eritromisin B dan eritromisin C* sampai tanda.

Larutan waktu retensi eritromisin A enol eter Larutkan lebih kurang 10 mg *Eritromisin BPFI* dalam 2 mL *metanol P*. Tambahkan 10 mL *Dapar pH 3,5* biarkan selama lebih kurang 30 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 5 mL *metanol P*, kocok hingga larut. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L21* (1000 Å) dan pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 65°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis N eritromisin (N-dimetil eritromisin A), eritromisin C, eritromisin A dan eritromisin B berturut-turut adalah lebih kurang 0,56; 0,61; 1,0 dan 1,6; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis N eritromisin dan puncak eritromisin C tidak kurang dari 0,8 dan antara puncak senyawa sejenis N eritromisin dan puncak eritromisin A tidak kurang dari 5,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan waktu retensi eritromisin A enol eter*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif puncak eritromisin A enol eter lebih kurang 3,2 terhadap puncak eritromisin A dari kromatogram *Larutan resolusi*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku, Enceran larutan baku, Larutan baku Eritromisin B dan Eritroimisin C* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram sampai terlihat puncak eritromisin A enol eter, ditetapkan dari kromatogram *Larutan waktu retensi eritromisin A enol eter* (lebih kurang 5 kali waktu retensi puncak utama eritromisin A). Ukur respons puncak. Hitung persentase eritromisin A dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25\left(\frac{C_A P}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_A}\right)$$

C_A adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji;* r_U dan r_A berturut-turut adalah respons puncak eritromisin A dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Hitung persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25\left(\frac{C_S P}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_s adalah kadar *Eritromisin B BPFI* dan *Eritromisin C BPFI* dalam mg per mL dalam *Larutan baku Eritromisin B* dan *Eritromisin C*; *P* adalah persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam *Eritromisin BPFI*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak eritromisin B dan C dari *Larutan uji* dan *Larutan baku Eritromisin B* dan *Eritromisin C.*

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah zat yang ditimbang saksama larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg eritromisin per mL. Encerkan larutan secara kuantitatif menggunakan *Dapar nomor 3* untuk memperoleh larutan uji dengan kadar diperkirakan setara dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SALEP ERITROMISIN
Erythromycin Ointment

Salep Eritromisin adalah eritromisin dalam dasar salep yang sesuai. Mengandung eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; Biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Simpan dalam lemari pembeku. Higroskopik. *Eritromisin B BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Eritromisin C BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku**.** *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI.*

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah salep setara dengan lebih kurang 5 mg eritromisin ke dalam corong pisah berisi 50 mL *heksan P*. Kocok hingga larut. Ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 20 mL *metanol P*. Kumpulkan ekstrak metanol dalam gelas piala dan uapkan sampai kering. Larutkan residu dalam 2 mL *metanol P*. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Tablet Eritromisin*, mulai dengan "*Larutan baku*".

B. Waktu retensi puncak eritromisin A, eritromisin B, dan eritromisin C kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, *Larutan baku eritromisin B*, dan *Larutan baku eritromisin C* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 mL campuran *toluen P–metanol P* (7:3) sebagai pengganti *metanol P* dalam bejana titrasi.

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

Larutan A Buat campuran *asetonitril P* – air (90:10). Saring dan awaudarakan. Simpan dalam wadah terlindung dari udara dengan mengalirkan *helium P*.

Larutan B Ke dalam 1000 mL air yang diawaudarakan, tambahkan 0,5 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2) menggunakan siring yang sesuai dan jarum yang meminimalkan paparan udara. Awaudarakan dan simpan dalam wadah terlindung dari udara dengan mengalirkan *helium P*.

Larutan C Gunakan air yang diawaudarakan, simpan dalam wadah terlindung dari udara dengan mengalirkan *helium P*.

Pengencer Campuran *metanol P* – air (50:50).

Fase gerak Buat campuran *Larutan A*-*Larutan C* - *Larutan B* (56:37:7) dari masing-masing wadah menggunakan sistem pompa yang sesuai, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Eritromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,66 mg per mL.

Larutan baku eritromisin B dan eritromisin C Timbang saksama sejumlah *Eritromisin B BPFI* dan *Eritromisin C BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 34 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Masukkan lebih kurang 2 mg *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI* ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 0,4 mL *Larutan baku* dan 6 mL *Larutan baku eritromisin B* dan *eritromisin C*, campur. Encerkan dengan *Larutan baku eritromisin B* dan *eritromisin C* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 60 mg eritromisin, masukkan ke dalam corong pisah 125 mL. Tambahkan 50 mL *heksan P*, kocok hingga larut. Ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 20 mL *Pengencer*. Kumpulkan ekstrak dalam labu tentukur 100-mL, encerkan ekstrak dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Gunakan filtrat jernih sebagai *Larutan uji.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia, dengan elektroda kaca karbon yang dilengkapi dengan tiga *"gaskets"* (pelindung), kolom pelindung berukuran 4 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L50* dengan ukuran partikel 8 µm dan kolom berukuran 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L50* dengan ukuran partikel 8 µm. Detektor elektrokimia yang digunakan dengan model amperometrik dengan skala 10 nC, dengan hasil 1 V pada skala penuh, waktu kenaikan 0,6 detik, polaritas positif, potensial E = 0,9 V; t1 = 400 ms; E2 = 0,9 V; t2 = 100 ms; E3 = -0,9 V; t3 = 100 ms. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif senyawa sejenis N-eritromisin, eritromisin C, eritromisin A, dan eritromisin B berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,5; 1,0; dan 1,6; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis N-eritromisin dan eritromisin C tidak kurang dari 0,6, antara eritromisin C dan eritromisin A tidak kurang dari 2,5, dan antara eritromisin A dan eritromisin B tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur* : faktor ikutan puncak utama tidak kurang dari 2; simpangan baku relatif pada *penyuntikan* ulang tidak lebih dari 3%. *[Catatan Matikan detektor elektrokimia sebelum menghentikan aliran fase gerak.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku*, *Larutan baku eritromisin B dan eritroimisin C* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase eritromisin A dalam salep yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{CP}{W}\right)0{,}1$$

C adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; *W* adalah bobot salep dalam g yang digunakan untuk *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak eritromisin A dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam salep yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{CP}{W}\right)0{,}0001$$

C adalah *kadar Eritromisin B BPFI* dan *Eritromisin C BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku eritromisin B dan eritromisin C*; *P* adalah persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam *Eritromisin BPFI*; *W* adalah bobot salep dalam gram pada *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak eritromisin B dan eritromisin C dari *Larutan uji* dan *Larutan baku eritromisin B dan eritromisin C*.

Hitung persentase eritromisin dalam salep yang digunakan dengan menjumlahkan persentase eritromisin A, eritromisin B dan eritromisin C yang diperoleh.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat, tertutup rapat, sebaiknya pada suhu ruang terkendali.

TABLET ERITROMISIN
Erythromycin Tablets

Tablet Eritromisin mengandung eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; Biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Simpan dalam lemari pembeku. Higroskopik.

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

Fase gerak Campuran *metanol P-kloroform P* (85:15).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Eritromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 2,5 mg per mL.

Larutan uji Serbukkan sejumlah tablet, tambahkan *metanol P* secukupnya hingga diperoleh larutan yang mengandung setara dengan lebih kurang 2,5 mg eritromisin per mL.

Penampak bercak Buat campuran *etanol P-4-metoksi-benzaldehid P-asam sulfat P* (90:5:5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf tanpa lapisan kertas saring yang berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang 7 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambaat, biarkan *Fase gerak* menguap dan semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada 100° selama 10 menit dan amati kromatogram eritromisin yang tampak sebagai bercak hitam hingga ungu: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat 0,05 M pH 6,8*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,28 mg eritromisin per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Eritromisin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* (tidak lebih dari 1 mL metanol untuk tiap 14 mg *Eritromisin BPFI*) dan encerkan dengan air hingga kadar larutan lebih kurang 0,56 mg per mL. Segera sebelum digunakan, encerkan larutan ini dengan air hingga kadar lebih kurang 0,28 mg per mL.

Prosedur Masukkan masing-masing 5,0 mL *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan masing-masing 2,0 mL air, biarkan selama 5 menit sambil sesekali digoyang. Tambahkan 15,0 mL *natrium hidroksida 0,25 N*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Panaskan pada suhu 60° selama 5 menit, biarkan dingin. Lakukan penetapan jumlah $C_{37}H_{67}NO_{13}$ dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 236 nm menggunakan larutan blangko yang dibuat dengan cara yang sama kecuali 2,0 mL air diganti dengan 2,0 mL *asam sulfat 0,5 N*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

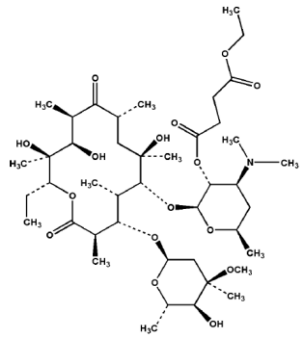
Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk tablet.

Penetapan potensi Masukkan tidak kurang dari 4 tablet ke dalam blender berkecepatan tinggi berisi 200 mL *metanol P*, dan campur selama 3 menit. Tambahkan 300 mL *Dapar nomor 3* dan campur selama 3 menit. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume larutan yang diukur saksama, encerkan bertahap dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ERITROMISIN ETILSUKSINAT
Erythromycin Ethylsuccinate



Eritromisin 2'-(etilsuksinat)[1264-62-6]
$C_{43}H_{75}NO_{16}$ BM 862,05

Eritromisin Etilsuksinat sebagian besar terdiri dari ester 2'-etilsuksinat dari eritromisin A, mempunyai jumlah persentase eritromisin A, eritromisin B, dan eritromisin C tidak kurang dari 76,5%, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau sedikit kuning; tidak berbau atau praktis tidak berbau; praktis tidak berasa.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam polietilenglikol 400.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Simpan dalam lemari pembeku. Higroskopik. *Eritromisin B BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering dan terlindung cahaya dalam lemari pembeku. *Eritromisin C BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku**.** *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Eritromisin Etilsuksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah larutan dalam *kloroform P* (1 dalam 100) menggunakan sel 1,0 mm, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Eritromisin Etilsuksinat BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat, kecuali dalam penandaan dinyatakan dalam bentuk amorf.
Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 mL *metanol P* yang mengandung 10% *imidazol P* sebagai pengganti *metanol P* di dalam bejana titrasi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pemijaran pada suhu 550 ± 50º, basahkan sisa pengarangan dengan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Cemaran organik Kadar eritromisin A enol eter, eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C, eritromisin N-etilsuksinat adalah tidak lebih dari 3,0%; kadar senyawa sejenis lain selain dari eritromisin A enol eter, eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C, eritromisin N-etilsuksinat adalah tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Gunakan kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku 2* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*. Lakukan integrasi puncak setelah dua puncak suksinat yang tereluasi tepat setelah puncak pelarut dan hitung persentase senyawa sejenis lain yang mempunyai respons terbesar, selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C, eritromisin A enol eter, dan eritromisin N-etilsuksinat dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50 \times \left(\frac{C_{S2} P}{W} \right) \times \left(\frac{r_i}{r_{S2}} \right)$$

C_{S2} adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 2; P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI; W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak senyawa sejenis selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C, eritromisin A enol eter, atau senyawa sejenis eritromisin N-etilsuksinat pada kromatogram *Larutan uji;* r_{S2} adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Larutan baku 2*. Hitung persentase eritromisin A enol eter dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{50}{11} \right) \times \left(\frac{C_{S2} P}{W} \right) \times \left(\frac{r_E}{r_{S2}} \right)$$

11 adalah faktor respons eritromisin A enol eter terhadap eritromisin A; C_{S2} adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 2; P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI; W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_E adalah respons puncak eritromisin A enol eter pada kromatogram *Larutan uji*; r_{S2} adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Larutan baku 2*. Hitung persentase eritromisin N-etilsuksinat dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{50}{7{,}4} \right) \times \left(\frac{C_{S2} P}{W} \right) \times \left(\frac{r_N}{r_{S2}} \right)$$

7,4 adalah faktor respons eritromisin N-etilsuksinat terhadap eritromisin A; C_{S2} adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 2; P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI; W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_N adalah respons puncak eritromisin N-etilsuksinat pada kromatogram *Larutan uji*; r_{S2} adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Larutan baku 2.*

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

Pereaksi hidrolisis Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* dalam air (2 dalam 100), atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Dapar pH 8,0 Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* dalam air (3,5 dalam 100), atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Dapar pH 3,5 Pada 20 mL *Dapar pH 8,0* tambahkan *asam fosfat P* hingga pH 3,5.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 8,0* -air (50:400), tambahkan 175 mL *isobutil alkohol P* dan 30 mL *asetonitril P*. Encerkan dengan air sampai 1000 mL, saring dan awaudarakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan larutan berikut segera setelah dibuat atau dalam 1 hari jika disimpan dalam lemari pendingin]*.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Eritromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 12,5 mL *metanol P*, kocok hingga larut, encerkan dengan *Pereaksi hidrolisis* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama masing-masing lebih kurang 5 mg *Eritromisin B BPFI* dan *Eritromisin C BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 25,0 mL *metanol P*, kocok hingga larut. Tambahkan 2,5 mL *Larutan baku 1*, encerkan dengan *Pereaksi hidrolisis* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Masukkan lebih kurang 2 mg *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI* dalam 20 mL *Larutan baku 2*, campur.

Larutan eritromisin A enol eter Larutkan lebih kurang 10 mg *Eritromisin BPFI* dalam 2 mL *metanol P*. Tambahkan 10 mL *Dapar pH 3,5*, campur dan biarkan selama lebih kurang 30 menit. Simpan larutan di dalam lemari pendingin sebelum digunakan. Jangan gunakan larutan ini setelah 8 jam dibuat.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 115 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 25,0 mL *metanol P*, kocok hingga larut. Tambahkan 20 mL *Pereaksi hidrolisis*, campur dan biarkan pada suhu ruang selama lebih kurang 12 jam untuk hidrolisis. Encerkan dengan *Pereaksi hidrolisis* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L21* (1000 Å) dan pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 70°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: urutan elusi adalah senyawa sejenis N eritromisin (N-dimetil eritromisin A), eritromisin C, eritromisin A dan eritromisin B; dan resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis N eritromisin dan puncak eritromisin C tidak kurang dari 0,8 dan antara puncak senyawa sejenis N eritromisin dan puncak eritromisin A tidak kurang dari 5,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan eritromisin A enol eter*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: atur durasi sehingga waktu retensi relatif puncak eritromisin A enol eter antara 4,3 dan 4,7 waktu retensi eritromisin A. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram sampai terlihat puncak eritromisin A enol eter, jika ada. Ukur respons puncak. Hitung persentase eritromisin A dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50 \times \left(\frac{C_{S1} \times P}{W} \right) \times \left(\frac{r_U}{r_{S1}} \right)$$

C_{S1} adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 1*; *P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji;* r_U dan r_{S1} berturut-turut adalah respons puncak eritromisin A dari *Larutan uji* dan *Larutan baku 1*. Hitung persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50 \times \left(\frac{C_{S2} \times P}{W} \right) \times \left(\frac{r_U}{r_{S2}} \right)$$

C_{S2} adalah kadar *Eritromisin B BPFI* atau *Eritromisin C BPFI* dalam mg per mL dalam *Larutan baku 2*; *P* adalah persentase eritromisin B atau eritromisin C dalam *Eritromisin BPFI*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji;* r_U dan r_{S2} berturut-turut adalah respons puncak eritromisin B atau eritromisin C dari *Larutan uji* dan *Larutan baku 2*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Eritromisin etilsuksinat bentuk bukan kristal harus dinyatakan dalam penandaan sebagai bentuk amorf. Sediaan yang menggunakan eritromisin etilsuksinat bentuk amorf harus diberi penandaan yang sesuai.

SUSPENSI ORAL ERITROMISIN ETILSUKSINAT
Erythromycin ethylsuccinate oral suspension

Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat adalah Suspensi Eritromisin Etilsuksinat yang mengandung satu atau lebih dapar, pewarna, pendispersi, pengaroma dan pengawet yang sesuai. Mengandung eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali denyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Eritromisin*

Etilsuksinat BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi lebih kurang 30 menit. Sentrifus campuran dan gunakan beningan yang jernih sebagai larutan uji.

Larutan baku Larutkan *Eritromisin Etilsuksinat BPFIdalam metanol P* hingga kadar lebih kurang 3 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng *kromatografi Lakukan Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Tambahkan *metanol P* secukupnya pada sejumlah zat uji hingga kadar setara dengan lebih kurang 2,5 mg eritromisin per mL. Kocok selama silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang tidak lapisan kertas dengan fase *metanol P-kloroform P* (85:15) hingga merambat lebih kurang 9 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap, semprot lempeng dengan campuran *etanol P-p-metoksibenzaldehida P-asam sulfat P* (90:5:5). Panaskan lempeng pada 100° selama 10 menit dan amati kromatogram. Eritromisin dan asam suksinat tampak sebagai bercak berwarna hitam hingga lembayun: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat, untuk suspensi yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik* secara *Mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume zat uji yang diukur saksama yang baru dikocok dan bebas gelembung udara , lumatkan selama 4 ± 1 menit dalam blender kaca kecepatan tinggi dengan *metanol P* secukupnya hingga diperoleh larutan persediaan yang mengandung setara dengan lebih kurang 1mg eritromisin per mL. Encerkan larutan persediaan ini secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji yang mempunyai kadar diperkirakan setara dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin.

TABLET ERITROMISIN ETILSUKSINAT
Erythromycin Ethylsuccinate Tablets

Tablet Eritromisin Etilsuksinat mengandung Eritromisin Etilsuksinat setara dengan eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Simpan dalam lemari pembeku. Higroskopik. *Eritromisin Etilsuksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat*.

Larutan uji Serbukkan sejumlah tablet, tambahkan *metanol P* secukupnya hingga diperoleh larutan yang mengandung setara dengan lebih kurang 2,5 mg eritromisin per mL. Kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus campuran, dan gunakan beningan yang jernih.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N.*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan A Buat larutan *besi(III) klorida P* dengan kadar 25 mg per mL.

Larutan B Tambahkan 325 mL *asam sulfat P* ke dalam 173 mL air dingin secara perlahan dan aduk dengan kecepatan konstan. Tambahkan 2 mL *Larutan A* dan 1 g p-dimetilaminobenzaldehid, aduk hingga larut. Gunakan larutan pada hari pembuatan. Simpan dalam wadah aktinik rendah.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Eritromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,44 mg per mL, jika perlu sonifikasi hingga larut. Gunakan larutan dalam waktu 5,5 jam.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Buang 5 mL filtrat pertama.

Prosedur Ke dalam 3 labu Erlenmeyer bertutup kaca terpisah, tambahkan masing-masing 2,0 mL *Larutan baku*, *Larutan uji* dan blangko. Letakkan labu dalam tangas es selama 15 menit. Tambahkan 10,0 mL *Larutan B* ke dalam tiap labu Erlemeyer dengan rentang waktu tepat 1 menit, dan segera pindahkan dari tangas es dan tutup tiap labu. Biarkan pada suhu ruang selama 30 menit. Lakukan penetapan jumlah $C_{37}H_{67}NO_{13}$ yang terlarut, dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara berurutan dengan rentang tepat 1 menit menggunakan blangko pada panjang gelombang 480

nm. Hitung persentase eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S \times V \times P \times F \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku; Cs* adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL*; P* adalah potensi *Eritromisin BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg; *L* adalah kadar eritromisin yang tertera pada etiket dalam mg per tablet.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{37}H_{67}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat. *[Catatan Tablet kunyah dibebaskan dari persyaratan ini]*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik* secara *Mikrobiologi* <131>, menggunakan tidak kurang dari 4 tablet, lumatkan selama 4 ±1 menit dalam blender kaca kecepatan tinggi dengan *metanol P* secukupnya yang diukur saksama hingga diperoleh larutan persediaan mengandung eritromisin setara tidak lebih dari 5 mg per mL. Encerkan larutan persediaan ini secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji yang mempunyai kadar diperkirakan setara dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan *kelembapan.* Simpan dalam suhu di bawah 30°.

ERITROMISIN ETILSUKSINAT UNTUK SUSPENSI ORAL
Erythromycin ethylsuccinate for oral suspension

Eritromisin Etilsuksinat untuk Suspensi Oral adalah campuran kering Eritromisin Etilsuksinat dengan satu atau lebih dapar; pewarna, pengencer, pendispersi dan pengaroma yang sesuai. Mengandung Eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu kamar sebelum ampul dibuka. Higroskopik. Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Kecuali dinyatakan lain, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Eritromisin Etilsuksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Pada sejumlah zat uji tambahkan *metanol P* secukupnya hingga kadar lebih kurang 2,5 mg eritromisin per mL, dan aduk selama 30 menit. Sentrifus campuran dan gunakan beningan yang jernih sebagai larutan uji. Lakukan seperti yang tertera pada Identifikasi dalam *Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat*, mulai dengan "*Larutan baku*"

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat, untuk zat padat yang dikemas dalam wadah takaran tunggal.

pH <1071> Antara 7,0 dan 9,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi yang disiapkan seperti tertera pada etiket.

Susu pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Suspensi Oral Eritromisin Etilsuksinat*, menggunakan zat uji yang dikonstitusi seperti yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ERITROMISIN STEARAT
Erythromycin Stearate

Eritromisin stearat (garam) [643-22-1]
$C_{37}H_{67}NO_{13}.C_{18}H_{36}O_2$ BM 1018,40

Eritromisin Stearat adalah garam asam stearat dari eritromisin, dengan asam stearat berlebih. Mempunyai persentase eritromisin A, eritromisin B, dan eritromisin C tidak kurang 55,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk atau hablur, putih agak kuning; tidak berbau atau sedikit berbau tanah; dan rasa agak pahit.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam metanol, dan dalam eter.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Simpan dalam lemari pembeku. Higroskopik. *Eritromisin B BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering dan terlindung cahaya dalam lemari pembeku. *Eritromisin C BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku**.** *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Eritromisin Stearat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Eritromisin Stearat BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 4,0%; lakukan penetapan menggunakan 20 mL *metanol P* mengandung 10% *imidazol P* sebagai pengganti dalam labu titrasi.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; sisa pengarangan dibasahkan dengan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Cemaran organik Kadar pseudoeritromisin A enol eter adalah tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapn dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Gunakan kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku 2* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase senyawa sejenis lain yang mempunyai respons terbesar, selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C, eritromisin A enol eter, dan pseudoeritromisin A enol eter dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$30\times\left(\frac{C_{S2}\times P}{W}\right)\times\left(\frac{r_i}{r_{S2}}\right)$$

C_{S2} adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 2*; *P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C, eritromisin A enol eter, dan pseudoeritromisin A enol eter pada kromatogram *Larutan uji*; r_{S2} adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Larutan baku 2.* Hitung persentase eritromisin A enol eter dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{30}{11}\right)\times\left(\frac{C_{S2}\times P}{W}\right)\times\left(\frac{r_E}{r_{S2}}\right)$$

11 adalah faktor respons eritromisin A enol eter terhadap eritromisin A; C_{S2} adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 2*; *P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI; W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_E adalah respons puncak eritromisin A enol eter pada kromatogram *Larutan uji*; r_{S2} adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Larutan baku 2*. Hitung persentase pseudoeritromisin A enol eter dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{30}{6{,}6}\right)\times\left(\frac{C_{S2}\times P}{W}\right)\times\left(\frac{r_P}{r_{S2}}\right)$$

6,6 adalah faktor respons pseudoeritromisin A enol eter terhadap eritromisin A; C_{S2} adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 2*; *P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI; W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_P adalah respons puncak pseudoeritromisin A enol eter pada kromatogram *Larutan uji*; r_{S2} adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Larutan baku 2.*

Penetapan kadar Eritromisin B tidak lebih dari 12,0%, eritromisin C tidak lebih dari 5,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 8,0 Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* (2 dalam 100), atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Dapar pH 9,0 Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* (3.5 dalam 100), atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *kalium hidroksida LP* atau *asam fosfat P* encer (1 dalam 10).

Dapar pH 3.5 Pipet 20 mL *Dapar pH 8,0*, atur pH hingga 3.5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campur 50 mL *Dapar pH 9,0*, 400 mL air, 175 mL *butil alkohol tersier P*, 30 mL *asetonitril P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan larutan segera, atau dalam waktu 1 hari jika disimpan dalam lemari pendingin].*

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Eritromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 5,0 mL *metanol P*, goyang sampai larut. Tambahkan 5,0 mL *Dapar pH 8,0*, campur.

Larutan baku 2 Timbang saksama masing-masing 6 mg *Eritromisin BPFI, Eritromisin B BPFI, Eritromisin C BPFI*, dan *Senyawa Sejenis N*

Eritromisin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 50-mL, tambahkan 15,0 mL *Dapar pH 8,0*, campur.

Larutan eritromisin A enol eter Larutkan lebih kurang 5 mg *Eritromisin BPFI* dalam 1 mL *metanol P*. Tambahkan 5 mL *Dapar pH 3,5*, campur dan biarkan selama 30 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 165 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 100-mL, tambahkan 15,0 mL *metanol P*, goyang sampai larut. Tambahkan 15,0 mL *Dapar pH 8,0*, campur. Biarkan suspensi mengendap, saring sejumlah beningan melalui penyaring dengan porositas 0,2 µm atau lebih halus. Gunakan filtrat jernih.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L21* (1000 Å). Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 70°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: urutan zat terelusi adalah senyawa sejenis N eritromisin, eritromisin C, eritromisin A, eritromisin B ; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis N eritromisin dan eritromisin C tidak kurang dari 0,8, antara senyawa sejenis N eritromisin dan eritromisin C tidak kurang dari 5,5; Lakukan kromatografiterhadap *Larutan eritromisin A enol eter*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: *[Catatan Atur waktu kromatografi hingga meliputi waktu retensi puncak eritormisin A enol eter antara 4,3 - 4,7 kali puncak eritromisin A]*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2.0%

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi hingga meliputi waktu retensi puncak eritromisin A enol eter, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase eritromisin A dalam zat dengan rumus :

$$30 \times \left(\frac{C_{S1} \times P}{W} \right) \times \left(\frac{r_U}{r_{S1}} \right)$$

C_{S1} adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 1*; *P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_S dan r_{S1} berturut-turut adalah respons puncak eritromisin A pada *Larutan uji* dan *Larutan baku 1*. Hitung persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam zat dengan rumus :

$$30 \times \left(\frac{C_{S2} \times P}{W} \right) \times \left(\frac{r_U}{r_{S2}} \right)$$

C_{S2} adalah kadar *eritromisin B* atau *eritromisin C* dalam mg per mL *Larutan baku 2*; *P* adalah persentase eritromisin B yyatau eritromisin C dalam *Eritromisin BPFI; W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; r_U dan r_{S2} berturut-turut adalah respons puncak analit pada *Larutan uji* dan *Larutan baku 2.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ERITROMISIN STEARAT
Erythromycin Stearate Tablets

Tablet Eritromisin Stearat mengandung eritromisin stearat setara dengan eritromisin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Eritromisin BPFI*; Setelah ampul dibuka, timbang segera dan buang sisa. Simpan dalam lemari pembeku. Higroskopik. *Eritromisin Stearat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *Metanol P-kloroform P* (85:15).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Eritromisin stearat BPFI* dan larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 8 mg per mL.

Larutan uji Pada sejumlah serbuk tablet tambahkan *metanol P* hingga kadar setara dengan lebih kurang 5 mg per mL. Kocok selama 30 menit; sentrifus campuran dan gunakan beningan sebagai *Larutan uji*.

Penampak bercak 1 Larutan 2',7'-*diklorofluoresein P* dalam *metanol P* (1 dalam 500).

Penampak bercak 2 Campuran *etanol dehidrat P-p-metoksibenzaldehid P-asam sulfat P* (90:5:5).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm dan biarkan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang tidak dilapisi kertas, berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang 9 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak 1*, dan amati di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 366 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak 2*. Panaskan pada suhu 100° selama 10 menit dan amati kromatogram, eritromisin tampak sebagai bercak ungu hingga hitam: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk tablet.

Disolusi <1231>

Media: 900 mL dapar fosfat 0,05 M pH 6,8.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 120 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Eritromisin BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 14 mg per mL. Encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,56 mg per mL.

Larutan baku Pada hari digunakan, encerkan 25,0 mL *Larutan baku persediaan* dengan air hingga 50,0 mL.

Larutan uji Setelah 120 menit, ambil sejumlah alikot, saring, dan jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,28 mg eritromisin per mL.

Prosedur Pipet masing-masing 5 mL, *Larutan baku* ke dalam dua labu tentukur 25-mL, satu labu tentukur digunakan sebagai blangko larutan baku. Dengan cara yang sama, pipet masing-masing 5 mL *Larutan uji* ke dalam dua labu tentukur 25-mL, satu labu tentukur digunakan sebagai blangko larutan uji. Ke dalam labu yang digunakan sebagai blangko, tambahkan 2,0 mL *asam sulfat 0,5 N* dan ke dalam labu yang lain tambahkan 2,0 mL air. Biarkan selama 5 menit sambil sekali-kali digoyang. Ke dalam semua labu tambahkan masing-masing 15,0 mL *natrium hidroksida 0,25 N*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Panaskan labu di dalam tangas air pada suhu 60 ± 0,5° selama 5 menit, dan dinginkan. Lakukan penetapan jumlah $C_{37}H_{67}NO_{13}$yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Blangko* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 236 nm.

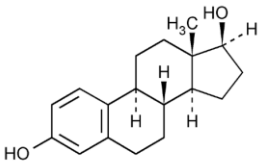
Toleransi Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) eritromisin $C_{37}H_{67}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan potensi Masukkan tidak kurang dari 4 tablet ke dalam blender berkecepatan tinggi berisi 200 mL *metanol P*, dan campur selama 3 menit. Tambahkan 300 mL *Dapar nomor 3* dan campur selama 3 menit. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume larutan yang diukur saksama, encerkan bertahap dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ESTRADIOL
Estradiol



Estra-1,3,5(10)-triena-3,17ß-diol [50-28-2]

$C_{18}H_{24}O_2$ BM 272,38

Hemihidrat [35380-71-3] BM 281,39

Estradiol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{18}H_{24}O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur halus atau serbuk hablur, putih atau putih-krem; tidak berbau; stabil di udara; higroskopis.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam aseton, dalam dioksan, dalam kloroform dan dalam larutan alkali hidroksida tertentu; agak sukar larut dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Estradiol BPFI*; bentuk hemihidrat tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Estron BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Estradiol BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 50 µg per mL *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Estradiol BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 173° dan 179°. *[Catatan Lakukan pengeringan di atas silika gel P selama tidak kurang dari 16 jam sebelum diuji].*

Rotasi jenis <1081> Antara +76° dan +83°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 100 mg zat per 10 mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,5%.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara

Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Semua larutan dibuat segar]*.

Fase gerak Buat campuran *2,2,4-trimetilpentan P* - *n-butilklorida P*-*metanol P* (45:4:1) saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *n-butil klorida P* dan *metanol P* (5:1) saring dan awaudarakan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dalam *Pengencer*, kocok kuat untuk membantu melarutkan, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak estradiol dan puncak lain, tidak kurang dari 1,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam estradiol dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah semua respons puncak.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (55:45) saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 300 mg *etilparaben P*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Estradiol BPFI* dan *Estron BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut 0,40 mg dan 0,24 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ini dan 5 mL *Larutan baku internal*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan 100 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda, hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 20 µg *Estradiol BPFI* per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkaan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 200-mL tambahkan 5 mL *Larutan baku internal* dan 100 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 3,9 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk baku internal, estron dan estradiol berturut-turut lebih kurang 0,7; 1,3 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak estron, tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg estradiol, $C_{18}H_{24}O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

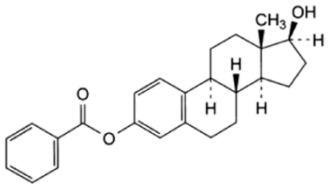
$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)5C$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak estradiol terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Estradiol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, suhu luar yang diperbolehkan antara 15° dan 30°.

Penandaan Jika dalam bentuk hemihidrat harus dicantumkan pada etiket.

ESTRADIOL BENZOAT
Estradiol Benzoate



Estradiol 3-benzoat [50-50-0]
$C_{25}H_{28}O_3$ BM 376,49

Estradiol Benzoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{25}H_{28}O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam dietil eter; larut dalam etanol dan dalam aseton.

Baku pembanding *Estradiol Benzoat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Estradiol Benzoat BPFI*. Jika spektrum yang diperoleh tidak sesuai, ulangi pengujian menggunakan *aseton P*.

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

Rotasi jenis <1081> +57,0° sampai +63,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat kering 10 mg per mL *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu antara 100° dan 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 250 mg zat.

Ukuran Partikel Tidak lebih dari 50% partikel yang berukuran kurang dari 30 µm, dan tidak kurang dari 90% partikel berukuran 450 µm. Rata-rata diameter serbuk halus zat adalah tidak lebih dari 100 µm, dan rata-rata diameter dari serbuk kasar zat adalah tidak kurang dari 100 µm dan tidak lebih dari 200 µm.

Cairan suspensi Buat campuran *gliserin P* dan air (60:40) kemudian tambahkan *polisorbat 20 P* hingga kadar 125 µL polisorbat 20 per 100 g larutan.

Suspensi uji Jenuhkan *Cairan suspensi* dengan menambahkan lebih kurang 100 mg serbuk halus zat per 100 g *Cairan suspensi*, sonikasi selama lebih kurang 10 menit. Saring suspensi dengan penyaring nilon dengan diameter pori 0,45 µm. Tambahkan lebih kurang 50 mg zat per mL filtrat, jenuhkan *Cairan supensi*, vorteks hingga terdispersi (lebih kurang 1 menit).

Prosedur Lakukan penetapan distribusi ukuran partikel dalam *Suspensi uji* menggunakan "*multi wavelength particle size analyzer*" yang sesuai. Lakukan analisis hasil dalam rentang 5 µm hingga 600 µm.

Metanol dan diklorometan Jumlah metanol dan diklorometan tidak lebih dari 0,20%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Larutan baku internal Buat larutan yang mengandung *etil asetat P* 0,1% dalam *piridina P [Catatan Suntikkan 2 µL piridina P pada kromatografi untuk memastikan bahwa zat tidak memiliki puncak yang menganggu analisis.]*

Larutan baku Pipet 50 µL *diklorometan P* dan 50 µL *metanol P*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL dan tambahkan *Larutan baku internal* sampai tanda, campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam vial gelas aktinik rendah. Larutkan dalam 1,0 mL *Larutan baku internal*, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, dan kolom baja tahan karat 3,2 mm × 1,8 m berisi bahan penyangga *S3*. Pertahankan suhu injektor dan detektor pada lebih kurang 165°. Suhu kolom dipertahankan pada 140° selama 20 menit, kemudian diatur hingga meningkat menjadi 250° dengan kecepatan 40° per menit dan dipertahankan pada 250° selama 15 menit. Gunakan *Helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 40 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku internal* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: proses eluasi berturut-turut adalah metanol, diklorometan dan etil asetat; tidak ada puncak pada *Larutan baku internal* yang menganggu integrasi puncak metanol atau diklorometan; harus tercapai garis dasar antara puncak pelarut dan puncak *Larutan baku internal*; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,0 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak metanol, diklorometan dan etil asetat. Hitung persentase tiap residu pelarut (metanol dan diklorometan) dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{D_I}{C_U}\right)100C_I$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metanol atau diklorometan terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_I adalah kadar *diklorometan P* atau *metanol P* dalam µL per mL *Larutan baku*; *D* adalah kerapatan *diklorometan P* atau *metanol P* dalam g per mL; C_U adalah kadar dalam mg per mL estradiol benzoat dalam mg per mL *Larutan uji*.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *toluen P-etil asetat P* (70:30).

Penampak bercak Timbang lebih kurang 5 g *amonium molibdat P*, larutkan dalam 100 mL *asam sulfat* 10%.

Pengencer Buat campuran *metilen klorida P-etanol P* (2:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Estradiol Benzoat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji 1 Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji 2 Pipet 200 µL *Larutan uji 1* ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Totolkan masing-masing 20 µL *Larutan Uji 1* dan *Larutan Baku*, serta berturut-turut 20 µL, 15 µL, 10 µL, 5 µL dan 2 µL *Larutan uji 2*, dan seri enceran *Larutan uji 2* dengan kadar estradiol benzoat 2,0%; 1,5%; 1,0%; 0,5% dan 0,2% pada lempeng kromatografi campuran silika gel p setebal 0,25 mm. Biarkan kering, masukkan lempeng dalam bejana yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan biarkan fase gerak menguap. Semprot dengan *Penampak bercak*, dan keringkan. Panaskan lempeng dalam oven pada suhu lebih kurang 115° selama lebih kurang 10 menit. Hitung retensi relatif, $R_{f\ rel}$, (terhadap estradiol benzoat) semua bercak dalam deretan *Larutan Uji 1* dan *Larutan uji 2*. Cemaran yang mungkin terdapat dalam estradiol benzoat tidak terbatas pada: *estradiol [estra-1,3,5(10)-triene-3, 17b-diol], 17a-estradiol benzoat [estra-1,3,5(10)-triene-3, 17a-diol 3-benzoat]* dan *estron [estra-1,3,5(10)-triene-17-one, 3-hidroksi]*; retensi relatif, $R_{f\ rel}$, berturut-turut lebih kurang 0,84; 1,15; dan 1,21. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan membandingkan intensitas bercak cemaran dalam *Larutan uji 1* dengan bercak utama yang diperoleh dari seri *Larutan uji 2*, dengan mengabaikan adanya cemaran yang intensitasnya lebih lemah dari bercak utama yang ada pada *Larutan uji 2* yang mengandung 0,2% dari jumlah estradiol benzoat dalam *Larutan Uji 1*.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (7:3) saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 20 mg *Estradiol Benzoat BPFI* dan estradiol 17-asetat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 70 mL *asetonitril P* dan sonikasi hingga larut. Tambahkan 25 mL air, campur dan biarkan mencapai keseimbangan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Estradiol Benzoat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 70 mL *asetonitril P* dan sonikasi hingga larut. Tambahkan 25 mL air, campur dan biarkan mencapai keseimbangan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 70 mL *asetonitril P* dan sonikasi hingga larut. Tambahkan 25 mL air, campur dan biarkan mencapai keseimbangan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom pelindung 4,6 mm × 4,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom analitik 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif estradiol 17-asetat dan estradiol benzoat berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak estradiol 17-asetat dan puncak estradiol benzoat, tidak kurang dari 6,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis untuk estradiol benzoat, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg estradiol benzoat, $C_{25}H_{28}O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

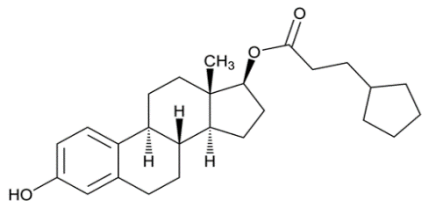
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Estradiol Benzoat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan bahwa hanya digunakan pada hewan. Etiket juga harus mencantumkan berbentuk serbuk kasar atau serbuk halus.

ESTRADIOL SIPIONAT
Estradiol Cypionate



Estradiol 17-siklopentanpropionat [313-06-4]
$C_{26}H_{36}O_3$ BM 396,56

Estradiol Sipionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{26}H_{36}O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai praktis putih; tidak berbau atau berbau lemah.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam aseton, dalam kloroform dan dalam dioksan; agak sukar larut dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Estradiol Sipionat BPFI*; keringkan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Estradiol BPFI;* bentuk hemihidrat tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Campuran Estradiol Sipionat Untuk Kesesuaian Sistem BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Estradiol Sipionat BPFI.*

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

Rotasi jenis <1081> Antara +39º dan +44º; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg zat per mL *dioksan P.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Estradiol Sipionat Untuk Kesesuaian Sistem BPFI* dan *Estradiol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 mg per mL dan 2 µg per mL.

Larutan sensitivitas Timbang saksama sejumlah *Estradiol Sipionat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 1 mg per mL.

Sistem Kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak estradiol sipionat dengan puncak estradiol-9-ene sipionat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10. *[Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel].*

Prosedur Suntikkan lebih kurang 25 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_T adalah total semua respons puncak; F adalah faktor respon relatif seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Estradiol	0,22	1,0	0,15
Estradiol-9-ene sipionat	0,93	2,5	0,15
Estradiol sipionat	1,0	-	-
4-Metilestradiol sipionat	1,3	1,0	0,15
Estradiol disipionat[c]	1,9	1,0	0,15
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,10

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05% terhadap puncak estradiol sipionat.

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

L*arutan A* Gunakan *asetonitril P.*

Larutan B Gunakan air.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Estradiol Sipionat Untuk Kesesuaian Sistem BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Estradiol Sipionat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L26* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	70	30
25	70	30
30	100	0
40	100	0
41	70	30
50	70	30

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak estradiol sipionat dengan puncak estradiol-9-ene sipionat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,10%. *[Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel].*

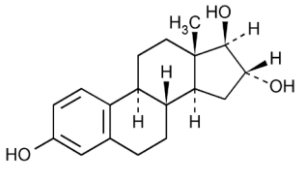
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase estradiol sipionat, $C_{26}H_{36}O_3$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Estradiol Sipionat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

ESTRIOL
Estriol



Estriol [50-27-1]
$C_{18}H_{24}O_3$ BM 288,38

Estriol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{18}H_{24}O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai praktis putih; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 280°.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; larut dalam aseton, dalam kloroform, dalam dioksan, dalam eter dan dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Estriol BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Estriol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 100 µg zat per mL *etanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Estriol BPFI*.

Kesempurnaan melarut <901> Larutkan 500 mg zat dalam 10 mL *piridina P*: larutan jernih dan bebas dari padatan tidak larut.

Rotasi jenis <1081> Antara +54° dan +62°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan 40 mg zat per 10 mL *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-aseton P-asam asetat P* (90:5:5:5).

Penampak bercak Campuran *metanol P-asam sulfat P* (7:3).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan campuran *dioksan P-*

air (9:1) hingga kadar 20 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Estriol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan campuran *dioksan P*-air (9:1) hingga kadar 20 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat seri pengenceran *Larutan baku* dalam campuran *dioksan P*-air (9:1) hingga kadar 0,40; 0,20; 0,10 dan 0,05 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran silika gel p setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan 200 mL *Fase gerak* selama 15 menit, tutup bejana dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak.* Panaskan lempeng pada suhu 100° selama 15 menit. Harga R_f bercak utama *dari Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Jika terdapat bercak lain selain bercak utama *Larutan uji*, bandingkan dengan bercak dari *Enceran larutan baku*. Bercak yang diperoleh dari 0,40; 0,20; 0,10 dan 0,05 mg per mL *Enceran larutan baku* berturut-turut setara dengan 2,0%; 1,0%; 0,5% dan 0,25% cemaran.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Estriol BPFI*; larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar 50 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 281 nm. Hitung jumlah mg estriol, $C_{18}H_{24}O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) C$$

C adalah kadar *Estriol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ESTROGEN TERKONJUGASI
Conjugated Estrogen

Estrogen Terkonjugasi adalah campuran natrium estron sulfat dan natrium ekuilin sulfat, diperoleh seluruh bagian atau sebagian dari urin ekuin atau dibuat secara sintesa dari estron dan ekuilin. Mengandung zat estrogenik terkonjugasi lain dari tipe yang berasal dari kuda betina hamil, merupakan dispersi zat estrogenik pada serbuk pengencer yang sesuai. Estrogen terkonjugasi mengandung tidak kurang dari 52,5% dan tidak lebih dari 61,5% natrium estron sulfat dan tidak kurang dari 22,5% dan tidak lebih dari 30,5% natrium ekuilin sulfat dan total natrium estron sulfat dan natrium ekuilin sulfat tidak kurang dari 79,5% dan tidak lebih dari 88,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Estrogen Terkonjugasi juga mengandung komponen natrium sulfat terkonjugasi tidak kurang dari 13,5% dan tidak lebih dari 19,5% 17α-dihidroekuilin, tidak kurang dari 2,5% dan tidak lebih dari 9,5% 17α-estradiol dan tidak kurang dari 0,5% dan tidak lebih dari 4,0% 17β-dihidroekuilin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian Estrogen terkonjugasi berasal dari sumber alam, berupa serbuk amorf; kekuningan; tidak berbau atau berbau khas lemah. Bentuk sintetis berupa hablur atau serbuk amorf; putih sampai sedikit kekuningan terang, tidak berbau atau berbau lemah.

Baku pembanding *Estron BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Ekuilin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. 17α-*Dihidroekuilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, berisi gas nitrogen, dalam lemari pembeku dan terlindung cahaya. *Estradiol BPFI*; bentuk hemihidrat tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak 17α-dihidroekuilin, estron dan ekuilin dalam *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

B. Kromatogram zat dalam *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* menunjukkan puncak atau berupa bahu tambahan 17α-estradiol dan 17ß-dihidroekuilin dengan waktu retensi relatif terhadap 3-O-metilestron berturut-turut lebih kurang 0,24 dan 0,35.

Komponen lain Kandungan 17α-dihidroekuilin; 17-α-estradiol; 17ß-dihidroekuilin sebagai konjugat natrium sulfat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar asetat pH 5,2, Larutan baku internal, Larutan baku persediaan, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

[Catatan waktu retensi relatif puncak 17α-estradiol, 17α-dihidroekuilin dan 17β-dihidroekuilin,

berturut-turut lebih kurang 0,82; 1,00 dan 1,11]. Tetapkan setiap puncak 17α-estradiol, 17α-dihidroekuilin dan 17β-dihidroekuilin dari dari *Larutan Uji.*

Prosedur Suntikan sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak 17α-estradiol, 17α-dihidroekuilin dan 17β-dihidroekuilin. Hitung persentase 17α-estradiol, 17α-dihidroekuilin dan 17β-dihidroekuilin sebagai garam natrium sulfat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times F \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit yang sesuai dengan baku internal dalam *Larutan uji;* dan perbandingan respons puncak 17α-dihidroekuilin dengan baku internal dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *17α-dihidroekuilin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar dalam µg per mL *Larutan uji; F* adalah faktor konversi (perbandingan bobot molekul garam natrium terhadap estrogen bebas), 1,381.

17β-estradiol dan $\triangle^{8,9}$-dehidroestron Berturut-turut sebagai garam natrium sulfat, tidak lebih dari 2,25% dan 6,25% dari jumlah estrogen terkonjugat yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar asetat pH 5,2, Larutan baku internal, Larutan baku persediaan, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

[Catatan waktu retensi relatif 17ß-estradiol, 3-O-metilestron dan $\triangle^{8,9}$-dehidroestron berturut-turut lebih kurang 0,29; 1,0 dan 0,9]. Tetapkan setiap puncak 17ß-estradiol, 3-O-metilestron dan $\triangle^{8,9}$-dehidroestron dari dari *Larutan Uji.*

Prosedur Suntikan sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase 17ß-estradiol dan $\triangle^{8,9}$-dehidroestron sebagai garam natrium sulfat dalam zat dengan rumus :

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times F \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit yang sesuai dengan baku internal dalam *Larutan uji* dan perbandingan respons puncak estron yang sesuai dengan baku internal dalam *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar *Estron BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan kadar dalam µg per mL *Larutan uji; F* adalah faktor konversi (perbandingan bobot molekul garam natrium terhadap estrogen bebas), 1,381.

Estron, Ekuilin dan 17α-dihidroekuilin (Steroid bebas) Tidak lebih dari 1,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar asetat pH 5,2, Larutan baku internal, Larutan baku persediaan, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku steroid bebas Encerkan sebanyak 10 kali *Larutan baku persediaan*. Pipet 1,0 mL larutan dan 1,0 mL *Larutan baku internal* ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir atau bersumbat rapat. Lanjutkan menurut cara yang tertera pada *Larutan baku* seperti pada *Penetapan kadar* mulai dengan "Uapkan campuran".

Larutan uji Lakukan menurut cara yang tertera pada *Larutan uji* seperti pada *Penetapan kadar*, tanpa penambahan enzim sulfatase. Masukkan 6,0 mL larutan ke dalam tabung sentrifuga sebagai pengganti 3,0 mL.

Blangko Buat blangko pereaksi dengan cara yang sama seperti pada *Larutan uji*.

Kesesuaian sistem Lakukan menurut cara yang tertera pada *Penetapan kadar*, dengan tambahan persyaratan: Pada tidak kurang dari dua kali penyuntikan ulang, simpangan baku relatif untuk perbandingan respons puncak estron dan baku internal dalam *Larutan baku steroid bebas* tidak lebih dari 5,5%.

Prosedur Suntikan sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku steroid bebas* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase total estron, ekuilin dan 17α-dihidroekuilin (steroid bebas) dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan jumlah respons puncak estron, ekuilin dan 17α-dihidroekuilin (setiap puncak dikoreksi terhadap *Blangko*) dengan respons puncak baku internal dalam *Larutan uji* dan perbandingan respons puncak estron dengan respons puncak baku internal dalam *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar *Estron BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan kadar dalam µg per mL *Larutan uji*.

17α-dihidroekuilenin, 17β- dihidroekuilenin dan Ekuilenin Berturut-turut sebagai garam natrium sulfat, tidak lebih dari 3,25%; 2,75% dan 5,5% dari jumlah zat yang tertera pada etiket.

Dapar asetat pH 5,2, Larutan baku internal, Larutan baku persediaan, Larutan baku, Larutan

kesesuaian sistem, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. *[Catatan Waktu retensi relatif dihidroekuilenin, 17ß-dihidroekuilenin, 3-O-metilestron dan ekuilenin berturut-turut lebih kurang 0,56; 0,64; 1,0 dan 1,3]*. Tetapkan setiap puncak dihidroekuilenin, 17ß-dihidroekuilenin, 3-O-metilestron dan ekuilenin dari dari *Larutan Uji*.

Prosedur Suntikan sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase 17α-dihidroekuilenin, 17ß-dihidroekuilenin, dan ekuilenin sebagai garam natrium sulfat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times F \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit yang sesuai dengan baku internal dalam *Larutan uji* dan perbandingan respons puncak estron dengan baku internal dalam *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar *Estron BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan kadar dalam µg per mL *Larutan uji; F* adalah faktor konversi (perbandingan bobot molekul garam natrium terhadap estrogen bebas), 1,381.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar asetat pH 5,2 Campur 79 mL *natrium asetat LP* dan 21 mL *asam asetat 1 N*, encerkan dengan air hingga 500 mL. Atur pH hingga 5,2±0,1 dengan penambahan *asam asetat 1 N* atau *natrium asetat LP*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah 3-O-metilestron, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 150 µg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama masing-masing sejumlah *Estron BPFI*, *Ekuilin BPFI* dan *17 α-Dihidroekuilin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dalam *etanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 160 µg, 70 µg dan 50 µg per mL.

Larutan baku Pipet 1 mL *Larutan baku persediaan* dan 1 mL *Larutan baku internal* ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir atau bersumbat rapat. Uapkan campuran tersebut dengan bantuan aliran gas *nitrogen P* pada suhu di bawah 50º hingga kering. Pada residu kering tambahkan 15 µL *piridina P* kering dan 65 µL *bis(trimetilsilil)trifluoroasetamida P* mengandung 1% trimetil klorosilan. Segera tutup rapat tabung sentrifuga, campur dan biarkan selama 15 menit. Tambahkan 0,5 mL *toluen P*, campur.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Estradiol BPFI* (17β-estradiol), larutkan dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL. Pipet masing-masing 1 mL larutan ini, *Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku internal* ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir atau bersumbat rapat. Lanjutkan menurut cara yang tertera pada *Larutan baku* mulai dengan "Uapkan campuran".

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, setara dengan 2 mg estrogen terkonjugasi total, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL bertutup ulir berlapis politef berisi 15 mL *Dapar asetat pH 5,2* dan *1 g barium klorida P*. Tutup rapat tabung sentrifuga, kocok selama 30 menit. Jika perlu atur pH hingga 5,0 ± 0,5 dengan penambahan *asam asetat 1 N* atau *natrium asetat LP*. Tempatkan pada tangas sonikator selama 30 detik, kemudian kocok lagi selama 30 menit. Tambahkan enzim sulfatase yang sesuai setara dengan 2500 unit dan kocok selama 20 menit dalam tangas air pada suhu 50°. Tambahkan 15,0 mL *dikloroetan P* pada campuran hangat, tutup tabung, kocok secara mekanik selama 15 menit. Sentrifus selama 10 menit atau sampai lapisan bawah jernih. Pindahkan sebanyak mungkin lapisan pelarut organik dan saring cepat melalui corong berisi wol kaca kering dan lebih kurang 5 g *natrium sulfat anhidrat P*. Hindari kehilangan karena penguapan. Pipet 3 mL larutan ini, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir atau bersumbat rapat. Tambahkan 1,0 mL *Larutan baku internal*. Lanjutkan penetapan seperti yang tertera pada *Larutan baku*, mulai dari "Uapkan campuran".

Sistem kromatografi Lakukan penetapan menggunakan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler leburan silika 0,25 mm × 15 m dilapisi dengan fase diam *G19* setebal 0,25 µm dan suatu sistem injektor split. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 260°, 260° dan 208°. Gunakan hidrogen sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 2 mL per menit dan laju alir pada split adalah 40 - 60 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak: faktor ikutan puncak estron tidak lebih dari 1,3; resolusi, *R*, antara puncak estron dan ekuilin tidak kurang dari 1,2; simpangan baku relatif perbandingan puncak estron terhadap baku internal pada tidak kurang dari empat kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

[Catatan Kondisikan eluasi hingga waktu retensi puncak 3-O-metilestron antara 17 dan 25 menit]

[Catatan Waktu retensi relatif 17β-estradiol, 17α-dihidroekuilin, estron, ekuilin dan 3-O-metilestron berturut-turut lebih kurang 0,29;0,30;0,80;0,87 dan 1,00]

Prosedur Suntikan sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase natrium estron sulfat dan natrium ekuilin sulfat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times F \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit yang sesuai dengan baku internal dalam *Larutan uji* dan perbandingan respons puncak analit yang sesuai dengan baku internal dalam *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar *Estron BPFI* atau *Ekuilin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan kadar dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor konversi (perbandingan bobot molekul garam natrium terhadap estrogen bebas), 1,381

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan dalam suhu ruang terkendali atau dalam lemari pendingin.

Penandaan Pada etiket tertera kandungan estrogen terkonjugasi dinyatakan dalam bobot per bobot.

TABLET ESTROGEN TERKONJUGASI
Conjugated Estrogens Tablets

Tablet Estrogen Terkonjugasi mengandung estrogen terkonjugasi sebagai jumlah natrium estron sulfat dan natrium ekuilin sulfat, tidak kurang dari 73,0% dan tidak lebih dari 95,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Perbandingan antara natrium ekuilin sulfat dan natrium estron sulfat dalam tablet tidak kurang dari 0,35 dan tidak lebih dari 0,65.

Baku pembanding *17α-Dihidroekuilin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, berisi gas nitrogen, dalam lemari pembeku dan terlindung cahaya. *Ekuilin BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. *Estron BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Estradiol BPFI*; bentuk hemihidrat tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada uji *A* dan *B* pada *Identifikasi* dalam *Estrogen Terkonjugasi*.

Disolusi <1231> Lakukan penetapan seperti tertera pada *Sediaan Lepas Lambat*.

Uji 1 (Untuk produk dengan etiket tablet 0,3 mg, 0,45 mg, dan 0,625 mg). [Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 1].

Media disolusi: 900 mL air
Alat tipe 2: 50 rpm
Waktu: 2 jam, 5 jam, dan 8 jam

Lakukan penetapan jumlah natrium estron sulfat yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan *kalium fosfat monobasa 0,025 M-asetonitril P* (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda, kocok kuat secara mekanik selama tidak kurang dari 3 jam dan saring. Pipet 100 mL filtrat ke dalam labu tentukur 900-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Saring sejumlah alikot *[Catatan Pilih penyaring yang digunakan berdasarkan afinitas ikatan].*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,6 mm x 3,0 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak ekuilin sulfat dan estron sulfat tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif puncak estron sulfat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%; waktu retensi relatif ekuilin sulfat dan estron sulfat berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; puncak estron sulfat merupakan puncak utama yang terakhir pada kromatogram *[Catatan Jika terdapat estron, akan tertahan dalam kolom lebih dari 50 menit dan akan mempengaruhi kromatografi selanjutnya].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (20 - 200 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak estron sulfat. Hitung persentase natrium estron sulfat yang terlarut, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan *Tabel* berikut:

Tabel

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	antara 19% dan 49%
5	antara 66% dan 96%
8	tidak kurang dari 80%

Uji 2 (Untuk produk dengan etiket tablet 0,9 mg). [Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 2].

Media disolusi, Alat, Waktu, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi, dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan *Tabel* berikut:

Tabel

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	antara 12% dan 37%
5	antara 57% dan 85%
8	tidak kurang dari 80%

Uji 3 (Untuk produk dengan etiket tablet 1,25 mg dan 2,50 mg). [Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 3].

Media disolusi, Alat, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi, dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Waktu: 2, 5, 8 dan 12 jam

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan *Tabel* berikut:

Tabel

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	antara 3% dan 22%
5	antara 37% dan 67%
8	antara 66% dan 96%
12	tidak kurang dari 80%

Uji 4 (Untuk produk dengan etiket tablet 1,25 mg). [Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 4].

Media disolusi: 900 mL *Dapar asetat pH 4,5*

Alat tipe 2: 50 rpm dengan *pencegah mengapungnya sediaan.*

Waktu: 2, 4, 8, dan 12 jam

Lakukan penetapan jumlah natrium estron sulfat yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan kalium *fosfat monobasa 0,025 M-asetonitril P* (78:22), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang dan serbukkan 20 tablet, tetapkan bobot rata-rata tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan bobot rata-rata tablet. Masukkan serbuk ke dalam labu tentukur 900-mL dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Kocok kuat secara mekanik selama tidak kurang dari 2 jam atau sampai terlarut sempurna. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 10 μm.

Larutan uji Saring larutan disolusi melalui penyaring dengan porositas 10 μm *[Catatan Pilih penyaring yang digunakan berdasarkan afinitas ikatan].*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 3,2 mm x 5,0 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak ekuilin sulfat dan estron sulfat tidak kurang dari 1,2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%; waktu retensi relatif ekuilin sulfat dan estron sulfat berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0; puncak estron sulfat merupakan puncak utama terakhir pada kromatogram *[Catatan Jika terdapat estron, akan tertahan dalam kolom lebih dari 50 menit dan akan mempengaruhi kromatografi selanjutnya].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (20 - 200 μL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak estron sulfat. Hitung persentase estron sulfat yang terlarut, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan *Tabel* berikut:

Tabel

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
2	antara 11% dan 31%
4	antara 43% dan 63%
8	antara 75% dan 95%
12	tidak kurang dari 87%

Uji 5 (Untuk produk dengan etiket tablet 0,3 mg, 0,45 mg dan 0,625 mg). [Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 5].

Media disolusi, Alat, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Uji 4*.

Waktu: 1, 3, dan 8 jam

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan *Tabel* berikut:

Tabel

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	antara 6% dan 26%
3	antara 48% dan 68%
8	tidak kurang dari 87%

Uji 6 (Untuk produk dengan etiket tablet 0,9 mg). [Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 6].

Media disolusi, Alat, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Uji 4*.

Waktu: 1, 3 dan 8 jam

Toleransi Jumlah natrium estron sulfat yang terlarut selama waktu tertentu sesuai dengan *Tabel* berikut:

Tabel

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	antara 3% dan 23%
3	antara 41% dan 61%
8	tidak kurang dari 80%

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan Lakukan penetapan kadar terhadap satu per satu tablet dari 10 tablet, seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung kadar rata-rata estrogen terkonjugasi, sebagai rata-rata kadar total dari natrium estron sulfat dan natrium ekuilin sulfat, dari 10 tablet. Penetapan memenuhi syarat jika kadar tiap tablet tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari kadar rata-rata estrogen terkonjugasi. Jika kadar tidak lebih dari 2 tablet berada di luar rentang 85,0%-115,0% dari kadar rata-rata, tetapi tidak di luar rentang 75,0%-125,0%, lakukan penetapan kadar dengan menggunakan 20 tablet tambahan. Penetapan memenuhi syarat jika kadar tidak lebih dari 2 tablet dari 30 tablet yang ditetapkan kadarnya, berada di luar rentang 85,0%-115,0% dari kadar rata-rata, dan tidak satupun di luar rentang 75,0%-125,0% dari kadar rata-rata.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal, Larutan baku persediaan, Dapar asetat pH 5,2; *Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Estrogen terkonjugasi.*

Larutan uji Jika tablet merupakan tablet salut gula, hilangkan warna dan salut gula dengan hati-hati menggunakan air, biarkan lapisan salut dalam, dan keringkan dengan *nitrogen P*. Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2 mg estrogen terkonjugasi total, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL bertutup ulir politef yang telah diisi dengan 15 mL *Dapar asetat pH 5,2* dan 1 g *barium klorida P*. Lakukan seperti *Larutan uji* pada *Penetapan kadar* dalam *Estrogen terkonjugasi*, dimulai dari "tutup rapat tabung sentrifuga".

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung secara terpisah *persentase* natrium estron sulfat dan natrium ekuilin sulfat, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

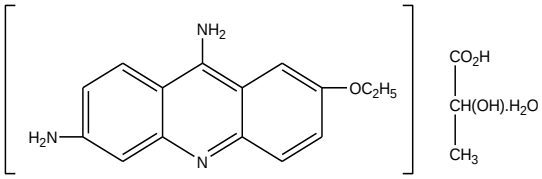
$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 1{,}381 \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit yang sesuai terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Estron BPFI* atau *Ekuilin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar estron dan ekuilin dalam µg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *1,381* adalah faktor konversi estrogen bebas terhadap garam natrium terkonjugasi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Tertera kandungan tablet dan *Uji Disolusi* yang digunakan.

ETAKRIDIN LAKTAT
Rivanol
Ethacridine Lactate



2-(Etoksi-6,9-diaminoakridina)monolaktat monohidrat [1837-57-6]

$C_{18}H_{21}N_3O_4H_2O$ BM 361,41

Etakridin Laktat mengandung tidak kurang dari 99,0% $C_{18}H_{21}N_3O_4H_2O$.

Pemerian Serbuk hablur, kuning; tidak berbau; rasa sepat dan pahit. Larutan dalam air bereaksi netral, jika diencerkan berfluororesensi hijau.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; mudah larut dalam air panas; sukar larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Pada 5 mL larutan 2% zat, tambahkan 2 tetes larutan *natrium nitrit P* 10% dam 2 tetes *asam klorida encer P*: terjadi warna coklat merah tua.

B. Pada 5 mL larutan 2% zat, tambahkan 1 mL *natrium hidroksida 2 N*: terbentuk endapan kuning.

C. Pada 5 mL larutan 0,1% zat, tambahkan 3 tetes *iodum LP*: terbentuk endapan hijau biru tua, jika ditambahkan *etanol P* larut.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 245°, disertai peruraian.

Klorida <361> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan 50 mL filtrat yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 1,0 g dalam 7 mL *asam nitrat encer P* dan air secukupnya hingga 100,0 mL, goyangkan, saring. Bandingkan opalesensi dengan 0,35 mL *asam klorida 0,01 N* yang diperlakukan sama.

Sulfat Larutkan 500 mg zat dalam 20 mL air yang mengandung 5 mL *asam klorida encer P*, goyangkan, saring. Pada filtrat, tambahkan 3 tetes *barium klorida LP*: tidak terjadi kekeruhan.

Asam lemak mudah menguap Larutkan 500 mg zat dalam 20 mL air yang mengandung 5 mL *asam sulfat encer P*, campur, saring, panaskan filtrat: tidak terjadi bau asam lemak mudah menguap.

Amonia Larutkan 500 mg zat dalam 20 mL air mendidih, tambahkan 0,5 mL *natrium hidroksida 2 N*, saring, didihkan filtrat: tidak terjadi gas yang dapat mengubah warna kertas *lakmus merah P*.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,5% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

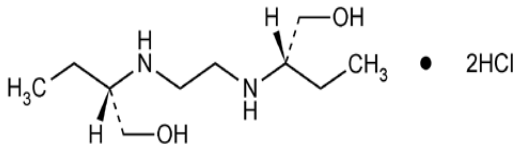
Logam berat Lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 500 mg zat dalam 20 mL air mendidih, tambahkan 3 tetes *asam asetat P* dan 3 tetes *natrium sulfida LP*: tidak terjadi perubahan warna.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 25 mL air, 20 mL *natrium asetat LP* dan 1,25 mL *asam klorida 2 N* sampai larut. Tambahkan 50,0 mL *kalium bikromat 0,1 N LV* dan air secukupnya sampai tanda. Biarkan selama 1 jam sambil sesekali digoyang, saring, buang 20 mL filtrat pertama. Masukkan 50,0 mL filtrat ke dalam labu iodum, tambahkan 30 mL *asam klorida 2 N* kemudian 6 mL *kalium iodida LP*, tutup segera, biarkan selama 5 menit dalam gelap. Tambahkan 50 mL air, titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* menggunakan indikator 3 mL *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL kalium bikromat 0,1 N
setara dengan 12,047 mg $C_{18}H_{21}N_3O_4H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

ETAMBUTOL HIDROKLORIDA
Ethambutol Hydrochloride



(+)-2,2'-(Etilenadiimino)-di-1-butanol dihidroklorida [1070-11-7]
$C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$ BM 277,23

Etambutol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam metanol; sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Aminobutanol BPFI*; setelah ampul dibuka, buang sisa. Terlindung dari cahaya dalam lemari pendingin. *Etambutol Hidroklorida BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, higroskopik. *Senyawa Sejenis A Etambutol Hidroklorida BPFI. Senyawa Sejenis B Etambutol Hidroklorida BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etambutol Hidroklorida BPFI*.

B. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Klorida cara A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +6,0° dan +6,7°; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Aminobutanol Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan A Masukkan 1,24 g *asam borat P* dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dengan 90 mL air, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 5 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan fluoreskamina Timbang saksama sejumlah *fluoreskamina P*, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar 0,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Aminobutanol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 5,0 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 0,5 mg per mL.

Prosedur Pipet 10 mL *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer 100 mL bersumbat kaca, tambahkan 10 mL air dan 20 mL *Larutan A*. Pada labu lain, masukkan 10,0 mL *Larutan uji*, 10,0 mL *Larutan baku* dan 20 mL *Larutan A*. Letakkan labu di atas pengaduk magnetik, tambahkan 10 mL *Larutan fluoreskamina* dengan cepat sambil diaduk, tutup labu dan kocok sebentar. Setelah tepat 1 menit, ukur intensitas fluoresensi relatif kedua larutan pada panjang gelombang lebih kurang 485 nm, dan panjang gelombang eksitasi lebih kurang 385 nm. Intensitas fluoresensi larutan yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari perbedaan intensitas kedua larutan.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Campuran *metanol P* dan *amonium hidroksida P* (18:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 16*.

Stereoisomer total Tidak lebih dari 4,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan (R)-(+)-α-metilbenzil isosianat dalam *asetonitril P* dengan kadar 60 mg per mL.

Larutan B Campuran *asetonitril P* – air (1:1).

Fase gerak Buat campuran *metanol P* - air (13:7), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama 13 mg *Etambutol Hidroklorida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 2,0 mL *asetonitril P* dan 260 µL *trietilamin P,* kocok selama 1 menit. Tambahkan 650 µL *Larutan A*, campur selama 1 menit. Encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama masing-masing 13 mg *Senyawa Sejenis A Etambutol Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Etambutol Hidroklorida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 2,0 mL *asetonitril P* dan 260 µL *trietilamin P,* kocok selama 1 menit. Tambahkan 650 µL *Larutan A*, campur selama 1 menit. Encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama 13 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 2,0 mL *asetonitril P* dan 260 µL *trietilamin P,* kocok selama 1 menit. Tambahkan 650 µL *Larutan A*, campur selama 1 menit. Encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Buat campuran *Larutan baku 1* - *Larutan baku 2* (1:1).

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak etambutol dan senyawa sejenis A etambutol tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif senyawa sejenis B etambutol, etambutol, dan senyawa sejenis A etambutol berturut-turut adalah 0,85; 1,0; dan 1,4.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 2,3 kali waktu retensi etambutol dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing stereoisomer dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_T}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis A etambutol atau senyawa sejenis B etambutol dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah respons puncak senyawa sejenis A etambutol, senyawa sejenis B etambutol, dan etambutol dari *Larutan uji*. Hitung jumlah persentase senyawa sejenis A etambutol dan senyawa sejenis B etambutol.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam campuran 100 mL *asam asetat glasial P* dan 5 mL *raksa(II) asetat LP*, tambahkan *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV,* sampai warna biru menjadi biru hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 13,86 mg $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET ETAMBUTOL HIDROKLORIDA
Ethambutol Hydrochloride Tablets

Tablet Etambutol Hidroklorida mengandung etambutol hidroklorida, $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Aminobutanol BPFI*; setelah ampul dibuka, buang sisa. Terlindung dari cahaya dalam lemari pendingin. *Etambutol Hidroklorida BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, higroskopik.

Identifikasi Triturasi sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg etambutol dengan 3 mL *metanol P* dalam mortir kaca. Tambahkan 5 mL *metanol P* hingga diperoleh suspensi, saring dengan kertas saring Whatman nomor 42 atau yang sesuai yang telah dilembabkan dengan *metanol P*, kumpulkan filtrat dalam gelas piala yang berisi 100 mL *aseton P*. Aduk, biarkan menghablur selama 15 menit. Enaptuangkan cairan, keringkan hablur hati-hati dengan aliran udara sampai tidak berbau metanol: hablur yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi* seperti tertera pada *Etambutol Hidroklorida.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 *menit.*

Dapar Buat larutan *natrium fosfat monobasa P* 38,0 g per Liter dan *natrium dibasa fosfat anhidrat P* 2,0 g per Liter.

Larutan hijau bromokresol Larutkan 200 mg *hijau bromokresol P* dalam 30 mL air dan 6,5 mL *natrium hidroksida 0,1 N*. Encerkan dengan *Dapar* hingga 500 mL, campur dan atur pH hingga 4,6 ± 0,1 dengan penambahan *asam klorida 0,1 N*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etambutol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Prosedur Ke dalam masing-masing 3 tabung sentrifuga 50 mL bersumbat kaca, masukkan berturut-turut 1 mL alikot yang telah disaring, 1 mL *Larutan baku* dan 1 mL air sebagai blangko. Tambahkan 5,0 mL *Larutan hijau bromokresol*, 10,0 mL *kloroform P* tutup dan kocok kuat. Diamkan sampai terpisah, buang lapisan air dan saring lapisan kloroform melalui kapas. Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$ yang terlarut, dengan mengukur serapan larutan yang diperoleh dari alikot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 415 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Aminobutanol; Tidak lebih dari 1,0%.

Larutan A, Larutan baku, Larutan fluoreskamina, dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada uji *Aminobutanol* dalam *Etambutol Hidroklorida*.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara dengan 400 mg etambutol hidroklorida ke dalam gelas piala, rendam dengan *aseton P* selama 15 menit. Enaptuangkan aseton, keringkan tablet, dan hilangkan penyalut. Gerus inti tablet dalam mortir, basahi dengan *metanol P* dan triturasi sampai diperoleh pasta halus. Masukkan campuran menggunakan *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring campuran melalui kertas saring kering yang dilipat. Pipet 25 mL filtrat ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan selama 15 menit dan saring dengan kertas saring kering yang dilipat, buang sebagian filtrat pertama yang keruh. Gunakan filtrat jernih sebagai *Larutan uji*.

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

Dapar Buat campuran 1,0 mL *trietilamin P* dengan 1000 mL air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etambutol Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,30 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga diperoleh kadar 0,30 mg per mL etambutol hidroklorida. Saring larutan dan buang 10 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10* yang dideaktivasi basa, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase etambutol hidroklorida, $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Etambutol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* dan C_U adalah kadar etambutol

hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ETANOL
Alcohol

CH_3-CH_2-OH

Etil alkohol [64-17-5]
C_2H_6O BM 46,07

Etanol mengandung tidak kurang dari 92,3% b/b dan tidak lebih dari 93,8% b/b, setara dengan tidak kurang dari 94,9% v/v dan tidak lebih dari 96,0% v/v, C_2H_6O, pada suhu 15,56°.

Pemerian Cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna; bau khas dan menyebabkan rasa terbakar pada lidah. Mudah menguap walaupun pada suhu rendah dan mendidih pada suhu 78°, mudah terbakar.

Kelarutan Bercampur dengan air dan praktis bercampur dengan semua pelarut organik.

Identifikasi

A. Campur 5 tetes dalam gelas piala kecil dengan 1 mL larutan *kalium permanganat P* (1 dalam 100) dan 5 tetes *asam sulfat 2 N*, tutup segera gelas piala dengan kertas saring yang dibasahi dengan larutan segar 100 mg *natrium nitroferisianida P* dan 250 mg *piperazina P* dalam 5 mL air: terjadi warna biru intensif pada kertas saring, warna akan memucat setelah beberapa menit.

B. Pada 5 mL larutan (1 dalam 10) tambahkan 1 mL *natrium hidroksida 1 N* dan perlahan-lahan (setelah 3 menit) tambahkan 2 mL *iodum 0,1 N*: timbul bau iodoform dan terbentuk endapan kuning dalam waktu 30 menit.

Bobot jenis <981> Antara 0,812 dan 0,816; lakukan penetapan pada suhu 15,56°: menunjukkan antara 92,3% b/b dan 93,8% b/b atau antara 94,9% v/v dan 96,0% v/v C_2H_6O.

Keasaman Pada 50 mL zat dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 50 mL air yang baru dididihkan. Tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N* sampai terjadi warna merah muda yang stabil selama 30 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,90 mL *natrium hidroksida 0,020 N* untuk menetralkan.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 1 mg; Lakukan penetapan sebagai berikut: Uapkan 40 mL zat dalam cawan penguap yang telah ditara di atas tangas air dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Zat tidak larut air Encerkan dengan air volume sama: campuran jernih dan tetap jernih selama 30 menit setelah didinginkan pada suhu 10°.

Aldehida dan bahan organik asing lain Masukkan 20 mL zat ke dalam tabung bersumbat kaca yang sudah di*bilas* dengan *asam klorida P* dan dibilas dengan air, kemudian dibilas dengan etanol yang akan diuji. Dinginkan sampai suhu lebih kurang 15°, tambahkan dengan pipet yang betul-betul bersih 0,10 mL *kalium permanganat 0,10 N*, catat saksama waktu penambahan. Campur segera dengan membalikkan tabung dan diamkan pada suhu 15° selama 5 menit: warna merah muda tidak seluruhnya hilang.

Amil alkohol, bahan tidak menguap, mudah terarangkan dan lain-lain Masukkan 25 mL zat ke dalam cawan penguap porselen, terlindung dari debu, biarkan menguap sampai permukaan cawan masih lembab, tambahkan beberapa tetes *asam sulfat P*: tidak segera terjadi warna merah atau coklat.

Minyak fusal Basahi kertas penghisap yang bersih dan tidak berbau dengan campuran 10 mL zat, 5 mL air dan 1 mL *gliserin P*, biarkan menguap: tidak tercium bau lain setelah alkohol habis menguap.

Aseton dan Isopropanol Pada 1,0 mL zat tambahkan 1,0 mL air, 1,0 mL larutan jenuh *natrium fosfat dibasa P* dan 3,0 mL larutan jenuh *kalium permanganat P*. Hangatkan campuran pada suhu 45° - 50°, diamkan sampai warna permanganat hilang. Tambahkan 3,0 mL *natrium hidroksida 2,5 N*, saring tanpa *pembilasan*, dengan penyaring kaca masir. Buat pembanding dengan mencampur 1,0 mL larutan jenuh *natrium fosfat dibasa P*, 3,0 mL *natrium hidroksida 2,5 N*, 8 µg *aseton P* dan 5,0 mL air. Pada masing-masing larutan tambahkan 1 mL larutan *furfural P* (1 dalam 100) diamkan selama 10 menit dan kemudian pada 1,0 mL masing-masing larutan tambahkan 3 mL *asam klorida P*: warna merah muda yang terjadi pada larutan uji tidak lebih intensif dari pembanding.

Metanol Pada 1 tetes zat tambahkan 1 tetes air, 1 tetes larutan *asam fosfat P* (1 dalam 20), dan 1 tetes larutan *kalium permanganat P* (1 dalam 20). Campur, diamkan selama 1 menit, tambahkan tetes demi tetes larutan *natrium bisulfit P* (1 dalam 20) sampai warna permanganat hilang. Jika masih ada warna cokelat, tambahkan 1 tetes larutan asam fosfat yang sama. Pada larutan yang tidak berwarna tambahkan 5 mL *asam kromatropat LP* segar dan panaskan di atas tangas air pada suhu 60° selama 10 menit: tidak terjadi warna lembayung.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, jauh dari api.

ETANOL ABSOLUT
Etanol Mutlak
Alcohol Absolute

Etil alkohol [64-17-5]
C_2H_6O BM 46,07

Etanol mutlak mengandung tidak kurang dari 99,2% b/b, setara dengan tidak kurang dari 99,5% v/v, C_2H_6O, pada suhu 15,56°.

Pemerian Cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna; bau khas dan menyebabkan rasa terbakar pada lidah. Mudah menguap walaupun pada suhu rendah dan mendidih pada suhu 78°, mudah terbakar.

Kelarutan Bercampur dengan air dan praktis bercampur dengan semua pelarut organik.

Identifikasi

A. Campurkan 5 tetes dalam gelas piala kecil dengan 1 mL larutan *kalium permanganat P* (1 dalam 100) dan 5 tetes *asam sulfat 2 N*, tutup segera gelas piala dengan kertas saring yang dibasahi dengan larutan segar 100 mg *natrium nitroferisianida P* dan 250 mg *piperazina P* dalam 5 mL air: terjadi warna biru intensif pada kertas saring, warna akan memucat setelah beberapa menit.

B. Pada 5 mL larutan (1 dalam 10) tambahkan *1 mL natrium hidroksida 1,0 N*, kemudian dengan perlahan-lahan tambahkan 2 mL *iodum 0,1 N* (dalam waktu 3 menit): timbul bau iodoform dan terbentuk endapan kuning dalam waktu 30 menit.

Bobot jenis <981> Tidak lebih dari 0,7964; lakukan penetapan pada suhu 15,56°, menunjukkan tidak kurang dari 99,2% b/b C_2H_6O.

Keasaman; Sisa penguapan; Zat tidak larut air; Aldehida dan bahan organik asing lain; Amil alkohol, bahan tidak menguap, mudah terarangkan dan lain-lain; Minyak fusal; Aseton dan Isopropanol; Metanol Memenuhi syarat seperti tertera dalam *Etanol***.**

Serapan ultraviolet Rekam spektrum serapan ultraviolet pada panjang gelombang antara 350 – 220 nm dengan air sebagai pembanding: serapan pada 220 nm tidak lebih dari 0,30; pada 230 nm 0,18; pada 240 nm 0,08 dan pada 270–350 nm 0,02.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, jauh dari api.

ETANOL ENCER
Diluted Alcohol

Etanol Encer adalah campuran *etanol P* dan air. Dibuat dengan mencampurkan 73,7 mL *etanol P* dan air hingga 100 mL. Mengandung tidak kurang dari 68,0% dan tidak lebih dari 69,2% b/b C_2H_6O setara dengan tidak kurang dari 69,9% dan tidak lebih dari 70,8% v/v C_2H_6O.

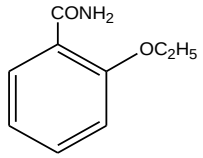
Pemerian Cairan jernih, mudah menguap, tidak berwarna; bau khas; rasa terbakar pada lidah, mudah terbakar.

Bobot jenis <981> Antara 0,882 dan 0,886; lakukan penetapan pada suhu 25°.

Keasaman; Sisa penguapan; Aldehida dan bahan organik asing lain; Amil alkohol, bahan tidak menguap, mudah terarangkan dan lain-lain; Aseton dan Isopropanol; Metanol Memenuhi syarat seperti tertera dalam *Etanol***.**

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, jauh dari api.

ETOKSIBENZAMIDA
Etenzamida
Ethoxybenzamide



2-Etoksibenzamida [938-73-8]
$C_9H_{11}NO_2$ BM 165,19

Etoksibenzamida mengandung tidak kurang dari 98,0% $C_9H_{11}NO_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih; tidak berbau; tidak berasa. Larutan jenuh bereaksi netral. Mulai sedikit menyublim pada suhu lebih kurang 105°.

Kelarutan Larut dalam etanol dan dalam aseton; sukar larut dalam eter; praktis tidak larut dalam air.

Identifikasi

A. Pada 500 mg zat tambahkan 5 mL *natrium hidroksida 1 N* dan panaskan perlahan-lahan: terbentuk gas yang membirukan *kertas lakmus merah P.*

B. Pada 200 mg zat tambahkan 10 mL *asam bromida P* 48% dan refluks perlahan-lahan selama 1 jam. Dinginkan dalam air es, kumpulkan endapan, *bilas* tiga kali, tiap kali dengan 5 mL air es.

Keringkan di atas *silika gel P* dalam hampa udara selama 2 jam. Endapan melebur antara 158° - 161°.

Suhu lebur <1021> *Metode I* Antara 131° dan 134°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,050%; larutkan 500 mg zat dalam 30 mL *aseton P*, tambahkan 6 mL *asam nitrat encer P* dan encerkan dengan air hingga 50 mL. Bandingkan kekeruhan dengan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pada 0,7 mL *asam klorida 0,01 N* tambahkan 30 mL *aseton P*, 6 mL *asam nirat encer P* dan encerkan dengan air hingga 50 mL.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,048%; larutkan 500 mg zat dalam 30 mL *aseton P*, tambahkan 1 mL *asam klorida encer P* dan encerkan dengan air hingga 50 mL. Bandingkan kekeruhan dengan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pada 0,50 mL *asam sulfat 0,01 N*, tambahkan 30 mL *aseton P*, 1 mL *asam klorida encer P* dan encerkan dengan air hingga 50 mL.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat dan 2,0 mL *Larutan baku timbal* sebagai pembanding.

Arsen <321> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan alat *Gambar 1* dan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Pada 400 mg zat tambahkan 300 mg *kalium nirat P* dan 500 mg *natrium karbonat anhidrat P*, campur, pijarkan perlahan dan dinginkan. Larutkan residu dalam 10 mL *asam sulfat encer P* dan panaskan hingga terbentuk asap putih. Dinginkan dan encerkan dengan air perlahan-lahan hingga 5 mL.

Salisilamida Larutkan 200 mg zat dalam 15 mL *etanol encer P* (2 dalam 3) dan tambahkan 2 sampai 3 tetes *besi(III) klorida LP* yang diencerkan (2 dalam 100): tidak terjadi warna ungu.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat kering, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 500 mL, tambahkan 200 mL air dan 50 mL larutan *natrium hidroksida P* (2 dalam 5). Panaskan hati-hati labu selama 20 menit, naikkan suhu dan destilasi ke dalam wadah berisi 40 mL larutan *asam borat P* (1 dalam 25) hingga diperoleh 200 mL destilat. Dinginkan labu dan tambahkan 75 mL air. Lanjutkan destilasi hingga diperoleh 70 mL destilat. Angkat ujung alat pendingin dari destilat dan *bilas* dengan sedikit air, tambahkan 6 tetes larutan indikator yang dibuat dengan melarutkan 150 mg *hijau bromokresol P* dan 100 mg *merah metil P* dalam 180 mL *etanol mutlak P* dan diencerkan dengan air hingga 200 mL. Titrasi dengan *asam sulfat 0,1 N LV* hingga warna larutan berubah dari hijau melalui biru abu-abu pucat menjadi merah lembayung muda. Lakukan titrasi blangko.

Tiap mL asam sulfat 0,1 N
setara dengan 16,519 mg $C_9H_{11}NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ETER
Ether

$C_2H_5.O.C_2H_5$

Etil eter [60-29-7]
$C_4H_{10}O$ BM 74,12

Eter mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 98,0% $C_4H_{10}O$. Selebihnya terdiri dari etanol dan air.

[Perhatian Eter sangat mudah menguap dan terbakar. Uapnya dapat meledak jika bercampur dengan udara dan nyala api.]

[Catatan Eter untuk anestesi harus disimpan dalam wadah tertutup rapat dengan kapasitas tidak lebih dari 3 kg, dan tidak boleh digunakan untuk anestesi apabila telah dipindahkan dari wadah aslinya lebih dari 24 jam. Eter untuk anestesi jika dikemas dalam wadah lebih besar, untuk pengemasan kembali seperti di atas, harus memenuhi syarat uji seperti tertera pada Farmakope.]

Pemerian Cairan mudah bergerak, mudah menguap, tak berwarna; berbau khas. Teroksidasi perlahan-lahan oleh udara dan cahaya dengan membentuk peroksida. Mendidih pada suhu lebih kurang 35°.

Kelarutan Larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol, dengan benzen, dengan kloroform, dengan heksana, dengan minyak lemak dan dengan minyak menguap.

Keasaman Tidak lebih dari 0,003% sebagai CH_3COOH; lakukan penetapan sebagai berikut: Ke dalam 10 mL air dalam labu bertutup kaca, tambahkan 0,10 mL *biru bromotimol LP* dan *natrium hidroksida 0,010 N* hingga warna biru tetap bertahan setelah dikocok kuat. Tambahkan 25 mL eter, kocok cepat untuk mencampur kedua lapisan. Jika warna biru hilang, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,010 N* hingga warna biru kembali dan tetap bertahan beberapa menit: dibutuhkan tidak lebih dari 0,80 mL *natrium hidroksida 0,010 N. [Catatan Hindarkan kontaminasi karbon dioksida pada waktu menambahkan eter dan titrasi.]*

Bobot jenis <981> Antara 0,713 dan 0,716 (menunjukkan 96,0% hingga 98,0% $C_4H_{10}O$).

Air <1031> *Metode I* Tidak boleh lebih dari 0,5%, kecuali jika pada penandaan dinyatakan untuk anestesi, tidak lebih dari 0,2%.

Sisa tidak menguap Tidak lebih dari 1 mg (0,003%); lakukan penetapan sebagai berikut: biarkan menguap 50 mL zat dalam cawan penguap yang telah ditara, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Bau asing Biarkan menguap 10 mL zat dalam cawan penguap bersih dan kering hingga volume lebih kurang 1 mL: tidak ada bau asing yang jelas. Tuangkan sisa ke atas sepotong kertas saring yang bersih dan tidak berbau: tidak ada bau asing yang jelas dari penguapan sisa akhir eter pada kertas.

Aldehida Masukan 20 mL zat ke dalam gelas ukur bersumbat kaca, tambahkan 7 mL campuran 1 mL *Pereaksi Nessler* dan 17 mL larutan *natrium klorida P* jenuh. Tutup dan kocok kuat selama 10 detik, diamkan selama 1 menit: lapisan air tidak keruh.

Peroksida Tidak lebih dari 0,3 bpj.

Larutan titanium tetraklorida Dinginkan secara terpisah dalam gelas piala kecil di dalam tangas es, 10 mL *asam klorida 6 N* dan 10 mL *titanium tetraklorida P* ke dalam asam yang dingin. Biarkan campuran pada suhu tangas es hingga seluruh padatan kuning melarut, encerkan dengan *asam klorida 6 N* hingga 1000 mL, campur.

Larutan baku peroksida Pipet 25 mL *hidrogen peroksida P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 15 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 15 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL mengandung 0,011 mg H_2O_2.

Prosedur Pipet 50 mL zat ke dalam corong pisah, tambahkan 5,0 mL *Larutan titanium tetraklorida*. Kocok kuat, biarkan lapisan memisah dan alirkan lapisan bawah ke dalam gelas ukur bersumbat kaca 25 mL. Encerkan dengan air sampai 10,0 mL, kocok. Warna kuning yang terjadi tidak lebih kuat dari warna larutan yang dibuat dengan mencampurkan 5,0 mL *Larutan titanium tetraklorida* dan 1,0 mL *Larutan baku peroksida* ke dalam gelas ukur bersumbat kaca 25 mL dan diencerkan dengan air sampai 10,0 mL, jika diukur menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 410 nm.

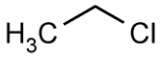
Hidrokarbon dengan suhu didih rendah Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Pindahkan lebih kurang 50 mL *etil eter anhidrat P* yang telah bebas hidrokarbon, seperti tertera pada *Prosedur*, ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 0,20 mL *pentana P*, encerkan dengan *etil eter anhidrat P* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (1 µL) *Larutan baku* dan eter ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 3,7 m x 2 mm berisi bahan pengisi 30% fase diam *G22* pada partikel penyangga *S1C* 30 - 60 mesh. Pertahankan suhu injektor, kolom dan detektor berturut-turut pada suhu 230°, 80°, dan 250°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 30 mL per menit. Tentukan jumlah luas puncak hidrokarbon yang terdapat dalam eter (waktu retensi isopentana, pentana dan 2-metilpentana berturut-turut adalah 2,3; 2,7 dan 4,3 menit). Jumlah luas puncak hidrokarbon tidak melebihi luas puncak pentana dari *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, diisi sebagian; pada suhu tidak lebih dari 30°; jauh dari api.

ETIL KLORIDA
Ethyl Chloride



Kloroetan [75-00-3]
C_2H_5Cl BM 64,51

Etil Klorida mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% C_2H_5Cl.
[Perhatian Etil Klorida sangat mudah terbakar. Jangan digunakan di tempat yang membuatnya dapat terbakar]

Pemerian Cairan sangat mudah menguap pada suhu rendah atau di bawah tekanan; tidak berwarna; mudah mengalir; bau khas eter. Mendidih pada suhu antara 12° dan 13°; bobot jenis pada suhu 0° lebih kurang 0,921. Jika wadah terbuka pada suhu ruang akan segera menguap. Terbakar dengan nyala kehijauan, berasap, membentuk asam hidroklorida.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam eter.

Reaksi Kocok 10 mL zat dengan 10 mL air, yang masing-masing telah didinginkan hingga suhu 0°, biarkan lapisan etil klorida menguap; cairan yang tersisa bereaksi netral terhadap *lakmus P*.

Residu tidak mudah menguap dan bau Biarkan 5 mL zat menguap dalam cawan dangkal yang telah

ditara: tidak terjadi bau asing selama penguapan dan bobot residu dapat diabaikan.

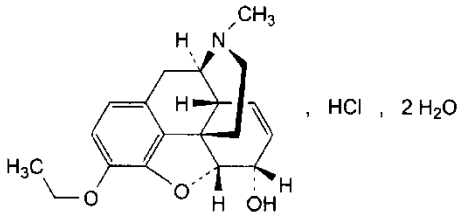
Klorida Tambahkan beberapa tetes *perak nitrat LP* ke dalam 10 mL *etanol P*, dinginkan hingga suhu 0°. Tambahkan ke cairan yang jernih lebih kurang 500 µL etil klorida yang telah didinginkan hingga suhu sama: tidak segera terbentuk kekeruhan.

Penetapan kadar Masukkan lebih kurang 1,5 mL zat yang didinginkan ke dalam botol tahan tekanan bersumbat kaca yang telah ditara dan berisi 25,0 mL *kalium hidroksida etanol 1 N LV*, tutup segera dan timbang saksama. Ikat sumbat, masukkan botol ke dalam keranjang kawat dan celupkan dalam tangas air pada suhu ruang.*[Perhatian Sebelum menaikkan suhu tangas, perhatikan agar botol tertutup dengan baik, atau buatlah pelindung yang sesuai sebagai pengaman untuk mencegah kecelakaan jika botol meledak.]* Panaskan tangas air sampai mendidih, pertahankan suhu tersebut selama 30 menit dan dinginkan perlahan-lahan sampai suhu ruang sebelum botol dibuka. Buka tutup, tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi kelebihan alkali dengan *asam hidroklorida 1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL kalium hidroksida etanol 1 N
setara dengan 64,51 mg C_2H_5Cl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap dan jauh dari api.

ETILMORFIN HIDROKLORIDA
Ethylmorphine Hydrochloride



7,8-Didehidro-4,5α-epoksi-3-etoksi-17-metilmorfinan-6α-ol hidroklorida dihidrat [125-30-4]
$C_{19}H_{23}NO_3.HCl.2H_2O$ BM 385,9

Etilmorfin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{19}H_{23}NO_3.HCl.2H_2O$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; tidak larut dalam sikloheksan.

Baku pembanding *Etilmorfin Hidroklorida BPFI.*

Identifikasi Lakukan identifikasi *A* dan *D* atau *B, C* dan *D.*

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etilmorfin Hidroklorida BPFI*.

B. Larutkan 500 mg zat dalam 6 mL air, tambahkan 15 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, gores dinding tabung dengan pengaduk kaca, terbentuk endapan hablur putih. Kumpulkan endapan, *bilas* dan larutkan dalam 20 mL air, panaskan pada suhu 80°, saring dan dinginkan dalam es. Keringkan hablur di dalam hampa udara selama 12 jam. Suhu lebur antara 85° dan 89°.

C. Campur 10 mg zat dengan 1 mL *asam sulfat P* dan 0,05 mL larutan *besi(III) klorida heksahidrat P* 1,3%. Panaskan di atas tangas air: terjadi warna biru, tambahkan 0,05 mL *asam nitrat P*: terjadi warna merah.

D. Larutan zat 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P* menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,3 dan 5,7; lakukan penetapan menggunakan larutan 2%.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W6*; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Keasaman-Kebasaan Pada 10 mL larutan zat 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P,* tambahkan 0,05 mL larutan *merah metil P* dan 0,2 mL *asam hidroklorida 0,02 N*: larutan menjadi merah. Tambahkan 0,4 mL larutan *natrium hidroksida 0,02 N*: larutan menjadi kuning.

Rotasi jenis <1081> Antara -102° dan -105°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Air <1031> *Metode I* Antara 8,0% dan 10,0%; lakukan penetapan menggunakan 250 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

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

Dapar Tambahkan 1,25 g *natrium heptansulfonat P* pada campuran 12,5 mL *asam asetat glasial P* dan 5 mL larutan *trietilamin P* 20% dalam *metanol P*-air (1:1). Encerkan hingga 1000 mL dengan air.

Fase gerak Campuran *Dapar-metanol P* (55:45). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku A Pipet 1 mL *Larutan uji* encerkan dengan *Fase gerak* hingga 25,0 mL. Pipet 1 mL larutan ini encerkan dengan *Fase gerak* hingga 20,0 mL.

Larutan baku B Timbang saksama 12,5 mg *Kodein BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 5-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku C Pipet 0,5 mL *Larutan baku B* encerkan dengan *Fase gerak* hingga 100,0 mL.

Larutan baku D Pipet 1 mL *Larutan uji* tambahkan 1 mL *Larutan baku B* , encerkan dengan *Fase gerak* hingga 50,0 mL.

Larutan uji Larutkan 50,0 mg zat dalam 20,0 mL *Fase gerak*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku D*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak etilmorfin dengan puncak cemaran C tidak kurang dari 5. Waktu retensi etilmorfin lebih kurang 6,2 menit; waktu retensi relatif cemaran B, C, D dan A (terhadap etil morfin) berturut-turut 0,7; 0,8; 1,3 dan 2,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku A, Larutan baku B, Larutan baku C, Larutan baku D* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama empat kali waktu retensi etilmorfin, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Koreksi	Batas
Cemaran A	2,5	-	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku A* (0,2%)
Cemaran B	0,7	-	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku A* (0,2%)
Cemaran C	0,8	-	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku C* (0,5%)
Cemaran D	1,3	0,4	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku A* (0,2%)
Masing-masing cemaran lain	-	-	Tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,1%)
Total cemaran selain cemaran C	-	-	Tidak lebih dari 2,5 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,5%)

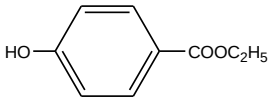
Abaikan respons puncak kurang dari 0,25 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,05%)

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam campuran 5 mL *asam hidroklorida P 0,01 N* dan 30 mL *etanol P*. Titrasi secara potensiometri dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Catat volume titran yang digunakan antara dua titik infleksi.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 34,99 mg $C_{19}H_{24}ClNO_3$

Wadah dan penyimpanan Terlindung cahaya.

ETILPARABEN
Ethylparaben



Etil p-hidroksibenzoat [120-47-8]
$C_9H_{10}O_3$ BM 166,18

Mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_9H_{10}O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hablur kecil, tidak berwarna.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam gliserin; mudah larut dalam aseton, dalam metanol, dalam eter, dan dalam propilen glikol.

Baku pembanding *Etilparaben BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etilparaben BPFI*.

Jarak lebur<1021> antara 115° dan 118°.

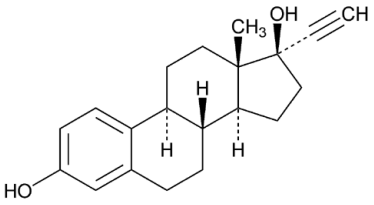
Syarat lain Memenuhi syarat untuk *Keasaman, Susut pengeringan* dan *Sisa pemijaran* seperti tertera pada *Butilparaben*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Butilparaben*.

Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan 166,2 mg $C_9H_{10}O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ETINIL ESTRADIOL
Ethinyl Estradiole



19-Nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-ina-3,17-diol
[57-63-6]
$C_{20}H_{24}O_2$ BM 296,40

Etinil Estradiol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{24}O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak nabati dan dalam larutan alkali hidroksida tertentu.

Baku pembanding *Etinil Estradiol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Lakukan penanganan pada tempat kering.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada pada *Etinil Estradiol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 µg per mL dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Etinil Estradiol BPFI;* daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 281 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 180º dan 186º. Dapat juga berbentuk modifikasi polimorfik, melebur antara 142º dan 146º.

Rotasi jenis <1081> Antara -28,0º dan -29,5º, lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg per mL zat dalam *piridina P* tidak berwarna, diambil dari wadah yang baru dibuka. Jika perlu lakukan sonikasi.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Kesempurnaan melarut <901> Larutkan 100 mg zat dalam 5 mL *etanol P*: larutan jernih dan bebas dari zat padat tidak larut.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (1:1), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi*<931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *etilparaben P*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Etinil Estradiol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10 mL *Fase gerak* dan 5,0 mL *Larutan baku internal*. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 0.2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak etilparaben dan puncak etinil estradiol tidak kurang dari 4,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif etilparaben dan etinil estradiol berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase etinil estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak etinil estradiol dan etilparaben dalam *Larutan*

uji dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Etinil Estradiol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar etinil estradiol dalam mg per mL *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah bukan logam, tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

TABLET ETINIL ESTRADIOL
Ethinyl Estradiol Tablets

Tablet Etinil Estradiol mengandung etinil estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Etinil Estradiol BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Lakukan penanganan pada tempat kering. *Norgestrel BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

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

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etanol P* (24:1).

Penampak bercak Campuran *metanol P-asam sulfat* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etinil Estradiol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 25 tablet ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 50 mL air, sonikasi sampai tablet terdisintegrasi sempurna (jika perlu buang bagian salut dengan air sebelum sonikasi). Masukkan sampel ke dalam corong pisah, tambahkan 25 mL eter, dan kocok. Pipet lapisan eter menggunakan pipet kaca, masukkan ke dalam gelas piala, uapkan hingga 10 mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 30 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada *Penjerap.* Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan pada suhu 105° selama 5 menit: warna dan harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

[Catatan Lakukan secara hati-hati, larutan tidak boleh terpapar pada bahan plastik atau karet. Bahan Fluoresen mungkin akan larut dan mempengaruhi perhitungan etinil estradiol. Juga dapat terjadi adsorpsi.]

UJI 1

Media disolusi: 500 mL larutan *natrium lauril sulfat P* 0,3% dalam air. Awaudarakan.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah etinil estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 6,0. Timbang lebih kurang 2,7 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam 900 mL air, atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran *Dapar fosfat pH 6,0-asetonitril P* (1:1). Saring dan awaudarakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Etinil Estradiol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL. Larutan ini stabil selama 14 hari.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,06 µg per mL. Jika perlu tambahkan satu atau dua tetes *metanol P* untuk menghilangkan gelembung. Larutan ini stabil selama 24 jam.

Larutan uji Sentrifus sejumlah alikot selama 10 menit dengan kecepatan 2000 rpm. Gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor fluoresen dengan panjang gelombang eksitasi 285 nm dan panjang gelombang emisi 310 nm, dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L11*, dengan ukuran partikel 5 µm, dan kolom pelindung 4,6 mm x 1,25 cm yang berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak. Hitung persentase etinil estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, yang terlarut dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

ru dan *rs* berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Etinil Estradiol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar etinil estradiol dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*, 500 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) etinil estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

[Catatan Jika produk memenuhi uji ini cantumkan dalam etiket].

Media disolusi: 500 mL larutan *polisorbat 80* dalam air 5 bpj, dialiri dengan *helium P*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah etinil estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *air-asetonitril P-metanol P (55:40:5).* Saring dan awaudarakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Etinil Estradiol BPFI* dan 50 mg *Norgestrel BPFI* ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan 250 mL *asetonitril P*, dan sonikasi sampai larut. Dinginkan hingga suhu ruang, dan encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan etinil esrtadiol dan norgestrel berturut-turut adalah 20 µg per mL dan 100 µg per mL. Larutan ini stabil selama 15 hari.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar etinil estradiol lebih kurang 0,02 µg per mL. Larutan ini stabil selama 6 hari.

Larutan uji Sentrifus sejumlah alikot selama 20 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Gunakan beningan. Larutan ini stabil selama 12 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 200 nm, dan kolom 4,6 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak etinil estradiol dan norgestrel tidak kurang dari 6,0; simpangan baku relatif etinil estradiol tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak. Hitung persentase etinil estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, yang terlarut dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Etinil Estradiol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar etinil estradiol dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*, 500 mL.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) etinil estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911>Memenuhi syarat.

Cemaran organik 17 β-etinil estradiol tidak lebih dari 0,5%; Estron tidak lebih dari 0,5%; Cemaran lain tidak lebih dari 0,5%; dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Campuran *asetonitril P-Dapar kalium fosfat 20 mM, pH 6,0* (1:1)

Larutan B Campuran *asetonitril P-Dapar kalium fosfat 20 mM, pH 6,0* (4 1),

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Etinil Estradiol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P*, hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar etinil estradiol lebih kurang 0,12 µg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan lebih kurang 20 tablet ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 120 mL *Pengencer,* kocok selama lebih kurang 30 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus dan gunakan beningan.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar etinil estradiol lebih kurang 0,6 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan detektor spektrofluorometri dengan panjang gelombang eksitasi 285 nm dan panjang gelombang emisi 310 nm, kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L11*, dan kolom pelindung 4,6 mm x 12.5 mm yang berisi bahan pengisi *L11* dengan laju alir seperti tertera pada *Tabel.* Kromatograf diprogram seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Laju alir (mL/menit)
0	100	0	2
20	100	0	2
20,1	100	0	2,5
25,0	0	100	2,5
25,1	0	100	3
30,0	0	100	3
30,1	0	100	2
32,0	100	0	2
35,0	100	0	2

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam komatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk etinil estradiol tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan uji persediaan* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak. *[Catatan Hitung puncak utama yang muncul dalam 20 menit. Gunakan respons puncak Larutan uji persediaan untuk estron dan semua cemaran lain. Gunakan respons puncak Larutan uji untuk 17 β-etinil estradiol]*. Hitung persentase 17 β-etinil estradiol dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times 100$$

r_U adalah tinggi puncak pada waktu retensi relatif 1,16, menggunakan detektor spektrofluorometri; r_S adalah tinggi puncak etinil estradiol menggunakan detektor spektrofluorometri. Hitung persentase estron dalam tablet dengan rumus :

$$\left[\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times 100\right]-E$$

r_U adalah tinggi puncak pada waktu retensi relatif 1,2, menggunakan detektor 210 nm*;* r_S adalah tinggi pucak etinil estradiol menggunakan detektor 210 nm; *E* adalah persentase 17 β-etinil estradiol. Hitung persentase cemaran lain dalam tablet dengan rumus :

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times 100$$

r_i adalah tinggi puncak lain, menggunakan detektor UV*;* r_S adalah tinggi puncak etinil estradiol menggunakan detektor 210 nm.

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

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar kalium fosfat 20 mM, pH* 6,0, (1:1). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Etinil Estradiol BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar etinil estradiol lebih kurang 0,12 µg per mL.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 20 tablet, ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah *Pengencer,* kocok selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus sebagian larutan dan gunakan beningan. Tambahkan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,12 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor spektrofluorometri dengan panjang gelombang eksitasi 285 nm dan panjang gelombang emisi 310 nm, dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L11*. Kolom pelindung 4,6 mm x 12,5 mm yang berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk etinil estradiol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase etinil estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, dalam tablet dengan rumus:

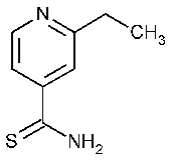
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S adalah respons puncak dari *Larutan uji dan Larutan baku*; C_S adalah kadar *Etinil Estradiol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar etinil estradiol dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Disolusi Uji 1,* cantumkan uji disolusi yang digunakan.

ETIONAMIDA
Ethionamide



2-etiltioisonikotinamida [536-33-4]
$C_8H_{10}N_2S$ BM 166,24

Etionamida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_{10}N_2S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk kuning terang; bau lemah sampai seperti bau sulfida.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol dan dalam propilen glikol.

Baku pembanding *Etionamida BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 158º dan 164º.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi (1 dalam 100).

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etionamida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung *persentase* etionamida, $C_8H_{10}N_2S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

C_S adalah kadar *Etionamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar etionamid dalam mg per mL *Larutan* uji A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ETIONAMIDA
Ethionamide Tablets

Tablet Etionamida mengandung etionamida, $C_8H_{10}N_2S$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Etionamida BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 290 ± 2 nm.

B. Digesti sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 g etionamida dengan 50 mL *metanol P* dan saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang. Uapkan filtrat di atas tangas uap sampai kering: residu melebur antara 155º dan 164º.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etionamida BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan uji.*

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{10}N_2S$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 274 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_8H_{10}N_2S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etionamida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg etionamida, masukkan ke dalam penyaring kaca masir porositas sedang yang dihubungkan dengan labu hisap 250 mL. Ekstraksi beberapa kali tiap kali dengan 10 mL *metanol P* dengan mengaduknya kemudian lakukan penghisapan hingga volume *metanol P* yang digunakan 100 mL. Pindahkan ekstrak metanol ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan

metanol P sampai tanda.

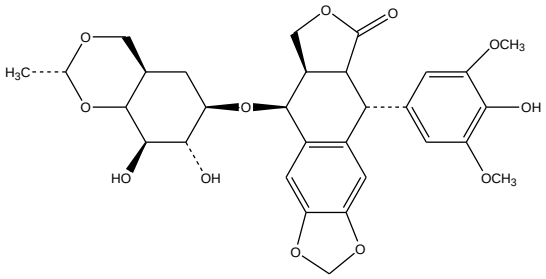
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg etionamida, $C_8H_{10}N_2S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) 10C$$

C adalah kadar *Etionamida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ETOPOSIDA
Etoposide



4'-Demetilepipodofilotoksin 9-[4,6-O-(R)-etiliden-β-D-glukopiranosida] [33419-42-0]
$C_{29}H_{32}O_{13}$ BM 588,56

Etoposida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_{29}H_{32}O_{13}$, dihitung terhadap zat anhidrat. *[Perhatian Etoposida berpotensi sitotoksik, penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, kontak dengan kulit]*.

Pemerian Serbuk hablur halus putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam etil asetat dan dalam metilen klorida; agak sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Etoposida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, tentukan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Campuran Resolusi Etoposida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

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

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

Rotasi jenis <1081> Antara -110º dan -118º; lakukan penetapan pada suhu 20º menggunakan larutan 5 mg zat per mL dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 6,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik *Lignan P tidak lebih dari 0,5% dan pikroetoposida tidak lebih dari 1,0%. Total senyawa sejenis dan cemaran lain tidak lebih dari 2,0%*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan A Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (80:20), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (60:40), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *natrium asetat 0,02 M* atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat-asetonitril P* (70:30).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Etoposida BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per mL.

Larutan baku Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 20 mg *n-propil paraben P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini dan 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel kurang dari 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* menggunakan *Larutan A* sebagai fase gerak, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif untuk *lignan P*, etoposida, pikroetoposida berturut-turut adalah lebih kurang 0,20; 1,0 dan 1,43; resolusi, *R*, antara propil paraben dan etoposida tidak kurang dari 1,1. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (Menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	kesetimbangan
0-15	100	0	isokratik
15-30	100→40	0→60	gradien linier
30-40	40	60	isokratik
40-42	40→0	60→100	gradien linier
42-45	0	100	isokratik
45-47	0→100	100→0	gradien linier
47-50	100	0	kesetimbangan

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 40 menit dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase *lignan P*, pikroetoposida dan cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$5000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Etoposida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji;* r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dan cemaran lain dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak etoposida dalam *Larutan baku*

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

Dapar Larutkan 5,44 g *natrium asetat P* dalam 2000 mL air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (74:26), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etoposida BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per mL.Pipet 5 mL ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi Etoposida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak etoposida dan puncak α-etoposida tidak kurang dari 1,35. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Eluasi *Larutan uji* selama tidak kurang dari 1,5 kali waktu retensi etoposida. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung jumlah dalam mg etoposida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Etoposida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U *dan* r_S berturut-turut adalah respons puncak etoposida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI ETOPOSIDA
Etoposide Injection

Injeksi Etoposida adalah larutan steril etoposida dalam pembawa bukan air untuk diencerkan dengan cairan parenteral sebelum digunakan untuk infus intravena. Mengandung etoposida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Perhatian Etoposida berpotensi sitotoksik, penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, kontak dengan kulit].*

Baku pembanding *Etoposida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, tentukan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Etoposida BPFI. Endotoksin*

BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-aseton P-etanol P*-air (80:25:2,5:0,5).

Penampak bercak Tambahkan dengan hati-hati 10 mL *asam sulfat P* ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi 70 mL *etanol mutlak P* sambil didinginkan. Encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda.

Pengencer Campuran *kloroform P-metanol P* (9:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Etoposida BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL.

Larutan uji Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan 20 mg etoposida ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang 17 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dalam lemari asam selama 5 menit. Masukkan kembali lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* dan biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang 17 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan dalam lemari asam selama 20 menit. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan lempeng dalam oven dengan udara mengalir pada suhu 120° selama 15 menit. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

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

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,0. Lakukan penetapan dengan mengencerkan 5,0 mL injeksi dengan 45 mL air.

Endotoksin bakteri <201> Gunakan larutan uji dengan mengencerkan injeksi dengan *Air steril untuk injeksi* hingga kadar etoposida 0,31mg per mL: Tidak lebih dari 2,0 unit Endotoksin FI per mg etoposida.

Etanol <1041> *Metode II:* (Jika etanol digunakan sebagai pelarut) Antara 90,0% dan 110,0% C_2H_5OH dari jumlah yang tertera pada etiket, gunakan *n-propil etanol P* sebagai baku internal.

Benzil alkohol (Jika benzil alkohol digunakan sebagai pelarut) Antara 90,0% dan 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Etoposida.*

Larutan baku Timbang saksama 0,75 mL benzil alkohol yang didestilasi segar, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak benzil alkohol. Hitung jumlah dalam mg per mL benzil alkohol dengan rumus:

$$500\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar benzil alkohol, dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak benzil alkohol *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Cemaran organik Total cemaran tidak lebih dari 3,0%. Lakukan seperti tertera pada uji *Senyawa sejenis* dalam *Etoposida*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Dapar, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Etoposida*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg etoposida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Etoposida*. Hitung jumlah dalam mg etoposida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, dalam mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$500\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Etoposida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak etoposida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan *Dalam wadah dosis tunggal atau ganda* dari kaca tipe I. Pada etiket dinyatakan harus diencerkan dengan cairan parenteral sebelum digunakan untuk infus intravena.

KAPSUL ETOPOSIDA
Etoposide Capsules

Kapsul Etoposida mengandung etopoksida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Perhatian Etoposida berpotensi sitotoksik. Penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup, kontak dengan kulit].*

Baku pembanding *Etoposida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Etoposida BPFI.*

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk kapsul setara dengan 100 mg etoposida, masukkan ke dalam corong pisah berisi 100 mL air. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 20 mL *kloroform P*, pisahkan dan kumpulkan lapisan kloroform, saring melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Masukkan filtrat ke dalam corong pisah kedua, ekstraksi dengan 30 mL air, biarkan lapisan memisah. Alirkan lapisan kloroform ke dalam labu alas bulat, melalui *natrium sulfat anhidrat P* yang diletakkan dalam corong penyaring. Uapkan kloroform pada suhu 30° ± 5º menggunakan penguap berputar. Larutkan residu seperti minyak dalam 5 mL air, kocok perlahan-lahan, diamkan selama 30 menit. Saring, kumpulkan endapan yang terbentuk pada penyaring, *bilas* endapan tiga kali, tiap kali dengan 20 mL air, biarkan endapan mengering pada penyaring selama lebih kurang 90 menit dalam oven hampa udara pada suhu 40º. Dispersikan endapan dalam *kalium bromida P* dengan perbandingan 1 dalam 100. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etoposida BPFI.*

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *dapar asetat pH 4,5.*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{29}H_{32}O_{13}$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Etoposida.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etoposida BPFI*, larutkan dengan sonikasi dalam sejumlah *metanol P* tidak lebih dari 2% volume total larutan. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 55 µg per mL.

Larutan uji Gunakan 10 mL alikot yang telah disaring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah etoposida, $C_{29}H_{32}O_{13,}$ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{29}H_{32}O_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organic Pikroetoposida tidak lebih dari 2,0% dan total cemaran tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Etoposida.*

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

Dapar, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Etoposida.*

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi tiap kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk kapsul setara dengan lebih kurang 500 mg etoposida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan lebih kurang 400 mL *Fase gerak,* aduk menggunakan pengaduk magnetik selama lebih kurang 15 menit, lanjutkan dengan sonikasi selama lebih kurang 1 jam sambil sesekali diaduk.

Dinginkan, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, aduk kembali selama 5 menit, saring. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

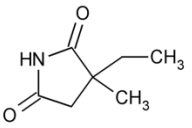
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Etoposida*. Hitung jumlah dalam mg etoposida, $C_{29}H_{32}O_{13}$, dalam serbuk kapsul yang digunakan, dengan rumus:

$$2500\left(\frac{C}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Etoposida BPFI*, dalam mg per mL *Larutan baku; N* adalah jumlah kapsul yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak etoposida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan di tempat dingin. Tidak boleh dibekukan.

ETOSUKSIMIDA
Ethosuximide



(±)-2-Etil-2-metilsuksinimida [77-67-8]
$C_7H_{11}NO_2$ BM 141,17

Etosuksimida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_7H_{11}NO_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur atau padatan seperti malam, putih sampai hampir putih; bau khas.

Kelarutan mudah larut dalam air dan dalam kloroform; Sangat mudah larut dalam etanol dan dalam eter; sangat sukar larut dalam heksan.

Baku pembanding *Etosuksimida BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah larutan dalam *kloroform P* (1 dalam 15) yang diukur dalam sel 0,1 mm, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Etosuksimida BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 47° dan 52°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Sianida Larutkan 1 g zat dalam 10 mL *etanol P*, tambahkan 3 tetes *besi(II) sulfat LP*, 1 mL *natrium hidroksida 1 N*, dan beberapa tetes *besi(III) klorida LP*. Hangatkan hati-hati dan asamkan dengan *asam sulfat 2 N*: tidak terbentuk endapan biru atau warna biru dalam waktu 15 menit.

Asam 2-etil-2-metilsuksinat dan cemaran lain Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 3, *Fase gerak* dan *Larutan kesesuaian sistem* dan *sistem kromatografi* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama *Etosuksimida BPFI* dan asam 2-etil-2-metilsuksinat. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dengan *Fase gerak*, sonikasi bila perlu, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak yang lebih besar dari 0,1% respons puncak total, kecuali puncak etosuksimida. Hitung persentase asam 2-etil-2-metilsuksinat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right)\left(\frac{C}{W}\right)$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam 2-etil-2-metilsuksinat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar asam 2-etil-2-metilsuksinat dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot etosuksimida dalam g *Larutan uji*.

Hitung persentase cemaran lain dalam etosuksimida dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right)\left(\frac{C}{W}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran *Larutan uji* selain asam 2-etil-2-metilsuksinat dan r_S respons puncak etosuksimida dalam *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Etosuksimida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot etosuksimida dalam g *Larutan uji*.

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

Dapar fosfat pH 3,0 Tambahkan 4,1 mL *asam fosfat P* ke dalam 1000 mL air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *natrium hidroksida LP*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 3,0-asetonitril P* (90:10), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi*<931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing sejumlah *Etosuksimida BPFI* dan asam 2-etil-2-metilsuksinat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar berturut-turut 10 mg per mL dan 2 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etosuksimida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar 10,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 3,9 mm × 30,0 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam 2-etil-2-metilsuksinat dan puncak etosuksimida tidak kurang dari 6,6; efisiensi kolom tidak kurang dari 2900 lempeng teoritis untuk etoksuksimida, faktor ikutan puncak etosuksimida tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,4%.

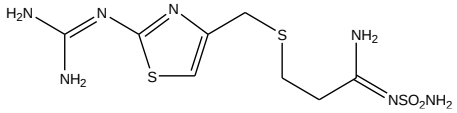
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg etosuksimida, $C_7H_{11}NO_2$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)10C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah adalah respons puncak *Etosuksimida* dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Etosuksimida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

FAMOTIDIN
Famotidine



3-[[2-(Diaminometilenamino)tiazol-4-il]metiltio]-N'-sulfamoilpropanimidamida [76824-35-6]
$C_8H_{15}N_7O_2S_3$ BM 337,45

Famotidin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga putih kekuning-kuningan. Peka terhadap cahaya.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam dimetilformamida dan dalam asam asetat glasial; sukar larut dalam metanol; praktis tidak larut dalam aseton, dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Famotidin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis B Famotidin BPFI*. *Senyawa Sejenis C Famotidin*. *Senyawa Sejenis D Famotidin BPFI*. *Senyawa Sejenis E Famotidin*. *Senyawa Sejenis F Famotidin BPFI.*

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* atau *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Famotidin BPFI.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 80° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301>Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

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

Dapar Buat larutan *natrium 1-heksansulfonat P* 1,882 mg per mL, atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam asetat P*.

Larutan A Buat Campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar* (47:3:450). Saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Tabel 1* dalam *Sistem*

kromatografi. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Jika perlu, atur Fase gerak untuk puncak famotidin mencapai waktu retensi 19 sampai 23 menit, dan maksimum 48 menit untuk Senyawa Sejenis E Famotidin BPFI]*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Famotidin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Famotidin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dan 0,5 mL *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan identifikasi Timbang saksama masing-masing sejumlah *Famotidin BPFI, Senyawa Sejenis B Famotidin BPFI, Senyawa Sejenis C Famotidin BPFI, Senyawa Sejenis D Famotidin BPFI, Senyawa Sejenis E Famotidin BPFI* dan *Senyawa Sejenis F Famotidin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar *Famotidin BPFI* lebih kurang 0,5 mg per mL dan kadar masing-masing senyawa sejenis B famotidin, senyawa sejenis C famotidin, senyawa sejenis D famotidin, senyawa sejenis E famotidin dan senyawa sejenis F famotidin lebih kurang 1,5 µg per mL. *[Catatan Untuk melarutkan Senyawa Sejenis F Famotidin BPFI yang sukar larut dalam Larutan A, disarankan untuk melarutkan terlebih dahulu dalam sedikit natrium hidroksida 0,1 N.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir dan kromatograf diatur seperti pada *Tabel 1.*

Tabel 1

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Laju alir (mL/menit)
0	100	0	1
23	96	4	1
27	96	4	2
47	78	22	2
48	100	0	2
54	100	0	1

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak famotidin dan senyawa sejenis D famotidin tidak kurang dari 3,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji, Larutan baku* dan *Larutan identifikasi*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak berdasarkan waktu retensi pada *Tabel 2*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak famotidin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Famotidin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar famotidin dalam mg per mL *Larutan* uji dan *F* adalah faktor respons relatif (lihat *Tabel 2*). Masing-masing cemaran dan *total cemaran* tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2.*

Tabel 2

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Famotidin	1,0	-	-
Senyawa sejenis D famotidin	1,1	1,0	0,3
Senyawa sejenis C famotidin	1,2	0,53	0,3
Famotidin sianoamidin	1,4	0,71	0,2
Senyawa sejenis F famotidin	1,5	0,59	0,1
Famotidin amidin	1,6	0,53	0,2
Senyawa sejenis B famotidin	2,0	0,40	0,3
Senyawa sejenis E famotidin	2,1	1,0	0,3
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total Cemaran	-	-	1,0

Penetapan kadar Titrimetri <711> Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 80 mL *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan larutan *asam perklorat 0,1 N LV*, menggunakan sistem elektroda anhidrat yang sesuai. Lakukan penetapan blangko dan buat koreksi jika perlu.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 16,87 mg $C_8H_{15}N_7O_2S_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya, pada suhu ruang.

TABLET FAMOTIDIN
Famotidine Tablet

Tablet Famotidin mengandung famotidin, $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Famotidin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-metanol P-toluena P-amonium hidroksida P* (40:25:20:2).

Larutan baku Timbang sejumlah *Famotidin BPFI*, larutkan dalam *asam asetat glasial P* hingga kadar 4 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 40 mg famotidin, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Larutkan dalam *asam asetat glasial P* dengan cara sonikasi, encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda, dan sentrifus untuk memperoleh larutan jernih.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi *silika gel P* setebal 0,25 mm, biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama lebih kurang 1 jam sebelum digunakan, biarkan merambat lebih kurang 15 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Amati bercak di bawah sinar ultraviolet 254 nm; harga R_f dan intensitas bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan puncak utama kromatogram *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat pH 4,50,1 M* yang dibuat dengan melarutkan 13,6 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan *Larutan Baku Famotidin BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas cemaran yang tertera pada *Tabel* dan *total cemaran* tidak lebih dari 1,5%.

Dapar, Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

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

$$100\left(\frac{I}{F}\right)C\left(\frac{D}{LN}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

F adalah faktor respons relatif tiap puncak cemaran (lihat *Tabel*); *C* adalah kadar *Famotidin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah famotidin dalam mg per tablet; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; *D* adalah faktor pengenceran yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*; r_i adalah luas puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_S adalah luas puncak famotidin dalam *Larutan baku.*

Tabel

Waktu retensi relative	Faktor respons relatif (F)	Cemaran	Batas Cemaran (%)
0,4	1,0	Cemaran A[1]	1,0
0,7	1,0	Cemaran B[2]	0,5
0,8	1,0	Cemaran C[3]	0,5
1,2	1,3	Cemaran D[4]	0,5

[1] 3-[2-(diaminometilenmino)-1,3-tiazol-4-ilmetilsulfinil]-N-sulfamoil-propanamidin.
[2] asam 3-[2-(diaminometilenmino)-1,3-tiazol-4-ilmetiltio]-propanoat.
[3] 3-[2-(diaminometilenmino)-1,3-tiazol-4-ilmetiltio]-N-sulfamoil-propanamida.
[4] 3-[2-(diaminometilenmino)-1,3-tiazol-4-ilmetiltio]-propanamida.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Dapar Larutkan 13,6 g *natrium asetat trihidrat P* dalam 750 mL air. Tambahkan 1 mL *trietilamina P*, atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (93:7), campur dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 750 mL air, atur pH hingga 6,0 dengan

penambahan *kalium hidroksida 1 N*, dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan persediaan kesesuaian sistem Masukkan 10,0 mg famotidin dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 1 mL *asam klorida 1 N*, panaskan pada suhu 80° selama 30 menit dan dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 2 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, panaskan pada suhu 80° selama 30 menit dan dinginkan hingga suhu ruang dan netralkan dengan penambahan 1 mL *asam klorida 0,1 N*. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL yang berisi 5 mg famotidin yang dilarutkan dalam 8 mL *metanol P*. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 25 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50 mL dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. *[Catatan Larutan ini stabil hingga 1 bulan]*.

Larutan kesesuaian sistem Masukkan lebih kurang 1-1,5 mL *Larutan persediaan kesesuaian sistem* ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 1 mL *Pengencer* dan 1 tetes larutan hidrogen peroksida, campur. *[Catatan Buat larutan segar]*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Famotidin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 20 mL *metanol P* dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 200 mL *Pengencer* dan goyang untuk melarutkan tablet. Tambahkan 200 mL *metanol P* dan aduk secara mekanik pada 300 rpm selama 1 jam. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan saring. Encerkan secara kuantitatif sejumlah filtrat jernih dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Suhu kolom dipertahankan pada suhu 40°. Laju alir lebih kurang 1,4 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan tandai puncak famotidin, puncak cemaran seperti tertera pada *Tabel*. Ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak cemaran C dan puncak famotidin tidak kurang dari 1,3; resolusi, *R*, antara puncak famotidin dan cemaran D tidak kurang dari 1,3; dan faktor kapasitas, *k'*, untuk puncak famotidin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak kurang dari 2,0%.

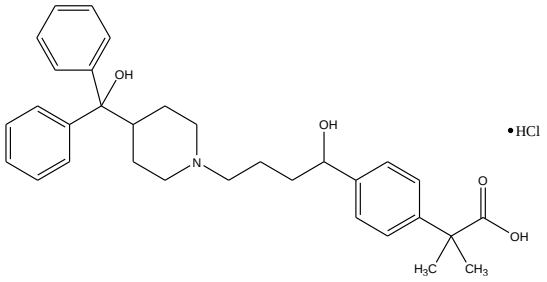
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg famotidin, $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{D}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Famotidin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya dan pada suhu ruang terkendali.

FEKSOFENADIN HIDROKLORIDA
Fexofenadine Hydrochloride



Asam (±)-p-[1-Hidroksi-4-[4-(hidroksidifenilmetil) piperidino]butil]-α-metilhidratropik, hidroklorida [138452-21-8].

$C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ BM 538,12

Feksofenadin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Feksofenadin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Feksofenadin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, bentuk monohidrat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Feksofenadin Hidroklorida BPFI.*

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

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada*Uji IdentifikasiUmum* <291>.

Air <1031> *Metode Ic* Bentuk monohidrat: Tidak lebih dari 0,5%. Bentuk hidrat: Antara 6,0% dan 10,0%. *[Catatan Hidrat ditujukan untuk bentuk campuran dihidrat dan trihidrat dari feksofenadin hidroklorida]*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis B feksofenadin Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar amonium asetat Encerkan 2,3 mL *asam asetat glasial P* dengan air hingga 2000 mL air. Atur pH hingga 4,0 ± 0,1 dengan penambahan *amonium hidroksida 6 N*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar amonium asetat-asetonitril P* (80:20). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama *lebih kurang 1,2 mg Senyawa Sejenis B Feksofenadin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur *5*-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi lebih kurang 25 mg *Feksofenadin Hidroklorida BPFI yang telah dit*imbang saksama. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan kesesuaian system* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar feksofenadin hidroklorida lebih kurang 2,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L45*. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B feksofenadin dan feksofenadin berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak feksofenadin dan puncak senyawa sejenis B feksofenadin tidak kurang dari 3,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis B feksofenadin dalam zat dengan rumus:

$$\frac{100}{0{,}8}\left(\frac{Cs}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

0,8 adalah faktor respons relatif dari senyawa sejenis B feksofenadin terhadap feksofenadin; C_S adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak senyawa sejenis B feksofenadin dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak feksofenadin dari *Larutan baku*.

Cemaran organik Senyawa sejenis A feksofenadin tidak lebih dari 0,2%; hasil urai terdekarboksilasi tidak lebih dari 0,15%; *cemaran lain* tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat perklorat, Pengencer, Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan pembanding Gunakan *Larutan uji* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji persediaan* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji, Larutan baku, Larutan pembanding* dan *Fase gerak* (sebagai blangko) ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis Afeksofenadin dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{Cs}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_s adalah kadar *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A feksofenadin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase hasil urai terdekarboksilasi dari [(+)-4-[1-Hidroksi-4-[4-(hidroksidifenilmetil -1-piperidinil]-butil]-isopropilbenzene], dengan waktu retensi relatif 3,2 dalam zat, dengan rumus:

$$\frac{100}{1{,}1}\left(\frac{Cs}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

1,1 adalah faktor respons relatif hasil urai terdekarboksilasi terhadap feksofenadin*;* C_S adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U adalah respons

puncak hasil urai terdekarboksilasi dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak feksofenadin dari *Larutan baku.*

Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar feksofenadin dalam mg per mL *Larutan pembanding*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per mL *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak cemaran lain dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak feksofenadin dalam *Larutan pembanding.*

Klorida Tidak kurang dari 6,45% dan tidak lebih dari 6,75% dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 50 mL *metanol P*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometri seperti tertera pada *Titrimetri* <711>.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg klorida

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

Dapar fosfat perklorat Larutkan 6,64 g *natrium fosfat monobasa P* dan 0,84 g *natrium perklorat P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Pengencer Campuran *asetonitril P-Dapar fosfat perklorat* (50:50).

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat perklorat-asetonitril P* (65:35). Saring dan awaudarakan. Tambahkan 3 mL *trietilamin P* pada tiap 1 Liter campuran. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,06 mg per mL dan 0,005 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Kadar larutan ini lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Pipet 3 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan ini lebih kurang 0,06 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L11*. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak feksofenadin dan senyawa sejenis A feksofenadin tidak kurang dari 10; faktor ikutan puncak feksofenadin tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang feksofenadin dan senyawa sejenis A feksofenadin berturut-turut tidak lebih dari 2,0% dan 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$833{,}3C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

Penandaan Pada etiket harus dinyatakan jika dalam bentuk hidrat.

KAPSUL FEKSOFENADIN HIDROKLORIDA
Fexofenadine Hydrochloride Capsule

Kapsul Feksofenadin Hidroklorida mengandung feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Feksofenadin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

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

B. Timbang sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 60 mg feksofenadin hidroklorida,

masukkan ke dalam tabung bertutup. Tambahkan 10 mL campuran *asetonitril P-metanol P* (10:1), kocok sampai terdispersi. Diamkan. Pisahkan, saring dan kumpulkan beningan dalam gelas piala yang sesuai. Uapkan pelarut menggunakan aliran *nitrogen P* sampai hampir kering dengan sedikit pemanasan menggunakan pemanas yang sesuai (tangas uap atau lempeng pemanas suhu rendah). Saat masih hangat, tambahkan 5 mL air dan 5 tetes *asam klorida encer P* dan aduk untuk mempercepat pengendapan. Dinginkan dalam tangas es selama lebih kurang 30 menit. Saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas 10 -15 µm. Keringkan endapan dalam oven pada suhu 105º selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah endapan yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Feksofenadin Hidroklorida BPFI*.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu : 15 dan 45 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 1,0 g *natrium monobasa fosfat P*, 0,5 g *natrium perklorat P* dan 0,3 mL *asam fosfat P* dalam 300 mL air.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (700:300). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,44 mg per mL. *[Catatan Jika perlu gunakan sejumlah kecil asam asetat glasial P, tidak lebih dari 5% dari volume total untuk melarutkan Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI]*.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem persediaan* ke dalam labu tentukur yang berisi sejumlah *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* yang ditimbang saksama. Encerkan dengan air hingga kadar *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI* dan *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* berturut-turut lebih kurang 0,01 mg per mL dan 0,06 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Feksofenadin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,07 mg per mL. *[Catatan Jika perlu gunakan sejumlah kecil metanol P, tidak lebih dari 0,5% dari volume total, untuk melarutkan Feksofenadin Hidroklorida BPFI]*.

Larutan uji Gunakan sejumlah volume alikot yang telah disaring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan ukur semua respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak feksofenadin dan puncak senyawa sejenis Afeksofenadin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 15 menit dan 45 menit harus larut berturut-turut tidak kurang dari 50% dan 75 % (Q) $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2 Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi *Uji Disolusi 2*.

Media disolusi, Alat, Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem persediaan, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji 1*.

Waktu : 45 menit

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Senyawa sejenis A feksofenadin tidak lebih dari 0,4%; hasil urai terdekarboksilasi tidak lebih dari 0,2%; *cemaran lain* tidak lebih dari 0,2%; dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat perklorat, Pengencer, Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Feksofenadin Hidroklorida.*

Larutan pembanding Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji persediaan* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A feksofenadin dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U dan $r_S$berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A feksofenadin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase hasil urai terdekarboksilasi dari [(+)- 4 - [1 - Hidroksi - 4 - [4- (hidroksidifenil metil-1-piperidinil]-butil]-isopropilbenzen], dengan waktu retensi relatif 3,2; dalam zat dengan rumus:

$$\frac{100}{1{,}1}\left(\frac{Cs}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

1,1 adalah faktor respons relatif hasil urai terdekarboksilasi terhadap feksofenadin; C_S adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak hasil urai terdekarboksilasi dalam *Larutan uji* dan r_S respons puncak feksofenadin dalam *Larutan baku*.

Hitung persentase cemaran lain dalam feksofenadin hidroklorida dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_R}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_R}\right)$$

C_R adalah kadar feksofenadin dalam mg per mL *Larutan pembanding*; C_U adalah kadar feksofenadin dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak cemaran lain dari *Larutan uji*; r_R adalah respons puncak feksofenadin dari *Larutan pembanding.*

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

Dapar fosfat perklorat, Pengencer, Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Feksofenadin Hidroklorida*.

Larutan uji persediaan Timbang tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi tiap kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan 50 mg feksofenadin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 40 mL *Pengencer*, kocok secara mekanik selama 60 menit dan sonikasi lebih kurang 2 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 3 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$833{,}3C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Penandaan Pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan kecuali jika menggunakan *Uji 1*.

TABLET FEKSOFENADIN HIDROKLORIDA
Fexofenadine Hydrochloride Tablet

Tablet Feksofenadin Hidroklorida mengandung feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Feksofenadin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg feksofenadin hidroklorida, masukkan ke dalam tabung bertutup, tambahkan 10 mL campuran *asetonitril P-metanol P* (10:1), kocok menggunakan alat vortex selama 1 - 2 menit untuk mendispersikan. Diamkan larutan selama 10 menit atau sentrifus selama 2 - 3 menit. Saring larutan ke dalam gelas piala 50mL menggunakan penyaring politetrafluoroetilen dengan porositas 0,45 µm. Uapkan larutan hingga 0,5 mL menggunakan aliran *nitrogen P* dengan sedikit pemanasan pada suhu tidak lebih dari 75º. Tambahkan 5 mL air dan 5 tetes *asam klorida encer LP*, aduk untuk mempercepat terbentuknya endapan. Dinginkan di dalam tangas es

lebih kurang 30 menit. Saring larutan melalui penyaring kaca masir dengan porositas 10 - 15 µm. Keringkan endapan dalam oven pada suhu 105º selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* yang diperlakukan sama menggunakan lebih kurang 60 mg.

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

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 mL *asam klorida 0,001N*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu : 10 dan 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Uji 1 Disolusi* dalam *Kapsul feksofenadin hidroklorida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Feksofenadin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan media disolusi hingga diperoleh kadar seperti pada *Larutan uji*. *[Catatan Gunakan sejumlah kecil metanol P, tidak lebih dari 0,5% dari volume total untuk membantu melarutkan feksofenadin hidroklorida]*.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Feksofenadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,44 mg per mL. Pipet 1 mL larutan ke dalam vial dan tambahkan 40 mL *Larutan baku*. *[Catatan Gunakan sejumlah kecil asam asetat P, tidak lebih dari 5% dari volume total untuk membantu melarutkan senyawa sejenis A feksofenadin]*.

Larutan uji Gunakan sejumlah volume alikot yang telah disaring melalui penyaring serat kaca dengan porositas 0,45µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak feksofenadin dan puncak senyawa sejenis A feksofenadin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (sehingga kolom mengandung 2 sampai 3 µg feksofenadin hidroklorida) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, yang terlarut dengan rumus:

$$CD\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran dalam pembuatan *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 10 menit dan 30 menit harus larut berturut-turut tidak kurang dari 60% dan 80% (Q) $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2 Jika produk memenuhi uji ini, pada etiket cantumkan memenuhi *Uji Disolusi 2*.

Media disolusi: 900 mL *asam klorida 0,001 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm, gunakan dayung yang tangkainya dilapisi teflon.

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 7,0 g *amonium asetat P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (3:2). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Feksofenadin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 3 mL *metanol P* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 15 mL *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku 3 Pipet 7,5 mL *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah volume alikot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 259 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan, tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah 30 µL *Larutan baku 2* dan *3* serta10 µL *Larutan baku 1* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak feksofenadin. Hitung persentase feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl yang terlarut dengan rumus:

$$900\left(\frac{C_S}{L}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100$$

900 adalah volume *Media disolusi* dalam mL; C_S adalah kadar *Feksofenadin hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* yang sesuai; *L* adalah jumlah feksofenadin hidroklorida dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan baku* dan *Larutan uji* dan 100 adalah faktor konversi untuk persentase. *[Catatan Untuk perhitungan, gunakan Larutan baku yang respons puncaknya paling mendekati respons puncak Larutan uji].*

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Senyawa sejenis A feksofenadin tidak lebih dari 0,4%; hasil urai terdekarboksilasi tidak lebih dari 0,15%;cemaran lain tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, *Fase gerak*, *Larutan baku persediaan*, *Larutan uji persediaan* dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan sensitifitas Pipet 4 mL *Larutan baku persediaan*, ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 6 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan senyawa sejenis Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Feksofenadin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan baku Encerkan *Larutan senyawa sejenis* dan *Larutan baku persediaan* dalam *Fase gerak* hingga kadar feksofenadin hidroklorida dan senyawa sejenis A feksofenadin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,015 dan 0,0045 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitifitas*, rekam kromatogram seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif pada penyuntikan ulang senyawa sejenis A feksofenadin dan feksofenadin berturut-turut lebih kurang 1,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak feksofenadin dan puncak senyawa sejenis A feksofenadin tidak kurang dari 7; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk feksofenadin dan senyawa sejenis A feksofenadin berturut-turut tidak lebih dari 2,0% dan 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku*, *Larutan uji persediaan* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A feksofenadin dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{CD}{NL}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar senyawa sejenis A feksofenadin dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah pengenceran dari *Larutan uji persediaan* dalam mL; r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A feksofenadin dalam *Larutan uji persediaan* dan *Larutan baku*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji persediaan; L* adalah kadar feksofenadin hidroklorida dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Hitung persentase hasil urai terdekarboksilasi dari [(+)-4-[1-Hidroksi-4-[4-(hidroksidifenil metil-1-piperidinil]-butil]-isopropilbenzen], dengan waktu retensi relatif 6,7 dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{CD}{NLF}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah pengenceran dari *Larutan uji persediaan* dalam mL; r_i adalah respons puncak hasil urai terdekarboksilasi dalam *Larutan uji persediaan*; r_S adalah respons puncak feksofenadin dalam *Larutan baku*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji persediaan*; *L* adalah kadar feksofenadin hidroklorida dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket dan *F* adalah faktor respons relatif untuk hasil urai terdekarboksilasi dan semua cemaran yang diketahui maupun yang tidak diketahui berturut-turut 1,1 dan 1,0.

Hitung persentase cemaran lain dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{Dr_S + r_U}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran yang tidak diketahui dalam *Larutan uji persediaan*; *D* adalah pengenceran dari *Larutan uji persediaan* dalam mL; r_S adalah respons puncak feksofenadin dalam *Larutan uji*; r_U adalah jumlah respons puncak cemaran yang tidak diketahui dalam *Larutan uji persediaan.* Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%.

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

Larutan asam Encerkan 17 mL *asam asetat glasial P* denganair hingga 1000 mL. Encerkan 100 mL larutan ini dengan air hingga 1000 mL.

Dapar Encerkan 15 mL campuran *asetonitril P-trietilamin P* (1:1) dengan *Larutan asam* hingga 1000 mL. Atur pH hingga 5,25 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Pengencer Campuran *asetonitril P- Larutan asam* (75:25).

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (64:36). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Feksofenadin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan baku Ukur saksama sejumlah volume *Larutan baku persediaan* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,015 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Larutan asam* (setara dengan lebih kurang 20% dari total volume labu tentukur) dan kocok secara mekanik dengan kecepatan tinggi selama lebih kurang 30 menit atau sampai terdispersi halus. Tambahkan *asetonitril P* (setara dengan lebih kurang 80% dari total volume labu ukur) dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 60 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring membran politetrafluoroetilen dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil. Encerkan filtrat secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,018 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg feksofenadin hidroklorida, $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

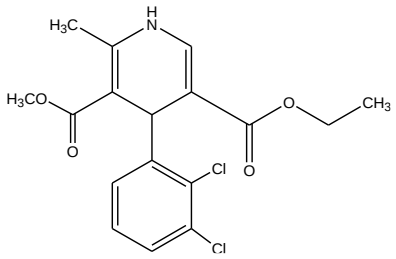
$$\left(\frac{CD}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Feksofenadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran dari *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji.*

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

Penandaan Pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan kecuali jika menggunakan *Uji 1*.

FELODIPIN
Felodipine



(±)–Etil metil4-(2,3-diklorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridin dikarboksilat [72509-76-3; 86189-69-7]

$C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$ BM 384,25

Felodipin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur berwarna kuning pucat sampai kuning.

Kelarutan Mudah larut dalam aseton dan dalam metanol; sangat sukar larut dalam heptan; tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Felodipin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya dalam lemari pendingin.

Warna larutan Tidak lebih dari 0,2; buat larutan dalam *metanol P* dengan kadar 20 mg per mL: Tetapkan serapan secara spektrofotometri dalam sel 5-cm pada panjang gelombang 440 nm dan gunakan *metanol P* sebagai blangko.

Identifikasi

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

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan waktu retensi puncak utama *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 40 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Biarkan larutan uji tereluasi selama tidak kurang dari 2 kali waktu retensi felodipin. Rekam kromatogram dan ukur luas puncak cemaran. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam felodipin yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)100$$

r_i adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah respons semua puncak.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar* (40:20:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Buat larutan 0,05 mg per mL *Felodipin BPFI* dan 0,1 mg per mL hasil oksidasi felodipin dalam *Fase gerak sebagai* berikut: larutkan 150 mg felodipin dalam campuran 25 mL *butil alkohol tersier P* dan 25 mL *asam perklorat 1 N*, tambahkan 10 mL *serium sulfat 0,1 M*, campur dan biarkan selama 15 menit. Tambahkan 3,5 mL *natrium hidroksida 10 N* dan netralkan dengan *natrium hidroksida 2 N*. Kocok campuran dengan 25 mL *metilen klorida P* dalam corong pisah. Tuang lapisan bawah, dan uapkan diatas tangas air sampai kering dengan dialiri nitrogen. Larutkan 10 mg residu (hasil oksidasi felodipin) dan 5 mg *Felodipin BPFI* dalam *Fase gerak*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 100 mL dan campur.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Felodipin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL. *[Catatan Larutan ini dibuat segera sebelum analisa]*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. *[Catatan Larutan ini dibuat segera sebelum analisa]*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 5,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5. Suntikkan 20 µL *Larutan resolusi* ke dalam kromatograf dan atur sensitivitas sistem hingga tinggi dua puncak pada kromatogram tidak kurang dari 20% dari skala penuh rekorder; resolusi, *R*, antara puncak pertama (hasil okdidasi felodipin) dan puncak ke dua (felodipin) tidak kurang dari 2,5.

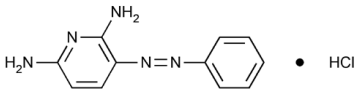
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase felodipin, $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_u dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Felodipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar felodipin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkendali.

FENAZOPIRIDIN HIDROKLORIDA
Phenazopyridine Hydrochloride



2,6-Diamino-3-(fenilazo)piridin monohidroklorida
[136-40-3]
$C_{11}H_{11}N_5$.HCl BM 249,70

Fenazopiridin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{11}H_{11}N_5$.HCl, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, merah muda atau merah tua sampai lembayung tua; tidak berbau atau agak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 235°, disertai peruraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat kering dengan kadar 5 µg per mL dalam campuran *asam sulfat P* dalam *etanol P* (1 dalam 360), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama sepeti pada *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Zat tidak larut dalam air Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, larutkan dalam 200 mL air, panaskan hingga mendidih, kemudian panaskan dalam wadah tertutup di atas tangas uap selama 1 jam. Saring melalui kaca masir berpori halus yang telah ditara, *bilas* dengan air, keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Logam berat < 371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak dan *Pengencer* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan sensitivitas Timbang saksama sejumlah *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI* dan 2,6-diaminopiridin, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,25 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI* dan 2,6-diaminopiridin, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 0,005 mg per mL dan 0,001 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* kecuali detektor gunakan 240 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas* rekam kromatogramdan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *"signal to noise"* tidak kurang dari 30. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0% dan factor ikutan tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase 2,6-diaminopiridin pada zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak 2,6-diaminopiridin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar 2,6-diaminopiridin dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan* uji. Hitung persentase senyawa fenazopiridin hidroklorida dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fenazopiridin hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan* uji. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
2,6-diaminopiridin	0,37	0,2
Fenazopiridin	1,00	-
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	2,0

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

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

Larutan A Gunakan amonium asetat 20 mM.

Larutan B Campuran *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (10:90).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	95	5
2	95	5
15	50	50
20	50	50
28	30	70
33	30	70
35	95	5
40	95	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogramdan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*:faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada *penyuntikan* ulang tidak lebih dari 0,73%.

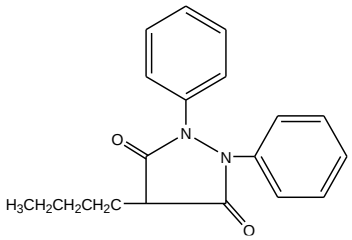
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenazopiridin hidroklorida, $C_{11}H_{11}NO_5$.HCl, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fenazopiridin hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenazopiridin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

FENILBUTASON
Phenylbutazone



4-Butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidinadion [50-33-9]

$C_{19}H_{20}N_2O_2$ BM 308,37

Fenilbutason mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{20}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau agak putih; tidak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam aseton dan eter; larut dalam etanol.

Baku pembanding *Fenilbutason BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara di bawah tekanan 30 ± 10 mmHg pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenilbutason BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2500) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fenilbutason BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada serapan panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm berbeda tidak lebih dari 2,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 104º dan 107º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan 30 ± 10 mmHg pada suhu 80º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,007%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat, didihkan dengan 60 mL air selama 5 menit, dinginkan, saring. Pada 30 mL filtrat tambahkan 1 mL asam *nitrat 2 N* dan 1 mL *perak nitrat LP*: filtrat tidak lebih keruh dibandingkan kekeruhan yang diberikan oleh 0,10 mL *asam hidroklorida 0,02 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan menggunakan 30 mL filtrat yang diperoleh dari *Uji batas klorida* yang ditambahkan 2 mL *barium klorida LP*: filtrat tidak lebih keruh dari kekeruhan yang diberikan oleh 0,10 mL *asam sulfat 0,02 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

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

Dapar asetat Larutkan 2,72 g *natrium asetat P* dalam gelas piala 1000 mL menggunakan lebih kurang 700 mL air. Atur pH hingga 4,1 dengan *asam asetat glasial P*, saring melalui penyaringan 0,5 µm, encerkan dengan air yang telah disaring hingga 1000 mL.

Fase gerak Campur 440 mL *asetonitril P* dengan 560 mL *Dapar asetat* dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 300 mg desoksikortikosteron asetat, larutkan dalam 200 mL *asetonitril P*, campur.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenilbutason BPFI* tambahkan *asetonitril P*, sonikasi sampai larut, encerkan secara kuantitatif dan bertingkat dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1,4 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 8 jam setelah pembuatan.]*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 140 mg zat, larutkan dengan 75 mL *asetonitril P* dalam labu tentukur 100-mL, sonikasi sampai larut. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan campur. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 8 jam setelah pembuatan]*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dan pra kolom berisi bahan pengisi *L2*. Laju alir lebih kurang 2,4 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku internal* tidak kurang dari 3,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif desoksikortikosteron asetat dan fenilbutason berturut-turut adalah 1,0 dan 0,7. Hitung jumlah dalam mg $C_{19}H_{20}N_2O_2$ yang digunakan dengan rumus:

$$500C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Fenilbutason BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fenilbutason terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET FENILBUTASON
Phenylbutazone Tablet

Tablet Fenilbutason mengandung fenilbutason, $C_{19}H_{20}N_2O_2$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenilbutason BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan 30±10 mmHg pada 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan ke dalam Erlenmeyer 250-mL sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 500 mg fenilbutason, tambahkan 100 mL *heksana P* dan refluks campuran selama 15 menit. Saring campuran dalam keadaan panas dan biarkan filtrat sampai dingin. Pisahkan hablur yang terbentuk melalui penyaringan, keringkan dalam hampa udara pada 80° selama 30 menit: fenilbutason yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi A* seperti tertera pada *Fenilbutason.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *cairan usus buatan LP* (tanpa enzim).

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{20}N_2O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Fenilbutason BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm.

Toleransi dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{19}H_{20}N_2O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk Keseragaman kandungan Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 60 mL *metanol P*, kocok secara mekanik lebih kurang 20 menit atau sampai tablet hancur sempurna. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring, buang 10 mL filtrat pertama. Encerkan sejumlah volume filtrat yang telah diukur secara saksama dengan larutan natrium hidroksida (1 dalam 2500) hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 10 µg per mL. Buat larutan *Fenilbutason BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 1 mg per mL. Encerkan secara kuantitatif larutan dengan larutan *natrium hidroksida* P (1 dalam 2500) hingga diperoleh *Larutan baku* dengan kadar lebih kurang10 µg per mL. Ukur secara berurutan serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm, gunakan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2500) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg fenilbutason, $C_{19}H_{20}N_2O_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah fenilbutason dalam mg yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Fenilbutason BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar tablet fenilbutason dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Dapar Asetat, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenilbutason.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk, setara lebih kurang 500 mg fenilbutason, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Pipet 50 mL air ke dalam labu tentukur tersebut, kocok secara mekanik selama 15 menit, tambahkan lebih kurang 120 mL *asetonitril P* dan sonikasi hingga bagian yang tidak larut terdispersi menjadi partikel halus. Kocok secara mekanik selama 20 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan sentrifus. Pipet 7 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm, buang beberapa mL filtrat pertama. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 8 jam dari pembuatannya]*.

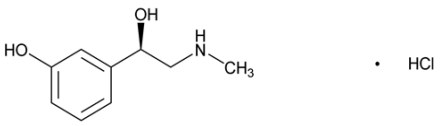
Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenilbutason*. Hitung jumlah dalam mg fenilbutason, $C_{19}H_{20}N_2O_2$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$1786C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Fenilbutason BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fenilbutason terhadap baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

FENILEFRIN HIDROKLORIDA
Phenylephrine Hydrochloride



(-)-m-Hidroksi-α-[(metilamino)metil]benzil alkohol hidroklorida [61-76-7]

$C_9H_{13}NO_2.HCl$ BM 203,67

Fenilefrin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_9H_{13}NO_2.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur putih atau praktis putih; tidak berbau; berasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Baku pembanding *Fenilefrin Hidroklorida BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Fenilefrin BPFI; Senyawa Sejenis D Fenilefrin; Senyawa Sejenis E Fenilefrin; Norfenilefrin Hidroklorida BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Fenilefrin Hidroklorida BPFI.*

B. Larutan zat 10 mg per mL menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

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

Rotasi jenis <1081> Antara -43° dan -47°; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg per mL dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Klorida dan Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,20%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 50 mg zat dalam 25 mL air, kekeruhan larutan tidak lebih kuat dari larutan baku 0,10 mL *asam sulfat 0,020 N.*

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

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak dan *Pengencer* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Fenilefrin Hidroklorida BPFI, Norfenilefrin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Fenilefrin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 1,0 mg; 10 µg; dan 10 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenilefrin Hidroklorida BPFI, Norfenilefrin Hidroklorida BPFI, Senyawa Sejenis C Fenilefrin BPFI, Senyawa Sejenis D Fenilefrin BPFI, Senyawa Sejenis E Fenilefrin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing 0,001 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antara norfenilefrin dan fenilefrin tidak kurang dari 1,5 dan antara fenilefrin dan senyawa sejenis C fenilefrin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk norfenilefrin, fenilefrin, senyawa sejenis C fenilefrin, senyawa sejenis D fenilefrin dan senyawa sejenis E fenilefrin tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase norfenilefrin sebagai basa bebas pada zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{153{,}18}{189{,}64}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak norfenilefrin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Norfenilefrin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan* uji; 153,18 adalah bobot molekul norfenilefrin sebagai basa bebas; 189,64 adalah bobot molekul norfenilefrin sebagai garam hidroklorida. Hitung persentase senyawa sejenis C fenilefrin sebagai basa bebas dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{165{,}19}{201{,}65}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C fenilefrin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis C Fenilefrin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji*; *165,19* adalah bobot molekul senyawa sejenis C fenilefrin sebagai basa bebas; *201,65* adalah bobot molekul senyawa sejenis C fenilefrin sebagai garam hidroklorida. Hitung persentase senyawa sejenis D fenilefrin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis D fenilefrin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis D Fenilefrin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan* uji. Hitung persentase senyawa sejenis E fenilefrin sebagai basa bebas dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{255{,}31}{291{,}77}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis E fenilefrin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis E Fenilefrin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan* uji; 255,31 adalah bobot molekul senyawa sejenis E

fenilefrin sebagai basa bebas; 291,77 adalah bobot molekul senyawa sejenis E fenilefrin sebagai garam hidroklorida. Hitung persentase *cemaran lain*pada zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak fenilefrin dari Larutan baku; C_S adalah kadar *Fenilefrin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan* uji. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Norfenilefrin	0,9	0,10
Fenilefrin	1,0	-
Senyawa sejenis C fenilefrin	1,3	0,1
Senyawa sejenis D fenilefrin	3,8	0,10
Senyawa sejenis E fenilefrin	4,0	0,1
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,2

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

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

Dapar Larutkan 3,25 g *garam natrium asam 1-oktansulfonat monohidrat P* ke dalam 1 Liter air, atur pH hingga 2,8 dengan penambahan *asam fosfat 3 M*.

Larutan A Campuran *asetonitril P-Dapar* (10:90).

Larutan B Campuran *asetonitril P-Dapar* (90:10).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *Larutan A-Larutan B* (80:20).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenilefrin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,0 mm × 5,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	93	7
3	93	7
13	70	30
14	93	7
16	93	7

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,9 dan simpangan baku relatif pada *penyuntikan* ulang tidak lebih dari 0,73%.

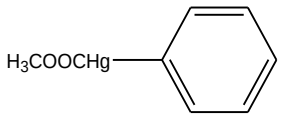
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenilefrin hidroklorida, $C_9H_{13}NO_2$.HCl, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fenilefrin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenilefrin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

FENILMERKURI ASETAT
Fenilraksa(II) Asetat
Phenilmercury(II) Acetate



(*Asetato*) *fenilraksa*(II) [62-38-4]
$C_8H_8HgO_2$ BM 336,74

Fenilraksa(II) Asetat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_8H_8HgO_2$.

Pemerian Serbuk hablur atau prisma atau lempeng tipis; putih hingga kem; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan aseton.

Identifikasi

A. Pada 100 mg zat tambahkan 0,5 mL *asam nitrat P*, hangatkan perlahan-lahan sampai berwarna coklat tua dan encerkan dengan air hingga 10 mL: terjadi nitrobenzen yang berbau khas.

B. Pada 100 mg zat tambahkan 0,5 mL *asam sulfat P* dan 1 mL *etanol P*, hangatkan: terjadi etil asetat yang berbau khas.

C. Tambahkan beberapa tetes *natrium sulfida LP* pada 5 mL larutan jenuh zat dalam air: terbentuk endapan putih, bila didihkan dan didiamkan, berubah menjadi hitam.

Jarak lebur <1021> Antara 149° dan 153°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Garam raksa dan Logam berat Panaskan lebih kurang 100 mg zat dengan 15 mL air, dinginkan dan saring. Tambahkan beberapa tetes *natrium sulfida LP* ke dalam filtrat: endapan yang terbentuk tidak segera berwarna.

Senyawa benzen poliraksa Tidak lebih dari 1,5%; kocok 2 g zat dengan 100 mL *aseton P* dan saring. *Bilas* sisa secara bertahap dengan 50 mL *aseton P*, keringkan sisa pada suhu 105° selama 1 jam dan timbang: bobot sisa tidak lebih dari 30 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukan ke dalam labu 100 mL, tambahkan 15 mL air, 5 mL *asam format P* dan 1 g *serbuk zink P*, refluks selama 30 menit. Dinginkan, saring, *bilas* kertas saring dan amalgam dengan air hingga air *bilasan* tidak lagi bereaksi asam terhadap *lakmus P*. Larutkan amalgam dengan 40 mL *asam nitrat 8 N*. Panaskan larutan di atas tangas uap selama 3 menit dan tambahkan 500 mg *urea P* dan *kalium permanganate LP* secukupnya sampai terjadi warna merah muda yang stabil. Dinginkan, tambahkan *hidrogen peroksida LP* sampai warna hilang, tambahkan 1 mL *besi*(*III*) *amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonuim tiosianat 0,1 N LV*.

Tiap mL amonium tiosianat 0,1 N
setara dengan 16,84 mg $C_8H_8HgO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FENILMERKURI NITRAT
Fenilraksa(II) Nitrat
Phenilmercury(II) Nitrate

Nitratofenilraksa(II) [55-68-5]
$C_{12}H_{11}Hg_2NO_4$ BM 634,45

Fenilraksa(II) Nitrat adalah campuran fenilraksa(II) nitrat dan fenilraksa(II) hiroksida. Mengandung tidak kurang dari 87,0% dan tidak lebih dari 87,9% ion fenilraksa(II) ($C_6H_5Hg^+$) dan tidak kurang dari 62,75% dan tidak lebih dari 63,50% raksa(II) (Hg).

Pemerian Serbuk hablur; putih; dipengaruhi oleh cahaya. Larutan jenuh memberikan reaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan gliserin; lebih mudah larut dengan adanya asan nitrat atau alkali hidroksida.

Identifikasi

A. Pada 100 mg zat tambahan 3 mL *asam sulfat P*: campuran berwarna kuning dan berbau khas nitrobenzen.

B. Pada 5 mL larutan jenuh zat tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 3 N*: terbentuk endapan putih.

C. Pada 5 mL larutan jenuh zat tambahkan 5 mL *amonium sulfida LP*: dalam keadaan dingin tidak terjadi reaksi, tetapi pada pemanasan di dalam tangas air yang mendidih selam 10 menit, terbentuk endapan hitam.

Jarak lebur <1021> Antara 175° dan 185°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Ion raksa(II) Pada 5 mL larutan jenuh zat tambahkan 5 mL *natrium hidroklorida 1 N*: tidak terbentuk endapan kuning (ion raksa(II)) dan larutan tidak menjadi gelap (ion raksa(I)).

Penetapan kadar ion fenilraksa(II) Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, larutan dalam 90 mL air dan 10 mL *asam nitrat P*. Tambahkan 2 mL *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,05 N*.

Tiap mL amonium tiosianat 0,05 N
setara dengan 13,88 mg ion fenilraksa(II) $C_6H_5Hg^+$

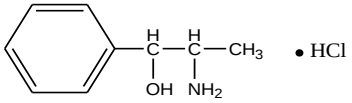
Penetapan kadar raksa(II) Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 15 mL air, 5 mL *asam format P* dan 1 g *serbuk zink P*, kemudian refluks selama 30 menit. Dinginkan, saring, *bilas* kertas saring dan amalgam dengan air sampai air *bilasan* tidak lagi bereaksi asam terhadap kertas *lakmus P*. Larutkan amalgam dengan 40 mL *asam nitrat* 8 N. Panaskan larutan di atas tangas uap selama 3 menit, kemudian tambahkan 0,5 g *urea P* dan *kalium permanganat LP* secukupnya sampai berwarna merah muda yang stabil. Dinginkan, buat larutan menjadi tidak berwarna dengan *hidrogen peroksida LP*, tambahkan

1 mL *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*.

Tiap mL amonium tiosianat 0,1 N setara dengan 10,03 mg Hg

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FENILPROPANOLAMIN HIDROKLORIDA
Phenylpropanolamine Hydrochloride



(±)-*Norefedrin hidroklorida* [154-41-6]
$C_9H_{13}NO.HCl$ BM 187,67

Fenilpropanolamin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_9H_{13}NO.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih; bau aromatis lemah. Dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Fenilpropanolamin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *α-Aminopropiofenon Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenilpropanolamin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 2000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fenilpropanolamin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 256 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan 1 g zat dalam 10 mL air, tambahkan 10 mL larutan jenuh *natrium karbonat P*, campur. Pisahkan endapan dengan hampa udara menggunakan penyaring kaca masir porositas sedang, *bilas* tiga kali, tiap kali dengan 5 mL air es. Keringkan hablur pada suhu 80º selama 1 jam: Jarak lebur fenil propanolamin antara 101º dan 104º. (seperti tertera pada *Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur* <1021>).

pH <1071> Antara 4,2 dan 5,5: lakukan penetapan menggunakan larutan (3 dalam 100).

Jarak lebur <1021> *Metode I* antara 191º dan 196º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 5 mL air, tambahkan 1 mL *asam asetat 1 N*, encerkan dengan air hingga 25 mL.

α-Aminopropiofenon hidroklorida Tidak lebih dari 0,10%. Masukkan 2,5 g zat ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan larutan *asam klorida P* (1 dalam 120) sampai tanda. Ukur serapan larutan ini (*Larutan uji*) dan *Larutan baku* yang mengandung 100 µg α-*Aminopropiofenon hidroklorida BPFI* per mL pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 285 nm menggunakan larutan *asam klorida P* (1 dalam 120) sebagai blangko: serapan larutan uji tidak lebih besar dari larutan baku.

Amfetamin hidroklorida Tidak lebih dari 0,001% Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P-asam fosfat P-trietilenamina P* (950:50:8:5). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Fenilpropanolamin Hidroklorida BPFI* dan *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI* dalam air hingga kadar masing-masing lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan persediaan amfetamin Timbang saksama sejumlah *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air, hingga kadar lebih kurang 2,5 µg per mL.

Larutan persediaan fenilpropanolamin Timbang saksama lebih kurang 2,5 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan baku Pipet 4 mL *Larutan persediaan fenilpropanolamin* dan *Larutan persediaan amfetamin*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan

fenilpropanolamin dan amfetamin berturut-turut lebih kurang 100 mg per mL dan 1µg per mL.

Larutan uji Pipet 4 mL *Larutan persediaan fenilpropanolamin*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 206 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk fenilpropanolamin dan amfetamin berturut-turut 1,0 dan 2,1; resolusi, *R*, antara puncak fenilpropanolamin dan puncak amfetamin tidak kurang dari 15,0 dan efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif amfetamin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak amfetamin. Hitung persentase amfetamin hidroklorida dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}2\left(\frac{171{,}67}{368{,}49}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S - r_U}\right)$$

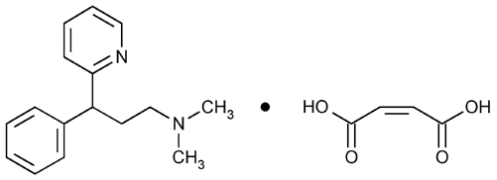
171,67 dan *368,49* berturut-turut adalah bobot molekul amfetamin hidroklorida dan amfetamin sulfat; C_S adalah kadar *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar fenilpropanolamin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak amfetamin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 50 *mL asam asetat glasial P*. Tambahkan 10 mL *raksa(II) asetat LP* dan 2 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga terjadi warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 18,77 mg $C_9H_{13}NO.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FENIRAMIN MALEAT
Pheniramine Maleate



Dimetil [3-fenil-3-(2 piridil)propil] amina hidrogen maleat [132-20-7]
$C_{16}H_{20}N_2.C_4H_4O_4$ BM 356,42

Feniramin Maleat mangandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{20}N_2.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air dan etanol.

Baku pembanding *Feniramin Maleat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat. Lakukan pengerjaan di tempat kering.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Feniramin Maleat BPFI*.

pH <1071> 4,5 sampai 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 104° dan 109°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 6 jam.

Sisa pemijaran <301> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam oktan sulfonat 0,005 M Masukkan 1,08 g *natrium 1-oktan sulfonat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan larutan *asam asetat P* 1,5% sampai tanda, tambahkan 5,0 mL *trietilamina P*, campur dan saring.

Fase gerak Buat campuran *Asam sulfonat oktan 0,005 M–asetonitril P* (39:11), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah feniletil alkohol dan *Feniramin Maleat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 3,6 dan 0,24 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 24 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif feniletil alkohol dan feniramin maleat berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak feniletil alkohol dan puncak feniramin maleat tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran (tidak termasuk puncak pelarut dan asam maleat) dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)100$$

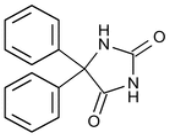
r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 25 mL *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* menggunakan 2 tetes *kristal violet LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 17,82 mg $C_{16}H_{20}N_2.C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

FENITOIN
Phenytoin



5,5-*Difenilhidantoin* [57-41-0]
$C_{15}H_{12}N_2O_2$ BM 252,27

Fenitoin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{12}N_2O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 295°.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol panas; sukar larut dalam etanol dingin, dalam klorofrom dan dalam eter.

Baku pembanding *Fenitoin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Fenitoin BPFI; Senyawa Sejenis B Fenitoin BPFI; Benzofenon BPFI.*

Identifikasi

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

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku,* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

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

Fase gerak dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI, Senyawa Sejenis A Fenitoin BPFI, Senyawa Sejenis B Fenitoin BPFI* dan *Benzofenon BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 1; 5; 9; dan 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal-to-noise"* tidak kurang dari 10 dan simpangan baku relatif pada *penyuntikan* ulang untuk puncak fenitoin tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif lihat pada Tabel.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak cemaran dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar cemaran dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji*. Hitung persentase *cemaran lain*dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak *cemaran lain*dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak fenitoin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A fenitoin	0,14	0,5
Senyawa sejenis B fenitoin	0,53	0,9
Fenitoin	1,0	-
Benzofenon	2,11	0,1
Benzil	2,23	-
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran (kecuali benzofenon)	-	0,9

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

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

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat monobasa 0,05 M.* Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Larutan B Campuran *metanol P-asetonitril P* (60:40).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *Larutan B*-air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Jika perlu sonikasi hingga larut.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Jika perlu sonikasi hingga larut.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	60	40
23	60	40
38	42	58
45	30	70
50	30	70
51	60	40
55	60	40

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada *penyuntikan* ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenitoin, $C_{15}H_{12}N_2O_2$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KUNYAH FENITOIN
Phenytoin Chewable Tablets

Tablet kunyah fenitoin mengandung fenitoin, $C_{15}H_{12}N_2O_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenitoin BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

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

Disolusi <1231>

Dapar Larutkan 60,5 g *tris(hidroksimetil) aminometan P* dalam 6 L air. Encerkan dengan air

hingga 10 L dan atur pH hingga 9,0 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*. Larutkan 100 g *natrium dodesil sulfat P* dalam 6 L larutan di atas. Tambahkan larutan ini ke dalam dapar yang telah dibuat.

Media disolusi: 900 mL *Dapar*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 120 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{15}H_{12}N_2O_2$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan trietilamin, *Fase gerak*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 3,0 mg per mL. Pipet sejumlah larutan, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai, buang 3 mL filtrat pertama. Pipet 10 mL alikot ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_{15}H_{12}N_2O_2$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q), $C_{15}H_{12}N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Larutan trietilamin Pipet 1 mL *trietilamin P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P*-*asetonitril P*-*Larutan trietilamin*-*asam asetat P* (500:270:230:5:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 250 mg fenitoin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 6500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, fenitoin, $C_{15}H_{12}N_2O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket tertera tablet kunyah.

SUSPENSI ORAL FENITOIN
Phenytoin Oral Suspension

Suspensi Oral Fenitoin adalah suspensi fenitoin dalam media yang sesuai. Mengandung fenitoin, $C_{15}H_{12}N_2O_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenitoin BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Fenitoin; Senyawa sejenis B Fenitoin.*

Identifikasi

A. Kocok sejumlah volume suspensi oral fenitoin setara dengan lebih kurang 100 mg fenitoin dengan 50 mL campuran *eter P* dan *kloroform P* (1 dalam 2) dalam corong pisah. Uapkan ekstrak sampai kering, dan keringkan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 4 jam. Spektrum serapan inframerah dari 2 sampai 4 mg residu yang didispersikan dalam 200 mg *kalium bromida P*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenitoin BPFI.*

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

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 mL *Dapar 1*

Alat tipe 2: 35 rpm.

Waktu: 60 menit.

Lakukan penetapan jumlah fenitoin terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar 1 Larutan 36,3 g *tris (hidroksimetil) aminometan P* dan 60 g *natrium lauril sulfat P* dalam 6000 mL air, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam hidroklorida P*, awaudarakan.

Dapar 2 Larutkan 2,76 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asetonitril P-Dapar 2* (27:23:50). Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *metanol P* sejumlah 3% volume labu, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan mengandung 0,14 mg per mL.

Larutan uji Kocok suspensi dengan baik lebih kurang 100 kali pengocokan. *[Catatan Tetapkan bobot jenis suspensi oral dan gunakan dalam perhitungan jumlah dalam mg, fenitoin yang terlarut]*. Ambil lebih kurang 5 mL suspensi menggunakan siring 5 mL, kemudian timbang saksama. Turunkan posisi dayung, kosongkan hati-hati tiap siring ke bagian dasar tiap labu disolusi yang berisi *Media disolusi*. Jalankan alat. Timbang kembali tiap siring, hitung jumlah suspensi yang dimasukkan ke dalam tiap labu disolusi. Pada akhir waktu 60 menit, pipet 4 mL alikot dari tiap labu disolusi, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm yang sudah dibasahi dengan *Media disolusi. [Catatan Jika perlu encerkan dengan Media disolusi hingga kadar sama dengan Larutan baku]*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk fenitoin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenitoin, $C_{15}H_{12}N_2O_2$, yang terlarut dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times C_S\times V\times D\times\left(\frac{d}{W}\right)\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fenitoin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi, 900 mL; D* adalah faktor pengenceran (jika *Larutan uji* diencerkan); *d* adalah bobot jenis dalam gram per mL suspensi oral; *W* adalah bobot dalam gram suspensi oral yang digunakan; *L* adalah jumlah dalam mg per mL suspensi oral yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) fenitoin, $C_{15}H_{12}N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

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

Pengencer dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI, Senyawa Sejenis A Fenitoin BPFI,* dan *Senyawa Sejenis B Fenitoin BPFI,* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 1; 9 dan 9 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah suspensi oral, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal-to-noise"* tidak kurang dari 10 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0% untuk puncak fenitoin. *[Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A fenitoin dan senyawa sejenis B fenitoin, dalam suspensi oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak masing-masing cemaran yang sesuai dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar masing-masing cemaran yang sesuai dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar fenitoin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan yang tertera pada etiket. Hitung persentase *cemaran lain*dalam suspensi oral dengan rumus :

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak *cemaran lain*dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak fenitoin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar fenitoin dalam mg per mL *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Seyawa sejenis A fenitoin	0,14	0,9
Seyawa sejenis B fenitoin	0,53	0,9
Fenitoin	1,0	-
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,9

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

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

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat monobasa 0,05 M,* atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan B Campuran *metanol P-asetonitril P* (60:40).

Pengencer Campuran *Larutan B*-air (1:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi* <931> .

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar 0,2 mg per mL. Jika perlu sonikasi hingga larut.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah volume suspensi setara dengan 20 mg fenitoin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 20 mL *metanol P*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Jika perlu sonikasi hingga larut.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	60	40
23	60	40
38	42	58
45	30	70
50	30	70
51	60	40
55	60	40

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenitoin, $C_{15}H_{12}N_2O_2$, dalam suspensi oral dengan rumus:

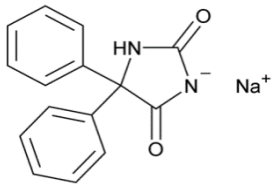
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar fenitoin dalam mg per mL *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan dalam suhu ruang terkendali, terlindung cahaya dan hindari pembekuan.

Penandaan Dalam etiket tertera pengguna harus menggunakan alat pengukur yang dikalibrasi secara akurat untuk wadah dosis ganda.

FENITOIN NATRIUM
Phenytoin Sodium



5,5-Difenilhidantoin garam natrium [630-93-3]
$C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ BM 274,25

Fenitoin Natrium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih; tidak berbau; agak higroskopik; secara bertahap menyerap *karbon dioksida* dari udara.

Kelarutan Mudah larut dalam air, larutan biasanya agak keruh karena terhidrolisa sebagian dan menyerap *karbon dioksida*; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Fenitoin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa sejenis A Fenitoin BPFI*; *Senyawa sejenis B Fenitoin BPFI*; *Fenitoin Natrium BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat. Lakukan penanganan pada tempat kering. Higroskopik.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenitoin Natrium BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi nyala api *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Larutan A Larutkan lebih kurang 2,7 g *asam metoksifenilasetat P* dalam 6 mL larutan *tetrametilamonium hidroksida P*. Tambahkan 20 mL *etanol mutlak P*.

Larutan B Timbang saksama sejumlah *amonium karbonat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 158 mg per mL.

Larutan uji Pijarkan 1 g zat dan dinginkan. Tambahkan 2 mL air ke dalam residu, netralkan larutan dengan *asam hidroklorida P*. Saring dan encerkan filtrat dengan air hingga volume 4 mL.

Prosedur Pada 0,1 mL Larutan uji tambahkan 1,5 mL *Larutan A*, dinginkan di dalam air es selama 30 menit: terbentuk endapan kristal putih, *voluminous*. Pindahkan ke dalam air suhu 20° dan aduk selama 5 menit: endapan tidak menghilang. Tambahkan 1 mL *ammonia LP:* endapan terlarut sempurna. Tambahkan 1 mL *Larutan B*: tidak terbentuk endapan.

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

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 2,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Logam berat<371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

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

Fase gerak dan *Larutan kesesuaian sistem*, Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah benzofenon, *Fenitoin BPFI*, *Senyawa sejenis A Fenitoin BPFI* dan *Senyawa sejenis B Fenitoin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5; 1; 9 dan 9 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem Kromatografi lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak fenitoin dan benzoin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang masing-masing senyawa tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif fenitoin dan benzoin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,3].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase Senyawa sejenis A Fenitoin, Senyawa sejenis B Fenitoin dan Benzofenon dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis A fenitoin, senyawa sejenis B fenitoin atau benzofenon dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis A fenitoin, senyawa sejenis B fenitoin atau benzofenon dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar analit yang sesuai dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar fenitoin natrium dalam µg per mL *Larutan uji.* Hitung persentase cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{274{,}25}{252{,}27}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak fenitoin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam dalam µg per mL *Larutan uji;* 274,25 adalah bobot molekul fenitoin natrium dan *252,27* adalah bobot molekul fenitoin. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A fenitoin	0,5	0,5
Senyawa sejenis B fenitoin	0,6	0,9
Fenitoin	1,0	-
Benzofenon	2,9	0,1
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran (kecuali benzofenon)	-	0,9

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

Dapar Buat larutan *amonium fosfat monobasa 0,05 M*. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (45:35:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI* dan benzoin, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 dan 0,15 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,05 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak fenitoin dan puncak benzoin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukurrespons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan waktu retensi relatif untuk fenitoin dan benzoin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,3].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{274{,}25}{252{,}27}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *274,25* adalah bobot molekul fenitoin natrium dan *252,27* adalah bobot molekul fenitoin.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat

INJEKSI FENITOIN NATRIUM
Phenytoin Sodium Injection

Injeksi Fenitoin Natrium adalah larutan steril fenitoin natrium dengan propilen glikol dan etanol dalam air untuk injeksi, mengandung fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.
[Catatan Injeksi jangan digunakan jika keruh dan terbentuk endapan].

Baku pembanding *Fenitoin BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku

Identifikasi

A. Pipet sejumlah volume injeksi, setara dengan lebih kurang 250 mg fenitoin natrium ke dalam corong pisah yang berisi 25 mL air. Ekstraksi berturut-turut dengan 50-mL, 30-mL dan 30-mL *etil asetat P*. *Bilas* ekstrak dua kali, tiap kali dengan 20-mL larutan *natrium asetat P* (1 dalam 100). Uapkan gabungan ekstrak etil asetat dan keringkan residu pada suhu 105° sampai bobot tetap. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenitoin BPFI.*

B. Menunjukan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Nyala* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,3 unit Endotoksin FI per mg Fenitoin natrium.

pH <1071> Antara 10,0 dan 12,3.

Etanol dan Propilenglikol Etanol tidak kurang dari 9,0% dan tidak lebih dari 11,0%; Propilen glikol tidak kurang dari 37,0% dan tidak lebih dari 43,0%. Lakukan penetapan dengan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Pipet 8 mL *metanol P* dan 20 mL *etilen glikol P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan etanol Pipet 6 mL *etanol mutlak P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan propilen glikol Pipet 20 mL *propilen glikol P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan baku Pipet 10 mL masing-masing *Larutan baku internal*, *Larutan etanol* dan *Larutan propilen*

glikol ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan uji Pipet 5 mL injeksi dan 10 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2,0 mm x 1,8 m yang berisi bahan pengisi *S3* tersilinasi dengan ukuran partikel 50-80 mesh. Pertahankan suhu kolom pada 140° selama 3 menit, naikkan dengan kenaikan 6º per menit, hingga 190° pertahankan selama 6 menit. Fase gerak *helium P* dengan laju alir lebih kurang 40 mL per menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor pada 200°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dengan lima kali *penyuntikan* dan rekam kromatogram: resolusi, *R* antara metanol dan etanol tidak kurang dari 2,0; resolusi, *R* antara puncak etilen glikol dan puncak propilen glikol tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada *penyuntikan* ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Eluat berturut-turut metanol, etanol, etilen glikol dan propilen glikol. Waktu retensi relatif metanol dan etanol, berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 2,2 sedangkan untuk etilen glikol dan propilen glikol berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,4. Hitung perbandingan respons relatif untuk puncak etanol terhadap puncak metanol dan puncak etilen glikol terhadap puncak propilen glikol. Hitung kadar etanol dalam persen, dengan rumus:

$$12\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respon puncak etanol terhadap metanol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.* Hitung kadar propilen glikol dalam persen, dengan rumus:

$$40\left(\frac{R'_U}{R'_S}\right)$$

R'_U dan R'_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak propilen glikol terhadap etilen glikol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (55:45). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 230µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 250 mg fenitoin natrium, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar fenitoin natrium lebih kurang 250 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif puncak pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, per mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{274{,}25}{252{,}27}\right)\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

274,25 dan *252,27* berturut-turut adalah bobot molekul fenitoin natrium dan fenitoin; *C* adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fenitoin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan *Dalam wadah dosis tunggal atau ganda*, sebaiknya dari kaca Tipe I, pada suhu ruang terkendali.

KAPSUL FENITOIN NATRIUM
Phenytoin Sodium Capsules

Kapsul Fenitoin Natrium mengandung Fenitoin Natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenitoin BPFI*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Fenitoin*

Natrium BPFI; lakukan pengeringan pada suhu 105˚ selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Isi kapsul menunjukkan reaksi seperti yang tertera pada *Identifikasi* cara *A* dalam *Fenitoin Natrium*.

B. Isi kapsul menunjukkan reaksi nyala api *Natrium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 1: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan larutan baku *Fenitoin Natrium BPFI* yang sudah diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan

Dapar, Fase gerak, Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Larutkan *Fenitoin BPFI* dalam *metanol P*, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 1 buah kapsul utuh atau yang telah dibuka beserta isi kapsul ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 15 mL *metanol P* dan panaskan di atas tangas air dengan pengocok pada suhu 37º selama 30 menit. Sonikasi selama 60 menit sambil sesekali dikocok. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Jika perlu encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

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

Dapar Buat dapar *kalium fosfat monobasa 0,05 M*, atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P* dan *Dapar* (55:45). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang sejumlah *Fenitoin BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL. *[Catatan Larutkan sejumlah Fenitoin BPFI yang diperlukan dengan sedikit metanol P sebelum diencerkan dengan Fase gerak.]*

Larutan uji persediaan Masukkan isi dari 10 kapsul ke dalam labu tentukur 250-mL. Tambahkan 150 mL *metanol P* dan sonikasi selama 20 menit. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Encerkan sejumlah *Larutan uji persediaan* dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 229 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: Efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenitoin natrium, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, dalam kapsul dengan rumus:

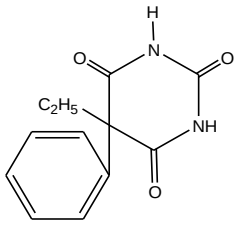
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{274{,}25}{252{,}27}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar fenitoin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *274,25* dan *252,27* berturut-turut adalah bobot molekul fenitoin natrium dan fenitoin.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tertera dengan jelas "Tidak untuk dosis sehari satu kali". Dicetak dibawah nama obat dalam cetak tebal dan warna kontras atau dalam kotak.

FENOBARBITAL
Luminal
Phenobarbital



Asam 5-etil-5-fenilbarbiturat [50-06-6]

$C_{12}H_{12}N_2O_3$ BM 232,24

Fenobarbital mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur kecil atau serbuk hablur putih berkilat; tidak berbau; tidak berasa; dapat terjadi polimorfisma. Stabil di udara; pH larutan jenuh lebih kurang 5.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam etanol, eter, larutan alkali hidroksida dan alkali karbonat; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Fenobarbital BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenobarbital BPFI*. Jika ada perbedaan, larutkan masing-masing sejumlah zat dan sejumlah *Fenobarbital BPFI* dalam pelarut yang sesuai, uapkan masing-masing larutan sampai kering dan ulangi pengujian menggunakan residu.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 174° dan 178°, tetapi rentang antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 2°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105˚ selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatogarafi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 4,5 Larutkan lebih kurang 6,6 g *natrium asetat trihidrat P* dan 3,0 mL *asam asetat glasial P* dalam 1000 mL air; jika perlu, atur pH hingga 4,5 ± 0,1 dengan *asam asetat glasial P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 4,5-metanol P* (3 : 2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah kafein, larutkan dalam campuran *metanol P-Dapar pH 4,5* (1 : 1) hingga kadar lebih kurang 125 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Fenobarbital BPFI*, larutkan dalam 15,0 mL *Larutan baku internal*. Jika perlu sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 15,0 mL *Larutan baku internal*, sonikasi selama 15 menit. Saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detekor 254 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 1,2, faktor ikutan puncak analit dan puncak baku internal tidak lebih besar dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif kafein dan fenobarbital berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg fenobarbital, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$W\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

W adalah bobot *Fenobarbital BPFI* dalam mg dalam *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET FENOBARBITAL
Tablet Luminal
Phenobarbital Tablet

Tablet fenobarbital mengandung fenobarbital, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

Baku pembanding *Fenobarbital BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Gerus halus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg fenobarbital, dengan 50 mL *kloroform P*, saring. Uapkan filtrat jernih hingga kering dan keringkan pada suhu 105º selama 2 jam; residu memenuhi *Identifikasi A* seperti tertera pada Fenobarbital.

B. Waktu retensi relatif puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{12}N_2O_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *dapar borat basa pH 9,6* dan serapan larutan baku *Fenobarbital BPFI* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{12}H_{12}N_2O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Dapar pH 4,5, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenobarbital.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 20 mg fenobarbital, tambahkan 15,0 mL *Larutan baku internal*, campur dan sonikasi selama 15 menit, saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, sebelum digunakan.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenobarbital*. Hitung jumlah dalam mg fenobarbital, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)W$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *W* adalah bobot *Fenobarbital BPFI* dalam mg dalam *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

FENOBARBITAL NATRIUM
Luminal Natrium
Phenobarbital Sodium

Natrium 5-etil-5-fenilbarbiturat [57-30-7]
$C_{12}H_{11}N_2NaO_3$ BM 254,22

Fenobarbital natrium mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur berlapis atau hablur berbentuk granul; putih atau serbuk putih; higroskopik; tidak berbau; rasa pahit. Larutan bersifat basa terhadap fenolftalein dan terurai bila dibiarkan.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter dan kloroform.

Baku pembanding *Fenobarbital BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Kesempurnaan melarut <901> Campurkan 1,0 g zat dengan 10 mL *air bebas karbon dioksida P*; setelah 1 menit, larutan jernih dan bebas dari padatan yang tidak larut.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 50 mg zat dalam 15 mL air dalam corong pisah, tambahkan 2 mL *asam klorida P*, kocok, ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 25 mL *kloroform P*. Saring kumpulan ekstrak ke dalam gelas piala melalui penyaring kapas atau penyaring lain yang sesuai, *bilas* corong pisah dan penyaring beberapa kali dengan sejumlah volume kecil *kloroform P*. Uapkan 50 mL filtrat di atas tangas uap dengan dialiri udara. Tambahkan 10 mL *eter P*, uapkan kembali dan keringkan residu pada suhu 105º selama 2 jam; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenobarbital BPFI.*

B. Pijarkan lebih kurang 200 mg zat: residu berbuih dengan asam dan menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 9,2 dan 10,2; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat pada uji *Kesempurnaan melarut* <901>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: larutkan 2,0 g zat dalam 52 mL air, tambahkan perlahan-lahan sambil diaduk kuat-kuat 8 mL *asam klorida 1 N* dan saring, buang 5 mL filtrat pertama. Encerkan 20 mL filtrat berikutnya dengan air hingga 25 mL.

Syarat lain Jika pada etiket tertera fenobarbital natrium adalah steril, harus memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Fenobarbital Natrium untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera fenobarbital natrium harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Fenobarbital Natrium untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *kromatografi* <931>.

Dapar pH 4,5, Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenobarbital.*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 22 mg zat, larutkan dalam 15,0 mL *Larutan baku internal* di dalam labu Erlenmeyer, campur dan sonikasi selama 15 menit. Saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,5µm atau lebih halus, sebelum digunakan.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenobarbital*. Hitung jumlah dalam mg fenobarbital natrium, $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$, dengan rumus:

$$\left(\frac{254,22}{232,24}\right)W\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

254,22 dan *232,24* berturut-turut adalah bobot molekul fenobarbital natrium dan fenobarbital; *W* adalah jumlah *Fenobarbital BPFI* dalam mg dalam *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI FENOBARBITAL NATRIUM
Phenobarbital Sodium Injection

Injeksi Fenobarbital Natrium adalah larutan steril fenobarbital natrium dalam pelarut yang sesuai. Untuk mengatur pH, fenobarbital dapat diganti dengan jumlah setara fenobarbital natrium. Injeksi Fenobarbital Natrium mengandung Fenobarbital Natrium, $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenobarbital BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg fenobarbital natrium, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 15 mL air, lanjutkan penetapan seperti yang tertera pada *Identifikasi* dalam *Fenobarbital Natrium* mulai dari "tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*".

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,3 unit *Endotoksin FI* per mg fenobarbital natrium.

pH <1071> Antara 9,2 dan 10,2.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi*.

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

Dapar pH 4,5; Fase gerak; Larutan baku internal dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenobarbital*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg *Fenobarbital BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 25 mL *Fase gerak*, dan jika perlu sonikasi hingga larut. Tambahkan 15,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 65 mg fenobarbital natrium, ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 25 mL larutan ini, ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 15,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenobarbital*. Hitung jumlah dalam mg, fenobarbital natrium, $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$ dalam tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{4W}{V}\right)\left(\frac{254,22}{232,24}\right)$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *W* adalah bobot *Fenobarbital BPFI* dalam mg *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; *254,22* dan *232,24* berturut-turut adalah bobot molekul fenobarbital natrium dan fenobarbital.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

Penandaan Pada etiket tertera injeksi tidak boleh digunakan jika ada endapan.

FENOBARBITAL NATRIUM UNTUK INJEKSI
Luminal Natrium untuk Injeksi
Phenobarbital sodium for Injection

Fenobarbital Natrium untuk injeksi adalah Fenobarbital Natrium yang sesuai untuk penggunaan parenteral.

Baku pembanding *Fenobarbital BPFI;*Lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan, simpan pada wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; *[Perhatian Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

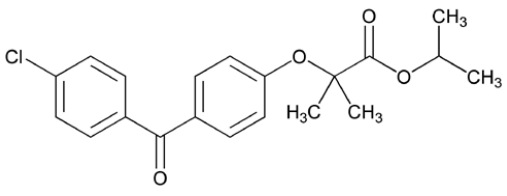
Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,8 unit Endotoksin FI per mg Fenobarbital natrium.

Syarat lain Memenuhi syarat batas kadar, *Identifikasi*, *Kesempurnaan melarut*, *pH*, *Susut pengeringan*, *Logam berat* dan *Penetapan kadar* seperti tertera pada *Fenobarbital natrium* dan memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71>, *Keseragaman sediaan* <911>, *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi.*

FENOFIBRAT
Fenofibrate



Isopropil 2-[p-(p-klorobenzoil)fenoksi]-2-metil propanoat [49562-28-9]
$C_{20}H_{21}ClO_4$ BM 360,83

Fenofibrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{20}H_{21}ClO_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga praktis putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat mudah larut dalam metilen klorida; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Fenofibrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Fenofibrat BPFI. Senyawa Sejenis C Fenofibrat BPFI.*

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenofibrat BPFI.*

Jarak lebur <1021> *Metode III* Antara 79° dan 82°.

Warna dan akromisitas <1291> *Metode I* Larutkan 500 mg zat dalam 10 mL *aseton P*; larutan jernih dan warna tidak lebih intensif dari campuran 5 mL *Larutan padanan G* dan 95 mL larutan *asam hidroklorida* (1 dalam 40).

Keasaman Larutkan 1 g zat dalam 50 mL *etanol P* yang telah dinetralkan dengan penambahan 0,2 mL larutan *fenolftalein LP*; diperlukan tidak lebih dari 0,2 mL *natrium hidroksida 0,1 N* untuk mengubah warna menjadi merah muda.

Klorida <361> Timbang 5 g zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 25 mL air, panaskan 50° selama 10 menit, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 50 mL, saring; lakukan penetapan dengan menggunakan 10 mL larutan. Mengandung klorida tidak lebih dari 0,15 mL larutan asam hidroklorida 0,020 N (0,01%).

Sulfat <361> Lakukan penetapan dengan 10 mL larutan yang diperoleh pada penetapan *Klorida.* Mengandung sulfat tidak lebih dari 0,15 mL larutan asam sulfat 0,020 N (0,01%).

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60°, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

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

Fase gerak dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku senyawa sejenis Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI, Senyawa Sejenis A Fenofibrat BPFI, Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Fenofibrat BPFI*. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* dan jika perlu bertahap hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 µg per mL dan untuk senyawa sejenis C fenofibrat lebih kurang 2 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku senyawa sejenis*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A fenofibrat dan senyawa sejenis B fenofibrat tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak fenofibrat dan puncak-puncak seperti tertera pada *Tabel*. Ukur respons puncak utama dan hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis fenofibrat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis.* C_S adalah kadar senyawa sejenis fenofibrat dalam µg per mL *Larutan baku senyawa sejenis;* C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji.* Hitung persentase cemaran lain terhadap fenofibrat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak *cemaran lain*yang diperoleh dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak fenofibrat yang diperoleh dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar fenofibrat dalam µg per mL *Larutan baku senyawa sejenis;* C_U adalah kadar fenofibrat dalam µg per mL *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A fenofibrat	0,34	0,1
Senyawa sejenis B fenofibrat	0,36	0,1
(3RS)-3-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]butan-2-on	0,50	0,1
Metil 2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metil-propanoat	0,65	0,1
Etil 2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metil-propanoat	0,80	0,1
(4-klorofenil)[4-(1-metiletoksi)fenil]metanon	0,85	0,1
Senyawa sejenis C fenofibrat	1,35	0,2
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	0,5

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

Fase gerak Buat campuran air (pH 2,5 yang diasamkan dengan *asam fosfat P*)-*asetonitril P* (30:70). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Fenofibrat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung *persentase* fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya pada suhu ruang.

KAPSUL FENOFIBRAT
Fenofibrate Capsules

Kapsul Fenofibrat mengandung fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenofibrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI.*

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

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 1000 mL *natrium lauril sulfat 0,05 M*, awaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 40 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,001 *L* mg per mL. *L* adalah kadar fenofibrat dalam mg per kapsul seperti tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL untuk kapsul mengandung 67 mg; lebih kurang 5 µL untuk kapsul mengandung 134 mg atau 200 mg) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume *Media disolusi*, 1000 mL dan *L* adalah kadar fenofibrat dalam mg per kapsul yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 40 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q), $C_{20}H_{21}ClO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 6,8 ± 0,1* mengandung *pankreatin P* 0,1% dan *polisorbat 80 P* 2%. Awaudarakan dengan hampa udara.

Alat tipe 2: 75 rpm dengan singker.

Waktu: 120 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,001 L mg per mL. *L* adalah kadar fenofibrat dalam mg per kapsul yang tertera pada etiket. Gunakan *metanol P* dengan volume tidak lebih dari 10% volume labu untuk melarutkan fenofibrat.

Larutan uji Pipet 20 mL alikot, saring melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang 2 mL fitrat pertama.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 288 nm dengan menggunakan "*flow cell*" 0,1-cm dan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar fenofibrat dalam mg per kapsul yang tertera pada etiket dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{20}H_{21}ClO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 3

*Media disolusi:*1000 mL *natrium lauril sulfat P* 0,72%, awaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm dengan singker "*three prong*".

Waktu: 30 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang *L*/10 mg per mL. *L* adalah jumlah fenofibrat dalam mg yang tertera pada etiket. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu

tentukur 1000-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm dengan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times D\times V\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar fenofibrat dalam mg per kapsul yang tertera pada etiket*; D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji* dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 1000 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q). $C_{20}H_{21}ClO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 4

*Media disolusi:*1000 mL *natrium lauril sulfat P*, awaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm dengan singker *"helix" atau "hoseclamp"*.

Waktu: 30 menit untuk kapsul 67 mg, 134 mg, dan 200 mg; 40 menit untuk kapsul 43 mg dan 130 mg.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P*, 6% dari volume labu. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan kadar seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Kapsul fenitoin (mg)	Kadar *Larutan baku* (mg/mL)
67	0,065
130 dan 134	0,13
200	0,2
43	0,045

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Buang 3 mL filtrat pertama.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 291 nm, dalam *"flow cell"* 0,1-cm dan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar fenofibrat dalam mg per kapsul seperti tertera pada etiket*;* dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 1000 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{20}H_{21}ClO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan A, Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji persediaan Masukkan 1 kapsul ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Larutan A* lebih kurang 10 - 20% volume labu, dan aduk selama 20 menit untuk menghancurkan kapsul. Tambahkan *metanol P* lebih kurang 80% dari volume labu, sonikasi selama 10 menit, aduk selama 15 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Kadar fenofibrat dalam larutan lebih kurang 0,4 mg per mL – 0,7 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 60 – 70 µg per mL. Saring larutan melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang 5 mL filtrat pertama.

Cemaran organik *[Catatan Untuk kapsul yang pada etiket tertera memenuhi syarat Disolusi Uji 2 gunakan Larutan uji 2. Untuk sediaan lain gunakan Larutan uji 1.]* Senyawa sejenis B fenofibrat tidak lebih dari 0,5%; cemaran lain tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan sejumlah *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga kadar lebih kurang 136 mg per 1000 mL. Atur pH hingga 2,9 ± 0,05 dengan penambahan larutan *asam fosfat P* (1 dalam 10).

Fase gerak Buat campuran *metanol P* - *Larutan A* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 3,35 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,67 mg per mL dan 3,35 µg per mL.

Larutan batas kuantitasi Pipet sejumlah volume *Larutan baku* ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *Fenofibrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI* masing-masing lebih kurang 0,67 µg per mL.

Larutan uji 1 Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 67 mg fenofibrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 80 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 10 menit dan aduk selama 15 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang 5 mL filtrat pertama. Kadar larutan lebih kurang 0,67 mg per mL.

Larutan uji 2 (*Untuk kapsul yang pada etiket tertera memenuhi syarat disolusi Uji 2)* Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Campur isi kapsul dan lelehkan dalam oven pada suhu 80º selama tidak kurang dari 30 menit dan homogenisasi. Biarkan sampel memadat. Timbang saksama sejumlah sampel padat setara dengan lebih kurang 67 mg fenofibrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 30 mL *metanol P* dengan bantuan pengocok mekanik selama tidak kurang dari 4 jam. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang 1 - 2 mL filtrat pertama. Kadar larutan lebih kurang 0,67 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara fenofibrat dan senyawa sejenis B fenofibrat tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom untuk senyawa sejenis B fenofibrat tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis, dan faktor ikutan senyawa sejenis B fenofibrat tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan batas kuantitasi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise*" tidak kurang dari 10 untuk puncak fenofibrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis B fenofibrat dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B fenofibrat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar fenofibrat dalam mg per mL *Larutan uji*. Hitung persentase cemaran lain dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak fenofibrat dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar fenofibrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar *[Catatan Untuk kapsul yang pada etiket tertera memenuhi syarat Disolusi Uji 2 gunakan Larutan uji persediaan 2. Untuk sediaan lain gunakan Larutan uji persediaan 1.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan sejumlah *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga kadar lebih kurang 136 mg per 1000 mL. Atur pH hingga 2,9 ± 0,05 dengan penambahan larutan *asam fosfat P* (1 dalam 10).

Fase gerak Buat campuran *metanol P – Larutan A* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 67 µg per mL.

Larutan uji persediaan 1 Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 67 mg fenofibrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 80 mL *Fase gerak* dan sonikasi selama 10 menit dan aduk selama 15 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji persediaan 2 (*untuk kapsul yang pada etiket tertera memenuhi syarat disolusi Uji 2)* Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul,

keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Campur isi kapsul dan lelehkan dalam oven pada suhu 80º selama tidak kurang dari 30 menit dan homogenisasi. Biarkan sampel memadat. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 67 mg fenofibrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 30 mL *metanol P* dengan bantuan pengocok mekanik selama tidak kurang dari 4 jam. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan 1* atau *Larutan uji persediaan 2*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 67 µg per mL. Saring larutan melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang 5 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 6000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar fenofibrat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Penandaan Jika tertera lebih dari satu uji *Disolusi*, cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

TABLET FENOFIBRAT
Fenofibrate Tablets

Tablet Fenofibrat mengandung Fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenofibrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Fenofibrat BPFI. Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI. Senyawa Sejenis C Fenofibrat BPFI.*

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

Disolusi <1231>

UJI 1 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 1].*

Media disolusi: 1000 mL *natrium duodesil sulfat 0,025 M* dalam air

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{21}ClO_4$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Air yang diasamkan Atur pH air hingga 2,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Air yang diasamkan* (70:30).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 2,5 mg fenofibrat per mL.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar akhir lebih kurang 0,001 × *L* mg per mL. *L* adalah jumlah fenofibrat yang tertera pada etiket dalam mg per tablet.

Larutan uji Gunakan alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Buang beberapa mL filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom 2 mm × 3 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,5. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase $C_{20}H_{21}ClO_4$ yang terlarut dari jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)100V$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar

fenofibrat dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg per tablet; *V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{20}H_{21}ClO_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 2].*

Media disolusi: 1000 mL *natrium duodesil sulfat 0,05 M* dalam air

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{21}ClO_4$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dalam air hinga kadar lebih kurang 136 mg per L. Atur pH hingga 2,9 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar* (80:20).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,001 × *L* mg per mL. *L* adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg per tablet.

Larutan uji Gunakan alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Buang beberapa mL filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase $C_{20}H_{21}ClO_4$ yang terlarut dari jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)100V$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL; C_S adalah kadar fenofibrat dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg per tablet.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{20}H_{21}ClO_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Air yang diasamkan, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan uji persedian* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Saring larutan buang beberapa filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara *Senyawa Sejenis A Fenofibrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI* tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_S adalah respons puncak utama *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar fenofibrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif dari masing-masing cemaran (tertera pada *Tabel*). Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A Fenofibrat	0,34	1,3	0,2
Senyawa sejenis B Fenofibrat	0,36	1,0	0,5
(3*RS*)-3-[4-(4-klorobenzoil) fenoksi]butan-2-on	0,50	-	-[a]

Metil 2-[4-(4-klorobenzoil) fenoksi]-2-metil-propanoat	0,65	-	-[a]
Etil 2-[4-(4-klorobenzoil) fenoksi]-2-metil-propanoat	0,80	-	-[a]
(4-klorofenil)[4-(1-metiletoksi) fenil]metanon	0,85	-	-[a]
Fenofibrat	1,00	-	-
Senyawa sejenis C Fenofibrat	1,35	-	-[a]
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,2
Total cemaran (termasuk Senyawa sejenis A Fenofibrat, Senyawa sejenis B Fenofibrat dan cemaran lain)	-	-	1,0

[a]abaikan cemaran ini, merupakan cemaran pada proses dan dikendalikan dalam monografi zat aktif.

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

Air yang diasamkan Atur pH air hingga 2,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Air yang diasamkan* (70:30).

Larutan kesesuaian sistem persediaan Buat larutan *Fenofibrat BPFI, Senyawa Sejenis A Fenofibrat BPFI*; *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI* dalam *asetonitril P* hingga kadar masing-masing 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Encerkan larutan *Fenofibrat BPFI, Senyawa Sejenis A Fenofibrat BPFI*; *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI* dengan *Fase gerak* yang diperoleh dari *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dengan kadar masing-masing 0,5 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan sejumlah tablet ke dalam labu tentukur, tambahkan *Air yang diasamkan* hingga 30% volume akhir labu, sonikasi hingga tablet hancur. Tambahkan *asetonitril P* hingga 90% volume akhir labu, sonikasi sambil diaduk secara berkala. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Kadar fenofibrat dalam larutan antara 2 sampai 4 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. Saring larutan, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 286 nm dan kolom 4,0 mm × 25 cm atau 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 atau 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara *Senyawa Sejenis A Fenofibrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI* tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, dalam tablet dengan rumus:

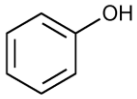
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar fenofibrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika digunakan lebih dari satu uji disolusi, pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan kecuali jika *Uji 1* tidak dilakukan.

FENOL
Phenol



Fenol [108-95-2]
C_6H_6O BM 94,11

Fenol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% C_6H_6O, dihitung terhadap zat anhidrat. Dapat mengandung stabilisator yang sesuai. *[Peringatan Hindari kontak dengan kulit, karena dapat membakar kulit]*.

Pemerian Hablur berbentuk jarum bersatu atau terpisah tidak berwarna sampai merah muda; atau hablur putih sampai merah muda; bau khas; mencair dengan penghangatan dan dengan penambahan 10% air. Mendidih pada lebih kurang 182°, uap mudah

terbakar. Oleh pengaruh cahaya dan udara, warna perlahan-lahan berubah menjadi gelap.

Kelarutan Larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol, dalam gliserin, dalam kloroform, dalam eter dan dalam minyak lemak dan minyak menguap; agak sukar larut dalam minyak mineral.

Identifikasi

A. Pada larutan tambahkan *brom LP*: terbentuk endapan putih yang segera larut dan mengendap kembali secara permanen jika ditambahkan pereaksi berlebih.

B. Pada 10 mL larutan (1 dalam 100) tambahkan1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna violet.

Kejernihan larutan dan reaksi larutan (1 dalam 15) jernih dan bereaksi netral atau asam terhadap *kertas lakmus P*.

Suhu beku <1101> Tidak kurang dari 39°.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 5 g zat dalam cawan porselen yang sudah ditara, panaskan di atas tangas uap hingga habis menguap dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20mL larutan ke dalam labu iodum, tambahkan 30,0 mL *brom 0,1 N LV*, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* segera tutup. Kocok labu berulang-ulang selama 30 menit, diamkan selama 15 menit, segera tambahkan 5 mL larutan *kalium iodida P* (1 dalam 5), hati-hati terhadap uap brom yang dilepaskan segera tutup. Kocok kuat-kuat, buka sumbat, bilas sumbat dan leher labu dengan dengan sedikit air ke dalam labu. Tambahkan 1 mL *kloroform P*, kocok baik-baik dan titrasi iodum bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* mendekati titik akhir titrasi. Lakukan penetapan blangko. Selisih titran penetapan blangko dan uji adalah jumlah brom yang digunakan.

Tiap mL brom 0,1 N
setara dengan 1,569 mg C_6H_6O

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Pada etiket tertera nama dan jumlah stabilisator yang digunakan.

FENOL CAIR
Phenol Liquid

Fenol Cair adalah fenol dalam bentuk cair yang mengandung lebih kurang 10% air. Mengandung tidak kurang dari 89,0% C_6H_6O. Dapat mengandung stabilisator yang sesuai.
[Perhatian Hindarkan kontak dengan kulit, karena dapat membakar kulit].
[Catatan Bila fenol akan dicampur dengan minyak lemak, minyak mineral atau vaselin putih gunakan Fenol hablur, bukan Fenol cair].

Pemerian Cairan tidak berwarna sampai merah muda, dapat menjadi merah jika terpapar udara atau cahaya. Bau khas, sedikit aromatis. Memutihkan dan membakar kulit dan membran mukosa. Bobot jenis lebih kurang 1,065.

Kelarutan Campuran sama banyak fenol cair dan gliserin dapat bercampur dengan air; dapat bercampur dengan etanol, dengan eter dan dengan gliserin.

Identifikasi

A. Pada larutan tambahkan *brom LP*: terbentuk endapan putih yang segera larut dan mengendap kembali secara permanen jika ditambahkan pereaksi berlebih.

B. Pada 10 mL larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna violet.

Kejernihan larutan dan reaksi larutan (1 dalam 15) jernih dan bereaksi netral atau asam terhadap *kertas lakmus P*.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 5 g zat dalam cawan porselen yang sudah ditara, panaskan di atas tangas uap hingga habis menguap dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam.

Jarak destilasi <1011>*Metode I* Tidak lebih dari 182,5º menggunakan pendingin udara.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 mL larutan ke dalam labu iodum, tambahkan 30,0 mL *brom 0,1 N LV*, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* segera tutup. Kocok labu berulang-ulang selama 30 menit, diamkan selama 15 menit, segera tambahkan 5 mL larutan *kalium iodida P* (1 dalam 5), hati-hati terhadap uap brom yang dilepaskan, segera tutup. Kocok kuat, buka sumbat, bilas sumbat dan leher labu dengan sedikit air ke dalam labu. Tambahkan 1 mL *kloroform P*, kocok baik dan titrasi iodum bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* mendekati titik akhir titrasi. Lakukan

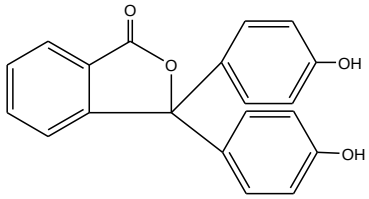
penetapan blangko. Selisih titran penetapan blangko dan uji adalah jumlah brom yang digunakan.

Tiap mL brom 0,1 N
setara dengan 1,569 mg C_6H_6O

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Pada etiket tertera nama dan jumlah zat tambahan yang digunakan sebagai stabilisator.

FENOLFTALEIN
Phenolphtaleine



3,3-bis-(p-hidroksifenil)ftalida [77-09-8]
$C_{20}H_{14}O_4$ BM 318,33

Fenolftalein mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{20}H_{14}O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau putih kekuningan lemah; tidak berbau; stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Fenolftalein BPFI;* lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam, sebelum digunakan.

Warna larutan Timbang saksama lebih kurang 3,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Ukur serapan ultraviolet larutan ini pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 405 nm menggunakan *etanol P* sebagai blangko: serapan kurang dari 0,15.

Identifikasi

A. Mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan alkali karbonat panas: cairan berwarna merah. Warna larutan hilang dengan penambahan asam berlebih atau dengan larutan alkali hidroksida pekat.

B. Waktu retensi puncak utama fenolftalein pada kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar* sesuai dengan kromatogram *Larutan bak*u yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Suhu lebur <1021> Tidak kurang dari 258°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1% .

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 8 bpj.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 15 bpj; lakukan penetapan dengan memanaskan 1,3 g zat dalam 25 mL *asam asetat 1 N* di atas tangas uap selama 5 menit, saring, uapkan filtrat hingga kering. Pada residu tambahkan 1 mL *asam asetat 0,1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

Fluoran 500 mg Fenolftalein larut sempurna dalam campuran 4 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 50 mL air.

Cemaran secara kromatografi Tidak lebih dari 1,0% terhadap total luas puncak yang diamati. Lakukan penetapan seperti tertera pada *penetapan kadar* dengan *penyuntikan* 50 µL *Larutan uji*. Hitung luas semua puncak yang diamati selain puncak pelarut; jumlah luas puncak selain dari puncak utama tidak lebih dari 1,0% terhadap total semua luas puncak yang diamati.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (50:50:1) saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Fenolftalein BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 25 mL *metanol P* dan goyang sampai larut. Tambahkan larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 100) sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg Fenolftalein, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, kemudian lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 900 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2% dan faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0.

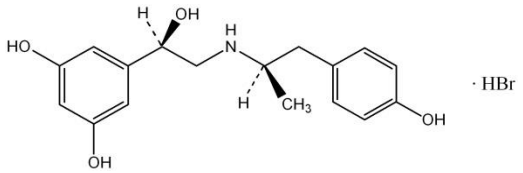
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fenolftalein, $C_{20}H_{14}O_4$, yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Fenolftalein BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fenolftalein dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya pada suhu ruang.

FENOTEROL HIDROBROMIDA
Fenoterol Hydrobromide



(1RS)-1-(3,5-Dihidroksifenil)-2-[[(1RS)-2-(4-hidroksifenil)-1- metiletil]amino]etanol hidrobromida [1944-12-3]
$C_{17}H_{21}NO_4.HBr$ BM 384,3

Fenoterol Hidrobromida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{17}H_{21}NO_4.HBr$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam *etanol P*.

Baku pembanding *Fenoterol Hidrobromida BPFI; Fenoterol untuk identifikasi* (berisi Cemaran B dan C).

Identifikasi
Lakukan identifikasi *B* dan *E* atau *A, C, D* dan *E.*

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,01% dalam *asam hidroklorida P* 7,3% pada panjang gelombang antara 230 dan 350 nm menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 275 nm dan bahu pada 280 nm. Serapan jenis antara 80 dan 86.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fenoterol Hidrobromida BPFI.*

C. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *amonium hidroksida P* – air – *metanol bebas aldehid P* (1,5:10:90).

Larutan baku Timbang saksama 10 mg *Fenoterol Hidrobromida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan 10,0 mL *etanol P*.

Larutan uji Timbang saksama 10 mg zat, larutkan dan encerkan dengan 10,0 mL *etanol P*.

Penampak bercak Gunakan larutan *kalium permanganat P* 1%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi campuran silika gel p. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan. Semprot dengan *Penampak bercak*: harga R_f, warna dan ukuran bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

D. Larutkan 10 mg zat dalam 50 mL *dinatrium tetraborat P* 2%. Tambahkan 1 mL *4-aminofenazon P* 1%, 10 mL larutan *kalium besi(III) sianida P* 0,2% dan 10 mL *metilen klorida P*. Kocok dan biarkan memisah: terjadi warna coklat kemerahan pada lapisan bawah.

E. Menunjukkan reaksi *Bromida* cara *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,2 dan 5,2; lakukan penetapan menggunakan larutan 4% dalam *air bebas karbondioksida P*.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 4,0% dalam *air bebas karbondioksida P*.

Warna dan akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W7;* lakukan penetapan menggunakan larutan 4,0% dalam *air bebas karbondioksida P*.

Logam berat <371> *Metode IV* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 4 g zat dan 4 mL *Larutan baku timbal* (*10 bpj*) sebagai larutan baku.

Besi <331> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan residu *Sisa pemijaran* yang dilarutkan dalam 2,5 mL *asam hidroklorida P* 7,3% dan encerkan dengan air hingga 10 mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap menggunakan 1,0 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan dibuat segar.]*

Fase gerak Larutkan 24 *g dinatrium hidrogen fosfat anhidrat P* dalam 1000 mL air. Campur 69 bagian larutan ini dengan 1 bagian larutan *kalium dihidrogen fosfat anhidrat P* 9 g per 1000 mL, atur pH hingga 8,5 dengan penambahan *asam fosfat P* dan tambahkan 35 bagian *metanol P*. Saring dan awaudarakan.

Larutan uji Larutkan 24,0 mg zat dalam air hingga 20 mL.

Larutan baku A Larutkan 24,0 mg *Fenoterol Hidrobromida BPFI* (berisi cemaran A) dalam 20,0 mL, air.

Larutan baku B Larutkan isi vial baku pembanding *Fenoterol untuk identifikasi* (berisi Cemaran B dan C) dengan 1 mL air.

Larutan baku C Encerkan 10,0 mL *Larutan uji* dengan air hingga 50,0 mL. Encerkan 1,0 mL larutan ini dengan air hingga 100,0 mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak fenoterol dan cemaran A tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak cemaran B dan cemaran C tidak kurang dari 1,5. Waktu retensi relatif cemaran terhadap fenoterol (waktu retensi lebih kurang 7 menit) tertera pada *Tabel*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji*, *Larutan baku A*, *Larutan baku B* dan *Larutan baku C* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 3 kali waktu retensi fenoterol, ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor Koreksi	Batas
Cemaran A	1,3	-	4,0% dihitung terhadap *Larutan baku A*
Cemaran B	2,0	0,6	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran C	2,2	-	Tidak lebih dari 1,5 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,3%)
Masing-masing cemaran lain	-	-	Tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,10%)
Total cemaran selain cemaran A	-	-	Tidak lebih dari 1,5 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,3%)

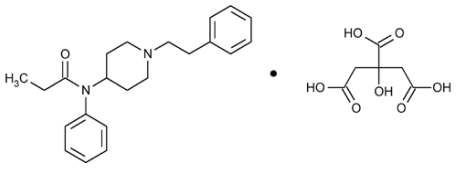
Abaikan respons puncak 0,25 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,05%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 50 mL air, tambahkan 5 mL *asam nitrat 2 N*, 25 mL *perak nitrat 0,1 N LV* dan 2 mL *amonium besi(III) sulfat LP*. Kocok dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV* hingga terjadi warna jingga. Lakukan penetapan blangko. Selisih titran penetapan blangko dan uji adalah jumlah perak nitrat yang digunakan.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 38,43 mg $C_{17}H_{22}BrNO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

FENTANIL SITRAT
Fentanyl Citrate



N-(1-Fenetil-4-piperidil) propionanilida sitrat (1:1) [990-73-8]
$C_{22}H_{28}N_2O.C_6H_8O_7$ BM 528,59

Fentanil Sitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{22}H_{28}N_2O.C_6H_8O_7$, dihitung terhadap zat kering.
[Perhatian Harus hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel fentanil sitrat dan kontak dengan kulit].

Pemerian Serbuk hablur putih dan putih berkilau. Melebur pada suhu 150º disertai penguraian.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam metanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Fentanil Sitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fentanil Sitrat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 500 µg per mL dalam asam hidroklorida encer-*metanol P* (1 dalam 10) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fentanil Sitrat BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481>

Pelarut Buat campuran *kloroform P-metanol P* (4:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Fentanil Sitrat BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Cemaran umum* <481> kecuali larutan dengan kadar 0,01 mg per mL diganti dengan larutan 0,02 mg per mL.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Cemaran umum* <481>.

Penjerap Campuran *silika gel P* dengan pengikat *kalsium sulfat P*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-asam format P* (85:10:5).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 3*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 30 mL *asam asetat glasial P*. Tambahkan 3 tetes *p-naftolbenzein LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,05 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,05 N
setara dengan 26,43 mg $C_{22}H_{28}N_2O.C_6H_8O_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, diperbolehkan antara 15° dan 30°.

INJEKSI FENTANIL SITRAT
Fentanyl Citrate Injections

Injeksi Fentanil Sitrat adalah larutan steril Fentanil Sitrat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Fentanil, $C_{22}H_{28}N_2O$, sebagai sitrat tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fentanil Sitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 50,0 unit *Endotoksin FI* per mg.

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi*.

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

Fase gerak Buat campuran 4 bagian enceran *amonium asetat P* (1 dalam 100) dan 6 bagian campuran *metanol P-asetonitril P-asam asetat glasial P* (400:200:0,6). Atur pH hingga 6,6 ± 0,1 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> untuk memperoleh waktu retensi puncak fentanil lebih kurang 5 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fentanil Sitrat BPFI*, larutkan dalam air, hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL.

Larutan uji Jika perlu, encerkan sejumlah volume injeksi dengan air hingga kadar fentanil lebih kurang 50 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyutikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg fentanil, $C_{22}H_{28}N_2O$, tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

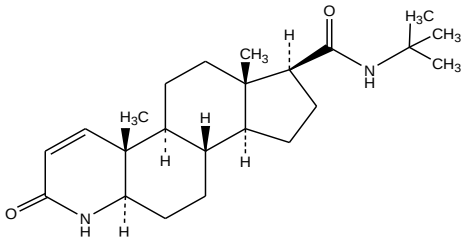
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{336{,}48}{528{,}59}\right)CD$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar

Fentanil Sitrat BPFI dalam µg per mL *Larutan baku; D* adalah faktor pengenceran yang digunakan untuk memperoleh *Larutan uji*; *336,48* dan *528,59* berturut-turut adalah bobot molekul fentanil dan fentanil sitrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I dan terlindung dari cahaya.

FINASTERID
Finasteride



N-tert-butil-3-okso-4-aza-5α-androst-1-ena-17β-karboksamid [98319-26-7]
$C_{23}H_{36}N_2O_2$ BM 372,55

Finasterid mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{23}H_{36}N_2O_2$,dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur padat putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform dan etanol; sangat sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Finasterid BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikas

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Finasterid BPFI*.

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

Rotasi jenis <1081> Antara -56,0° dan -60,0°; Lakukan penetapan pada 405 nm menggunakan larutan 10 mg per mL dalam *metanol P*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,3%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 257°.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-tetrahidrofuran P-asetonitril P* (8:1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *air-asetonitril P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Finasterid BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang1,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 60°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,3.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 15 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah semua respons puncak.

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

Fase gerak Buat campuran air-*tetrahidrofuran P* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *air-asetonitril P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Finasterid BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 200 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 3,0 mm x 3 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg finasterid, $C_{23}H_{36}N_2O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Finasterid BPFI*dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

TABLET FINASTERID
Finasteride Tablets

Tablet Finasterid mengandung Finasterid, $C_{23}H_{36}N_2O_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Finasterid BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Untuk produk dengan etiket tablet 5 mg

Waktu : 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{23}H_{36}N_2O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P- air* (29:21), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P- air* (7:3),

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Finasterid BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar seperti *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan alikot.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm × 5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k*', tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom lebih besar dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan kurang dari 2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{23}H_{36}N_2O_2$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{23}H_{36}N_2O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk produk dengan etiket tablet 1 mg

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{23}H_{36}N_2O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air* (11:9), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *air-asetonitril P* (7:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Finasterid BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,1 mg per mL. Encerkan larutan dengan *natrium lauril sulfat P* 0,5% hingga kadar 0,001 mg per mL.

Larutan uji Gunakan alikot.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{23}H_{36}N_2O_2$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{23}H_{36}N_2O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat campuran *asam fosfat 2,5 mM – asetonitril P* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P–air* (7:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Finasterid BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 100 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg finasterid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatograf terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

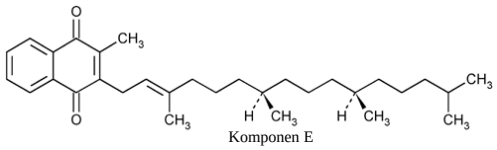
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg finasterid, $C_{23}H_{36}N_2O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Finasterid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

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

FITONADION
Fitomenadion
Vitamin K1
Phytonadione



Komponen E

Filokuinon [84-80-0]
$C_{31}H_{46}O_2$ BM 450,70

Fitonadion adalah campuran isomer *E* dan *Z*, mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{31}H_{46}O_2$. Mengandung isomer *Z* tidak lebih dari 21,0%.

Pemerian Cairan sangat kental, jernih, kuning sampai amber; tidak berbau atau praktis tidak berbau; mempunyai bobot jenis lebih kurang 0,967. Stabil di udara, tetapi terurai oleh paparan cahaya matahari.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol mutlak, dalam benzen, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam minyak nabati; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Fitonadion BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, terurai oleh paparan cahaya matahari. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang diteteskan dalam lempeng *natrium klorida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fitonadion BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat kering 10 µg per mL *n-heksan P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fitonadion BPFI*; serapan jenis masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Indeks bias <1001> Antara 1,523 dan 1,526.

Keasaman atau kebasaan Larutan 50 mg per mL *etanol mutlak P* bereaksi netral terhadap *kertas lakmus P*.

Menadion Campurkan lebih kurang 20 mg zat dengan 0,5 mL campuran volume sama *amonium hidroksida 6 N* dan *etanol P*, tambahkan 1 tetes *etil sianoasetat P*, kocok perlahan-lahan: tidak terjadi warna ungu atau biru.

Kandungan isomer Z Tidak lebih dari 21,0%. *[Catatan Lindungi larutan yang mengandung Fitonadion dari paparan cahaya.]*

Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan uji*, *Sistem kromatografi*, dan *Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali untuk menghitung persentase isomer *Z* dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{100R_Z}{(R_Z + R_E)}\right)$$

R_z adalah perbandingan respons puncak isomer (*Z*)-fitonadion terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan R_E adalah perbandingan respons puncak isomer (*E*)-fitonadion terhadap baku internal dari *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi larutan yang mengandung Fitonadion dari paparan cahaya.]*

Fase gerak Buat campuran *n-heksan P – n-amil alkohol P* (2000:1,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah kolesteril benzoat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 60 mg *Fitonadion BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 20 mL *Fase gerak*, campur dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini dan 7 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Lakukan seperti pada *Larutan baku*, menggunakan zat sebagai pengganti *Fitonadion BPFI.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak (*Z*)-fitonadion dan (*E*)-fitonadion tidak kurang dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif baku internal, (*Z*)-fitonadion dan (*E*)-fitonadion berturut-turut lebih kurang 0,7; 0,9 dan 1,0. Hitung persentase fitonadion, $C_{31}H_{46}O_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah jumlah perbandingan respons puncak relatif isomer (*Z*)-fitonadion dan (*E*)-fitonadion terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fitonadion BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar fitonadion dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI FITONADION
Phytomenadione Injections

Injeksi Fitonadion adalah sediaan steril Fitonadion terdispersi dalam *Air untuk Injeksi.* Mengandung Fitonadion, $C_{31}H_{46}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung zat penambah kelarutan dan atau zat pendispersi yang sesuai.

Baku pembanding *Fitonadion BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI; [Perhatian Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 14,0 unit Endotoksin FI per mg.

pH <1071> Antara 3,5 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah selama melakukan penetapan kadar dan lindungi larutan terthadap cahaya].*

Fase gerak Buat campuran *etanol mutlak P*-air (95:5), saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fitonadion BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 1 mL larutan

ini ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji untuk Injeksi yang mengadung fitonadion 10 mg *atau lebih per mL* Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg fitonadion ke alam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampi tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji untuk Injeksi yang mengadung fitonadion kurang dari 10 *mg per mL* Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 mg fitonadion ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dalam kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada 5 kali penyutikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fitonadion, $C_{31}H_{46}O_2$, per mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$D\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

D adalah 100 jika injeksi mengandung fitonadion 10 mg atau lebih per mL, atau 10 jika injeksi mengandung fitonadion kurang dari 10 mg per mL; *C* adalah kadar *Fitonadion BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;V* adalah volume dalam mL dari injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan *Dalam wadah dosis tunggal atau ganda*, sebaiknya dari kaca Tipe I, dan terlindung dari cahaya.

TABLET FITONADION
Tablet Fitomenadion
Tablet Vitamin K1
Phytonadione Tablets

Tablet Fitonadion mengandung Fitonadion, $C_{31}H_{46}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fitonadion BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, terurai oleh paparan cahaya matahari. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Larutkan dan encerkan sejumlah serbuk tablet dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL, saring: spektrum serapan ultraviolet filtrat menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Fitonadion BPFI* 0,01 mg per mL dalam *etanol mutlak P*.

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

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah selama melakukan penetapan kadar dan lindungi larutan dari cahaya.]*

Fase gerak Buat campuran *etanol mutlak P*-air (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fitonadion BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg fitonadion, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 20 mL *etanol mutlak P*, kocok selama 15 menit. Encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda, campur dan saring. Larutan ini mengandung 0,1 mg per mL fitonadion.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 915 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Pada kromatogram Isomer E dan Isomer Z tereluasi bersamaan]*

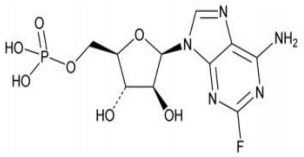
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fitonadion, $C_{31}H_{46}O_2$, dalam tablet dari jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fitonadion BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar fitonadion dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

FLUDARABIN FOSFAT
Fludarabine Phosphate



9-β-D-Arabinofuranosil-2-fluoroadenin 5'-(dihidrogen fosfat) [75607-67-9]
$C_{10}H_{13}FN_5O_7P$ BM 365,21

Fludarabin fosfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{10}H_{13}FN_5O_7P$, dihitung terhadap zat anhidrat bebas pelarut.
[Perhatian Fludarabin fosfat berpotensi sitotoksik. Lakukan pengerjaan dengan sangat hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel dan kontak dengan kulit].

Pemerian Serbuk hablur higroskopik, putih atau hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam *asam hidroklorida 0,1 N*; praktis tidak larut dalam etanol; mudah larut dalam dimetilformamida.

Baku pembanding *Fludarabin Fosfat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Lindungi dari *kelembapan*, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fludarabin Fosfat BPFI.*

Klorida Tidak lebih dari 0,2%.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *natrium klorida P,* larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 82,4 µg per mL.

Larutan baku Pipet lebih kurang 2,0 mL *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam tabung reaksi, tambahkan 13,0 mL air, dan campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50,0 mg zat, masukkan ke dalam tabung reaksi, tambahkan 15 mL air hingga larut. Jika perlu panaskan secara hati-hati.

Prosedur Tambahkan 1,0 mL *asam nitrat P* ke dalam masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam tabung terpisah, tambahkan ke masing-masing tabung 1,0 mL *perak nitrat LP; Larutan uji* tidak lebih keruh dibandingkan *Larutan baku.*

Fosfat Tidak lebih dari 0,1%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *kalium dihidrogen fosfat P*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 7,16 µg per mL. Pipet 2,0 mL larutan ke dalam tabung reaksi.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam tabung reaksi, tambahkan 2,0 mL air, panaskan secara hati-hati.

Blangko Masukkan 2,0 mL air ke dalam tabung reaksi.

Pereaksi Masukkan 4 g serbuk halus *ammonium molibdat P* dan 0,1 g serbuk halus *ammonium vanadat P* ke dalam gelas piala 150-mL. Tambahkan 70 mL air dan aduk menggunakan batang pengaduk: larutan jernih dalam beberapa menit. Tambahkan 20 mL *asam nitrat P,* diamkan pada suhu ruang dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Prosedur Pada masing-masing tabung yang berisi *Larutan baku, Larutan uji,* dan *Blangko*, tambahkan 2,0 mL *Pereaksi*: Warna *Larutan baku* harus lebih intensif dibandingkan *Blangko*. Lihat kembali di bawah sinar matahari dengan latar belakang putih: warna kuning *Larutan uji* harus tidak lebih intensif dibandingkan *Larutan baku.*

Natrium Tidak lebih dari 0,2%.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *natrium klorida P*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2,54 mg per mL. *Natrium klorida P* sebelumnya dikeringkan pada suhu 105° selama lebih kurang 2 jam.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL fludarabin fosfat.

Blangko Gunakan air.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang lebih kurang 589 nm menggunakan fotometer nyala; respons emisi *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku.*

Batas mikroba <51> Jumlah mikroba aerobik total tidak lebih dari 10^3 koloni per g.

Rotasi optik <1081> +10° sampai +14°. Lakukan penetapan menggunakan zat 5 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Logam berat *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

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

Uji 1 (Cemaran elusi awal)

Fase gerak, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama 10 mg zat, larutkan dalam 10 mL *asam hidroklorida 0,1 N*. Panaskan pada tangas air dengan suhu 80° selama lebih kurang 15 menit.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak iso-ara-guanin monofosfat dan isoguanin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran elusi awal dalam zat, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{1}{F_1}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak fludarabin fosfat dari *Larutan uji;* F_1 adalah faktor respons relatif (seperti tertera pada *Tabel 1*). Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Iso-ara-guanin-monofosfat	0,26	0,25	0,8
Isoguanin	0,34	0,40	0,2
Analog 3',5'-Difosfat	0,42	0,53	0,4
Cemaran lain	<1,0	1,0	0,1
Fludarabin fosfat	1,0	-	-

Uji 2 (Cemaran elusi akhir)

Pelarut A Gunakan larutan *kalium fosfat monobasa 10 mM.*

Fase gerak Campuran *metanol P-Pelarut A* (1:4), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji dan *Larutan sensitivitas* lakukan seperti tertera pada *Uji 1* dalam *Cemaran organik.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran elusi akhir dalam zat, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{1}{F_2}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak fludarabin fosfat dari *Larutan uji;* F_2 adalah faktor respons relatif (seperti tertera pada *Tabel 2*). Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2.*

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Fludarabin fosfat	1,0	-	-
2-Fluoroadenin	1,5	2,0	0,1
2-Fluoro-ara-adenin	1,9	1,7	0,2
Analog 2-Etoksifosfat	2,5	0,56	0,2
Cemaran lain	>1,0	1,0	0,1
Total cemaran lain	-	-	0,5
Total cemaran	-	-	1,5

Alkohol Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada

Kromatografi <931>. *[Catatan Masukkan masing-masing 2 mL larutan uji ke dalam vial, gunakan segel vial menggunakan flanged cap agar cap tidak dapat bergeser. Atur suhu pada 80° selama 60 menit]*.

Larutan baku Buat larutan *etanol P* dalam *dimetilformamida P* dengan kadar 0,50 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga kadar fludarabin fosfat lebih kurang 50 mg per mL.

Blangko Gunakan *dimetilformamida P*.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan *injektor headspace*, detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler dari leburan silika 0,25 mm x 30 m, berisi bahan pengisi *G43* dengan tebal lapisan 1,4 µm, Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 27 cm per detik. Pertahankan suhu injektor dan detektor berturut-turut pada 160° dan 250° serta atur suhu kolom sebagai berikut:

Suhu (°)	Suhu "ramp" (°)	Suhu akhir (°)	Waktu yang ditahan pada suhu akhir (menit)
40	0	40	10
40	5	70	-
70	30	220	-

Lakukan kromatografi terhadap *Blangko*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: tidak ada puncak pada waktu retensi etanol. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%. *[Catatan Waktu retensi etanol lebih kurang 3 menit]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 mL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase etanol dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak etanol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar etanol dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar fludarabin fosfat dalam mg per mL *Larutan uji*. *[Catatan Gunakan persentase yang diperoleh untuk menghitung hasil penetapan kadar bebas pelarut].*

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

Larutan A Gunakan *kalium fosfat monobasa 10 mM.*

Fase gerak Campuran *metanol P-Larutan A* (6:94). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fludarabin Fosfat BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fludarabin fosfat, $C_{10}H_{13}FN_5O_7P$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Fludarabin Fosfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar fludarabin fosfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

FLUDARABIN FOSFAT UNTUK INJEKSI
Fludarabine Phosphate for Injection

Fludarabin Fosfat untuk Injeksi mengandung fludarabin fosfat, $C_{10}H_{13}FN_5O_7P$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.
[Perhatian Fludarabin fosfat berpotensi sitotoksik. Lakukan dengan sangat hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel dan kontak dengan kulit.]

Baku pembanding *Fludarabin Fosfat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Lindungi dari *kelembapan*, dalam lemari pendingin.
Endotoksin BPFI [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi*.] Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan

dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimun dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fluradabin Fosfat BPFI.* Gunakan larutan lebih kurang 27 µg per mL dalam *asam hidroklorida 0,1 N*.

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

Larutan konstitusi Memenuhi syarat *Larutan konstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Sterilitas <71> Memenuhi syarat*;* lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 7,7 unit *Endotoksin FI* per mg fludarabin fosfat.

pH <1071> Antara 7,2 dan 8,2.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Uji 1 (Cemaran elusi awal)

Fase gerak, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama 10 mg zat, larutkan dalam 10 mL *asam hidroklorida 0,1 N*. Panaskan di atas tangas air pada suhu 80° selama lebih kurang 15 menit.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji persediaan* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak iso-ara-guanin monofosfat dan isoguanin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran elusi awal dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{1}{F_1}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak fludarabin fosfat dari *Larutan uji;* F_1 adalah faktor respons relatif (seperti tertera pada *Tabel 1*). Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Iso-ara-guanin-monofosfat	0,26	0,25	1,0
Isoguanin	0,34	0,40	0,2
Analog 3',5'-Difosfat	0,42	-	-
Cemaran lain	<1,0	1,0	0,2
Fludarabin fosfat	1,0	-	-

Uji 2 (Cemaran elusi akhir)

Pelarut A Gunakan *kalium fosfat monobasa 10 mM.*

Fase gerak Campuran *metanol P-Pelarut A* (1:4) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji dan *Larutan sensitivitas* lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik Uji 1*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran elusi akhir dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{1}{F_2}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak fludarabin fosfat dari *Larutan uji;* F_2 adalah faktor respons relatif (seperti tertera pada *Tabel 2*). Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2.*

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Fludarabin fosfat	1,0	-	-
2-Fluoroadenin	1,5	2,0	0,2
2-Fluoro-ara-adenin	1,9	1,7	0,2
Analog 2-Etoksifosfat	2,5	-	-
Cemaran lain	>1,0	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	2,0

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

Larutan A Gunakan *kalium fosfat monobasa 10 mM.*

Fase gerak Campuran *metanol P-Larutan A* (6:94). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fludarabin Fosfat BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji persediaan Pipet 2,0 mL *Fase gerak*, masukkan ke dalam masing-masing 5 vial. Keluarkan isi seluruh vial, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, bilas dengan *Fase gerak*. Encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL fludarabin fosfat.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

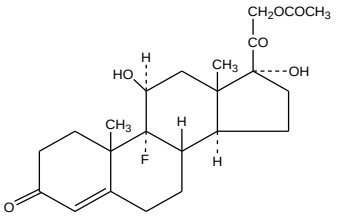
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fludarabin fosfat, $C_{10}H_{13}FN_5O_7P$, dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S *adalah kadar Fludarabin Fosfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar fludarabin fosfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk *Padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*, antara 2° dan 30° atau pada suhu ruang terkendali

FLUDROKORTISON ASETAT
Fludrocortisone Acetate



9-Fluoro-11β,17,21-trihidroksipregn-4-ena-3,20-dion 21-asetat [514-36-3]
$C_{23}H_{31}FO_6$ BM 422,49

Fludrokortison Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{23}H_{31}FO_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih sampai kuning pucat; tidak berbau atau praktis tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam eter; agak sukar larut dalam etanol dan kloroform.

Baku pembanding *Fludrokortison Asetat BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100º selama 2 jam di atas *magnesium perklorat P* sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fludrokortison Asetat BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +126º dan +138º, dihitung terhadap zat kering; Lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *aseton P* yang mengandung 50 mg per 10 mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100º selama 2 jam di atas *magnesium perklorat P*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran secara kromatografi Tidak lebih dari 1,0%; lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Larutkan lebih kurang 100 mg dalam campuran 5 mL *kloroform P* dan 1 mL *aseton P*

dalam labu tentukur 10-mL dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Enceran larutan uji Encerkan 1,0 mL *Larutan uji* dengan *kloroform P* hingga 100 mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* dengan jarak yang sama pada lempeng kromatografi silika gel. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* berisi fase gerak *kloroform P-metanol P-air* (85:14:1). Hingga fase gerak merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: kecuali bercak utama, tidak ada bercak dari *Larutan uji* lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji.*

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Fludrokortison Asetat BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga 250 mL. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan uji Buat larutan seperti pada *larutan baku* menggunakan zat uji.

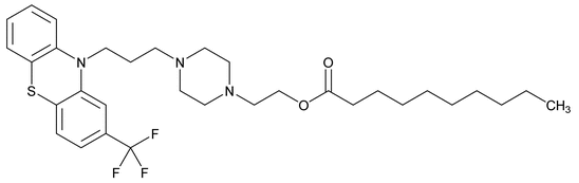
Prosedur Pipet masing-masing 10 mL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *kloroform P* (sebagai blangko), masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL yang terpisah. Tambahkan ke dalam masing-masing labu 1,0 mL larutan yang dibuat dengan melarutkan 50 mg *biru tetrazolium P* dalam 10 mL *metanol P*. Tambahkan 1,0 mL campuran *tetrametilamonium hidroksida LP* dan *metanol P* (1:4) dan diamkan selama 10 menit. Encerkan dengan larutan *asam klorida P* dalam *methanol P* (1 dalam 100) sampai tanda. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 525 nm terhadap pereaksi sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg fludrokortison asetat, $C_{23}H_{31}FO_6$, dengan rumus:

$$1{,}25C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Fludrokortison Asetat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya.

FLUFENAZIN DEKANOAT
Fluphenazine Decanoate



2-[4-[3-(2-Trifluoro-metilfenotiazin-10-il)-propil] piperazin-1-il] etil dekanoat [5002-47-1]
$C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$ BM 591,77

Flufenazin Dekanoat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Cairan kental kuning pucat atau hablur kuning; padat berminyak; bau lemah seperti ester.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; tidak tercampur dengan etanol mutlak, kloroform dan eter; larut dalam minyak lemak.

Baku pembanding *Flufenazin Dekanoat Dihidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *[Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi zat uji, Baku Pembanding dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah].*

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 50 mg zat dan 50 mg *Flufenazin Dekanoat Dihidroklorida BPFI* masing-masing ke dalam tabung sentrifuga kecil bersumbat kaca dan perlakukan tiap tabung sebagai berikut: Tambahkan 1,5 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) dan campur. Tambahkan 2 mL *karbon disulfida P*, kocok kuat selama 2 menit dan sentrifus. Keringkan bagian bawah berupa lapisan bening dengan menyaring melewati 2 g *natrium sulfat anhidrat P*. Spektrum serapan inframerah zat dalam sel 0,1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flufenazin Dekanoat Dihidroklorida BPFI.*

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar 20 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama *Flufenazin Dekanoat Dihidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm yang telah diimpregnasi dengan larutan *tetradekana P* dalam *heksan P* (1 dalam 20).

Fase gerak Campuran *metanol P*-air (9:1).

Prosedur Totolkan masing-masing 1 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Totolkan 1,0 µL *natrium hidroksida 0,1 N* pada totolan *Larutan baku*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm; Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Volume penotolan Gunakan 10 µL.

Fase gerak Buat campuran *aseton P-sikloheksan P-amonium hidroksida P* (16:6:1) dalam bejana kromatograf yang tidak dijenuhkan.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 1*, kemudian semprot lempeng dengan *asam sulfat P* 50%.

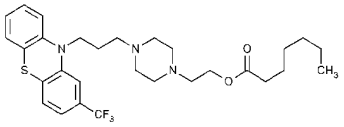
Interpretasi Tidak ada cemaran umum yang diamati lebih dari 1,0% dan total cemaran umum yang diamati tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna biru-hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 29,59 mg $C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FLUFENAZIN ENANTAT
Fluphenazine Enanthate



2-[4-[3-[2-(Trifluorometil) fenotiazin-10-il] Propel]-1-piperazinil]etil heptanoat [2746-81-8]
$C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$ BM 549,69

Flufenazin Enantat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Cairan kental, jernih sampai sedikit keruh, kuning pucat sampai kuning jingga; bau khas; tidak stabil terhadap cahaya kuat, stabil di udara pada suhu ruang.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalamkloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *[Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi zat uji, Baku pembanding dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah].*

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 50 mg zat dan lebih kurang 50 mg *Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI* secara terpisah ke dalam tabung sentrifus kecil bersumbat kaca. Perlakukan tiap tabung sebagai berikut: Tambahkan 1,5 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) dan campur. Tambahkan 2 mL *karbon disulfida P*, kocok kuat selama 2 menit dan sentrifus. Keringkan bagian bawah berupa lapisan bening dengan menyaring melewati 2 g *natrium sulfat anhidrat P*. Spektrum serapan inframerah zat dalam sel 0,1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *asam metanolat hidroklorida* (8,5 dalam 1000), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Flufenazin Enantat Dihidroklorida BPFI;* daya serap molar masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm, berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *etanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *etanol P*.

Fase gerak Buat campuran *etanol P-asam asetat glasial P*-air (3:1:1).

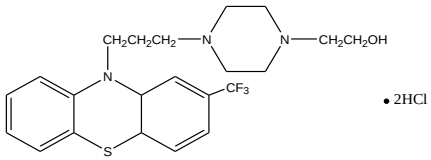
Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 1*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, sampai titik akhir biru-hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 27,49 mg $C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

FLUFENAZIN HIDROKLORIDA
Fluphenazine Hydrochloride



4-[3-[2-(Trifluorometil)fenotiazin-10-il] propil]-1-piperazinetanol dihidroklorida [146-56-5]
$C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$ BM 510,44

Flufenazin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau. Melebur dalam rentang suhu 5º pada suhu di atas 225º.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam aseton, etanol dan kloroform; praktis tidak larut dalam benzen dan eter.

Baku pembanding *Flufenazin Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 65º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *[Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah].*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flufenazin Hidroklorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Flufenazin Hidroklorida BPFI,* daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 259 nm berbeda tidak lebih dari 2,5%.

C. Larutan zat menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 65º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan larutan zat dalam pelarut *natrium hidroksida 0,1 M* dalam *metanol P*.

Larutan baku Gunakan larutan zat dalam pelarut *natrium hidroksida 0,1M* dalam *metanol P*.

Fase gerak Buat campuran *aseton P-sikloheksana P- dietilamina P* (40:15:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 1*.

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

Pengencer Buat campuran *Kalium fosfat monobasa 0,05 M* (atur pH 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P)-asetonitril P-metanol P* (40:30:30) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran yang mengandung 0,2% *trietilamina P* dalam *Pengencer*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Flufenazin Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *Pengencer,* jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama 120 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan campur. Pipet 5 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan campur. Saring, buang 5 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 12,5 cm dan berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*:

Efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg flufenazin hidroklorida, $C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$, yang digunakan dengan rumus:

$$2000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Flufenazin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET FLUFENAZIN HIDROKLORIDA
Fluphenazine Hydrochloride Tablet

Tablet Flufenazin Hidroklorida mengandung flufenazin hidroklorida, $C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Flufenazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada 65° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya *[Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini lindungi zat uji, Baku pembanding dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah.]*

Identifikasi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak aseton P-sikloheksana P-dietilamina P (40:15:1)

Larutan uji Masukkan dalam sebuah corong pisah sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 10 mg flufenazin hidroklorida, pada corong pisah kedua masukkan 10 mg *Flufenazin Hidroklorida BPFI,* tambahkan 5 mL air dan 20 mL *asam klorida encer P* (1 dalam 120) pada masing-masing corong pisah, kocok selama 10 menit. Ke dalam setiap campuran tambahkan 20 mL larutan kloroform jenuh natrium karbonat (1 dalam 10). Ekstraksi masing-masing campuran lima kali, tiap kali dengan 20 mL *kloroform P*, goyang perlahan untuk mencegah pembentukan emulsi. Masukkan ekstrak ke dalam gelas piala 150 mL melalui penyaring yang diberi kapas yang telah dibasahi kloroform. Uapkan ekstrak pada *tangas* uap sampai kering dan larutkan residu dalam 0,5 mL campuran *metanol P*-air (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 10 mg *Flufenazin Hidroklorida BPFI,* lakukan prosedur seperti pada *Larutan uji.*

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng kromatografi ke dalam *Bejana kromatograf* yang berisi *Fase gerak*, biarkan hingga fase gerak merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Semprot dengan semprotan ringan larutan *asam sulfat P* dalam *metanol P* (2 dalam 5), amati bercak. Harga *Rf* dan warna bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam klorida 0,01 N*.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$ yang terlarut, menggunakan prosedur yang tertera pada *Penetapan kadar*, dengan perbedaan sebagai berikut: *Fase gerak* menggunakan 0,3% *trietilamina P*; *Larutan uji,* encerkan larutan zat dengan sejumlah volume sama *Fase gerak*; *Larutan baku,* gunakan kadar dan komposisi yang sama dengan *Larutan uji; Sistem kromatografi* laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit; *Prosedur* suntikkan sejumlah volume lebih kurang 100 µL.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Larutan pengencer, Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Flufenazin Hidroklorida*

Larutan uji Masukkan 6 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Larutan pengencer*, kocok selama 1 jam dan sonikasi selama 10 menit atau hingga diperoleh suspensi yang merata. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar flufenazin hidroklorida 0,06 mg per mL. Saring, buang 5 mL filtrat pertama.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg flufenazin hidroklorida,

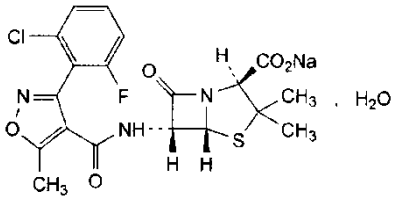
$C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$100CT\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Flufenazin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; T* adalah jumlah dalam mg flufenazin hidroklorida dalam tablet; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

FLUKLOKSASILIN NATRIUM
Flucloxacillin Sodium



Natrium (2S,5R,6R)-6-[[[3-(2-kloro-6-fluorofenil)-5-metilisoksazol-4-il]karbonil]amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat monohidrat [1847-24-1]

$C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S.H_2O$ BM 493,9

Flukloksasilin Natrium mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam metanol dan larut dalam etanol.

Baku pembanding *Flukloksasilin Natrium BPFI; Kloksasilin BPFI; Dikloksasilin BPFI*.

Identifikasi

Lakukan identifikasi *A* dan *D* atau *B, C* dan *D*.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flukloksasilin Natrium BPFI.*

B. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Larutan amonium asetat Buat larutan *amonium asetat P* 154 g per Liter, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Fasa gerak Campuran *aseton P-larutan amonium asetat* (3:7).

Larutan uji Larutkan 25 mg zat dalam 5 mL air.

Larutan baku A Larutkan 25 mg *Flukloksasilin Natrium BPFI* dalam 5 mL air.

Larutan baku B Larutkan sejumlah 25 mg masing-masing *Kloksasilin Natrium BPFI, Dikloksasilin Natrium BPFI* dan *Flukloksasilin Natrium BPFI* dalam 5 mL air.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 1 µL *Larutan baku A, Larutan baku B* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi campuran silika gel p tersilanisasi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dan paparkan pada *uap iodin P* hingga bercak terlihat: harga R_f, warna dan ukuran bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A.* Kromatogram *Larutan baku B* menunjukkan 3 bercak yang jelas terpisah.

C. Sejumlah 2 mg zat uji dalam tabung reaksi ukuran 150 mm x 15 mm, basahi dengan 0,05 mL air dan tambahkan 2 mL *asam sulfat-formaldehid LP*. Goyang tabung untuk mencampur: terjadi warna kuning kehijauan. Letakkan tabung reaksi pada tangas air selama 1 menit: terjadi warna kuning.

D. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; serapan pada panjang gelombang 430 nm tidak lebih dari 0,04. Lakukan penetapan menggunakan larutan 10% dalam *air bebas karbon dioksida P.*

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Rotasi jenis <1081> Antara +158° dan +168°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1%.

N,N Dimetilanilin <362>Tidak lebih dari 20 bpj.

Asam 2-etilheksanoat Tidak lebih dari 0,8%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas*, seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan 100 mg 3-asam sikloheksilpropionat dalam 100 mL *sikloheksan P.*

Larutan baku Larutkan 75 mg asam 2-etil heksanoat dalam *Larutan baku internal* hingga 50,0 mL. Pipet 1 mL larutan, tambahkan 4,0 mL *asam hidroklorida 33% v/v*. Kocok kuat selama 1 menit. Biarkan lapisan memisah, jika perlu lakukan sentrifugasi, gunakan lapisan atas.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur, tambahkan 4,0 mL *asam hidroklorida 33% v/v*. Kocok kuat dengan 1 mL *Larutan baku internal* selama 1 menit. Biarkan

lapisan memisah, jika perlu lakukan sentrifugasi, gunakan lapisan atas.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,53 mm x 10 meter dilapisi makrogol 20.000 2-nitrotereftalat (*G35)* setebal 1,0 µm. Gunakan gas helium sebagai gas pembawa dengan laju alir 10 mL per menit. Suhu injektor 200°, suhu detektor 300° dan atur suhu kolom sebagai berikut:

waktu (menit)	suhu (°)	kenaikan suhu (°/menit)	Keterangan
0-2	40	-	isotermal
2-7,3	40 → 200	30	gradien linear
7,3-10,3	200	-	isotermal

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf rekam kromatogram, ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam 2-etilheksanoat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam 2-etilheksanoat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar 2-etilheksanoat dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 4,5%; lakukan penetapan menggunakan 300 mg zat.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; jika digunakan untuk sediaan parentral lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1 mL per kg bobot kelinci yang mengandung flukloksasilin natrium 20 mg per mL dalam *air untuk Injeksi P*.

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

Dapar Larutan *kalium dihidrogen fosfat P* 2,7 g per Liter, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *natrium hidroksida P* 8,5%.

Fase Gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (25:75), saring dan awaudarakan. Jika Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji A Larutkan 50 mg zat dalam *Fase gerak*, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga 50,0 mL.

Larutan uji B Pipet 5 mL *Larutan uji* A, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 50,0 mL.

Larutan baku A Larutkan 50,0 mg *Flukloksasilin Natrium BPFI* dalam 50,0 mL *Fase gerak*. Encerkan 5,0 mL larutan dengan *Fase gerak* hingga 50,0 mL.

Larutan baku B Pipet 5 mL *Larutan baku A,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga 50,0 mL.

Larutan baku C Larutkan 5 mg masing-masing *Flukloksasilin Natrium BPFI* dan *Kloksasilin Natrium BPFI* dalam 50,0 mL *Fase gerak.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku C* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kloksasilin (puncak pertama) dengan flukloksasilin (puncak kedua) tidak kurang dari 2,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji A, Larutan baku B* dan *larutan baku C* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 6 kali waktu retensi flukloksasilin, ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran A, B, C, D, E tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku B* (1,0%). Total respons puncak cemaran tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (5%). Abaikan respons puncak kurang dari 0,05 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (0,05%).

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

Dapar, Fase gerak, Larutan baku dan *Larutan uji* Lakukan seperti pada *Senyawa sejenis.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

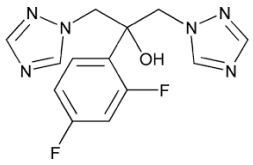
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji B* dan *Larutan baku A* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase flukloksasilin natrium, $C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji B* dan *Larutan baku A*; C_S adalah kadar *Flukloksasilin Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku A*; C_U adalah kadar flukloksasilin natrium dalam mg per mL *Larutan uji B* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan Penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu tidak lebih dari 25°. Jika akan digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral, wadah harus steril dan disegel sedemikian rupa hingga dapat mencegah masuknya mikroba.

FLUKONAZOL
Fluconazole



2,4-Difluoro-1',1'-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzil alkohol [86386-73-4]
$C_{13}H_{12}F_2N_6O$ BM 306,27

Flukonazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam metanol; larut dalam etanol dan dalam aseton; agak sukar larut dalam isopropanol dan dalam kloroform; sangat sukar larut dalam toluen.

Baku Pembanding *Flukonazol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Flukonazol BPFI*; *Senyawa sejenis B Flukonazol BPFI; Senyawa sejenis C Flukonazol BPFI; Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flukonazol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 200 µg per mL dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Flukonazol BPFI.*

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 5 g zat dalam 100 mL *metanol P*: larutan jernih dan tidak berwarna.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa Pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat.

Besi <331> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat dalam 5 mL *etanol P* dan tambahkan 5 mL air.

Cemaran Organik *[Catatan Lakukan penetapan uji cemaran organik Uji 1 atau Uji 2 dan Uji 3.]*

UJI 1

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

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (4:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, *Senyawa sejenis A Flukonazol BPFI*, *Senyawa sejenis B Flukonazol BPFI*, dan *Senyawa sejenis C Flukonazol BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B flukonazol dan senyawa sejenis C flukonazol tidak kurang dari 1,5; simpangan baku relatif untuk masing-masing puncak tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan Waktu retensi senyawa sejenis A flukonazol, senyawa sejenis B flukonazol, senyawa sejenis C flukonazol dan flukonazol berturut-turut lebih kurang 4,9 ; 8,0 ; 8,5 dan 9,9 menit.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A flukonazol, senyawa sejenis B flukonazol, senyawa sejenis C flukonazol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) x\ 100$$

r_i adalah respons puncak senyawa sejenis A flukonazol, senyawa sejenis B flukonazol atau senyawa sejenis C flukonazol pada *Larutan uji*; r_S adalah rata-rata respons puncak senyawa sejenis A flukonazol, senyawa sejenis B flukonazol atau senyawa sejenis C flukonazol dari penyuntikan ulang *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa sejenis A Flukonazol BPFI*, *Senyawa sejenis B Flukonazol BPFI* atau *Senyawa sejenis C Flukonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar flukonazol dalam mg per mL *Larutan uji*. Hitung persentase *cemaran lain*dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) x\ 100$$

r_i adalah respons puncak cemaran lain dalam *Larutan uji*; r_S adalah rata-rata respons puncak flukonazol dari penyuntikan ulang *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah adalah kadar flukonazol dalam mg per mL *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan *total cemaran* tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*:

Tabel 1

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A Flukonazol	0,5	0,2
Senyawa sejenis B Flukonazol	0,81	0,1
Senyawa sejenis C Flukonazol	0,86	0,2
Flukonazol	1,0	-
Cemaran khusus	0,6	1,0
Masin-masing cemaran lain	-	0,1
Total cemaran yang tidak diketahui	-	0,3
Total cemaran	-	1,5

UJI 2

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

Larutan A Buat larutan *natrium asetat anhidrat 0,01 M*. Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam asetat encer LP*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan.

Larutan C Gunakan *metanol P*. Saring dan awaudarakan

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A, Larutan B* dan *Larutan C* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P-Larutan A* (16:84).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI* dan *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 0,02 mg per mL dan 6 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 261 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 10 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	80	5	15
10	80	5	15
20	30	55	15
23	30	55	15
25	80	5	15
30	80	5	15

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R* antara puncak flukonazol dan puncak desasetil diltiazem hidroklorida tidak kurang dari 10,0; efisiensi kolom puncak analit tidak kurang dari 30.000 lempeng teoritis dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,4 untuk puncak flukonazol. *[Catatan waktu retensi relatif puncak flukonazol dan desasetil diltiazem hidroklorida berturut-turut 1,0 dan 1,2.]* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \text{x } 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak flukonazol dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah adalah kadar flukonazol dalam mg per mL *Larutan uji* dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel 2*. Masing-masing cemaran dan *total cemaran* tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas
Cemaran tertentu	0,17-0,37	0,72	0,1
Cemaran tertentu	0,48-0,60	0,85	0,1
Cemaran tertentu	0,67-0,79	1,21	0,1
Cemaran tertentu	1,14-1,18	0,96	0,1
Cemaran tertentu	1,2-1,32	0,97	0,1
Cemaran tidak diketahui	-	1,0	0,1
Total Cemaran	-	-	0,5

UJI 3

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (80:20:1).

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL (2%).

Larutan baku B Pipet sejumlah *Larutan baku A*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL (0,2 %).

Larutan baku C Pipet sejumlah *Larutan baku A*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL (0,1%).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL.

Penampak bercak A Timbang sejumlah *perak nitrat P*, larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1,7 mg per mL.

Penampak bercak B (Larutan kalium iodoplatinat) Timbang 375 mg *asam kloroplatinat P*, larutkan dalam 5 mL *asam hidroklorida 1 N*. Larutkan 5 g *kalium iodida P* dalam 50 mL air, simpan pada wadah terlindung cahaya. Buat campuran air-larutan kalium iodida-larutan asam kloroplatinat (20:9:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku A, Larutan baku B, Larutan baku C* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan. Semprot lempeng dengan *penampak bercak A* dan biarkan lempeng terpapar di bawah cahaya ultraviolet 365 nm selama 10-20 menit. Keringkan lempeng pada suhu 80°-90° selama 20 menit, semprot dengan *Penampak bercak B*. Biarkan lempeng kering. Amati lempeng dan bandingkan intensitas bercak sekunder pada *Larutan uji* dengan bercak utama pada *Larutan baku*; tidak ada bercak dari *Larutan uji* dengan harga R_f antara 0,10-0,25 dan 0,27-0,41 lebih besar dan lebih intensif dari *Larutan baku B* (0,2 %).

Penetapan Kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 100 mL *asam asetat glasial P.* Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV.* Tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan sistem elektroda anhidrat yang sesuai. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 15,31 mg flukonazol $C_{13}H_{12}F_2N_6O$

Wadah dan peyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu dibawah 30°.

Penandaan Pada etiket cantumkan uji cemaran organik yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

INJEKSI FLUKONAZOL
Flukonazole Injection

Injeksi Flukonazol adalah larutan steril flukonazol dalam pembawa yang sesuai, mengandung flukonazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Flukonazol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

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

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,416 unit Endotoksin FI per mg.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Cemaran organik *[Catatan Berdasarkan proses sintesa, lakukan penetapan (a) Uji 1 dan Uji 2, atau (b) Uji 3, atau (c) Uji 4. Uji 3 direkomendasikan jika bistriazol keton dan epoksiflukonazol (lihat Tabel 2) merupakan cemaran potensial. Prosedur 4 direkomendasikan jika flukonazol bromohidrin dan epoksiflukonazol (lihat Tabel 3) merupakan cemaran potensial.]*

UJI 1 Untuk cemaran nonpolar Cemaran nonpolar terbesar tidak lebih dari 0,1%. *Total cemaran* nonpolar tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan A Campuran *metanol P-Dapar* (5:95).

Larutan B Campuran *asetonitril P-metanol P* (3:2).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Enceran larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah 1,4-benzokuinon dan *Flukonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 2,4 µg per mL dan 20 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah larutan injeksi, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 261 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	77	23
5	77	23
30	40	60
43	77	23
50	77	23

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara puncak 1,4-benzokuinon dan flukonazol tidak kurang dari 5,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis untuk puncak flukonazol dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 untuk puncak flukonazol. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk 1,4-benzokuinon dan flukonazol berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0.]* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Enceran larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan respons puncak flukonazol *Larutan baku* terhadap *Enceran larutan baku* antara 8,0 dan 12,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. *[Catatan Abaikan puncak yang tereluasi sebelum flukonazol, cemaran dengan waktu retensi relatif 2,00-2,12 dan 3,14-3,26 dan puncak yang kurang dari 0,02%. Cemaran yang diabaikan sudah diperhitungkan pada monografi zat aktif.]* Hitung persentase cemaran nonpolar terbesar dalam injeksi, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U adalah respons puncak cemaran terbesar *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar flukonazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan pengenceran. Hitung persentase cemaran nonpolar lain dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U adalah jumlah total respons puncak lain *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar flukonazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan pengenceran.

UJI 2 Untuk cemaran polar Cemaran polar terbesar tidak lebih dari 0,1%. *Total cemaran* polar tidak lebih dari 0,5%. *Total cemaran* nonpolar dan polar lain *Uji 1* dan *Uji 2* tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan Abaikan puncak yang kurang dari 0,03%.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Pengencer, Fase gerak dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Enceran larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah larutan injeksi, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 261 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara puncak benzil alkohol dan flukonazol tidak kurang dari 1,8; efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis dan faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 1,5. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk benzil alkohol dan flukonazol berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0.]* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Enceran larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan respons puncak flukonazol dari *Larutan baku* terhadap *Enceran Larutan baku* antara 8,0 dan 12,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur semua respons puncak. Perhatikan waktu retensi relatif senyawa sejenis flukonazol seperti pada *Tabel 1.* Hitung persentase cemaran polar terbesar dalam injeksi dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U adalah respon puncak cemaran terbesar *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar flukonazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan pengenceran. Hitung persentase cemaran non polar dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U adalah jumlah total respons puncak lain *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar flukonazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan pengenceran. *[Catatan Abaikan Cemaran garam kuarterner aminoflukonazol, isomer flukonazol dan diol flukonazol pada Tabel 1 pada rumus ini, cemaran yang diabaikan sudah diperhitungkan pada monografi zat aktif.]*

Tabel 1

Cemaran	Waktu retensi relatif
Hidroksimetilfurfural (jika ada dekstrosa)	0,22-0,28
Garam kuarterner Aminoflukonazol	0,30-0,36
Cemaran tidak teridentifikasi (jika ada dekstrosa)	0,37-0,43
Isomer flukonazol	0,47-0,59
Flukonazol diol	0,68-0,74
Sikloheksanon*	0,77-0,83
Flukonazol	1,0

* Proses cemaran yang berhubungan dengan sediaan obat yang dikemas dalam kantong.

UJI 3 Cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2*. *Total cemaran* tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang 0,63 g *amonium format P*, larutkan dalam 1000 mL air.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (14:86). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. *[Catatan Gunakan asetonitril kurang lebih 14% volume labu dan jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan.]*

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan uji Buat larutan setara dengan 0,2 mg per mL flukonazol dalam larutan *natrium klorida P* 0,9%.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* ; r_S adalah respons puncak dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar flukonazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel 2

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Bistriazol keton	0,13	0,2
Isomer flukonazol	0,5	0,2
Flukonazol	1,0	-
Epoksiflukonazol	2,6	0,2
Cemaran lain	-	0,2

UJI 4 Cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 3*. *Total cemaran* tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *natrium fosfat dibasa heptahidrat P* dengan kadar 13,4 g per L, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (26:74). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan uji Buat larutan setara dengan 2 mg per mL flukonazol dalam larutan *natrium klorida P* 0,9%.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar flukonazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel 3

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Garam kuarterner Aminoflukonazol	0,57	0,74	0,1
Isomer flukonazol	0,68	0,93	0,1
Flukonazol diol	0,91	1,3	0,1
Flukonazol	1,0	1,0	-
Flukonazol bromohidrin	2,58	1,1	0,1
Epoksiflukonazol	2,59	0,90	0,1
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,1

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

Dapar Buat larutan *natrium asetat P* dengan kadar 0,82 g per L, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam asetat 1 N*.

Pengencer Campuran *metanol P-Dapar* (1:4).

Larutan A Campuran *metanol P-Dapar* (5:95).

Larutan B Campuran *asetonitril P-metanol P* (3:2)

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah benzil alkohol dan *Flukonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing 0,04 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah larutan injeksi, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 261 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
9	80	20
15	15	85
18	80	20
25	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara puncak benzil alkohol dan flukonazol tidak kurang dari 1,8; efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis untuk flukonazol dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 untuk flukonazol. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk benzil alkohol dan flukonazol berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0.]* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase flukonazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar flukonazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan peyimpanan Simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Cantumkan pembawa yang digunakan. Jika dilakukan uji *Cemaran organik* selain *Uji 1* dan *Uji 2*, cantumkan uji cemaran organik yang digunakan.

KAPSUL FLUKONAZOL
Fluconazole Capsule

Kapsul Flukonazol mengandung flukonazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Flukonazol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N.*

Alat tipe 1: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah flukonazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Fase gerak* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati kadar *Larutan uji*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase flukonazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Waktu hancur <1251> Memenuhi syarat

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

Fase gerak Campuran air-*asetonitril P* (80:20). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet 1 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan 100 mg flukonazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 260 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efesiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 4 kali waktu retensi puncak utama dan ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku* (1,0%) dan total respons puncak cemaran tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku* (2,0%).

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

Dapar Timbang saksama lebih kurang 1,36 g *kalium dihidrogen fosfat P,* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran *Dapar-metanol P* (60:40), atur pH hingga 3,6 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg flukonazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 70 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 15 menit, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 261 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase flukonazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar flukonazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah terlindung dari *kelembapan*.

TABLET FLUKONAZOL
Flukonazole Tablets

Tablet Flukonazol mengandung flukonazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Flukonazol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

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

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 500 mL air (900 mL untuk tablet flukonazol dengan kadar lebih dari 100 mg).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu : 45 menit

Lakukan penetapan jumlah, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, *Fase gerak*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL, jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan. Encerkan sejumlah larutan secara kuantitatif dengan *Media disolusi* hingga mendekati kadar *Larutan uji.*

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase flukonazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, yang terlarut dari jumlah yang tertera pada etiket, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)\text{x V x}\,100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak flukonazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar flukonazol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; dan V adalah volume *Media disolusi*, 500 mL atau 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 45 menit, harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Media: 900 mL air (untuk semua kadar tablet).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-*asetonitril P* (4:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga

kadar *L/900* mg per mL dengan *L* adalah kadar zat aktif yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm, dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak: efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase flukonazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, yang terlarut dari jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \text{x V x } 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak flukonazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar flukonazol dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket dan V adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 45 menit, harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Dapar Buat larutan *natrium asetat anhidrat 0,01 M,* atur pH hingga 5.0 dengan penambahan *asam asetat glasial P.*

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asetonitril P-Dapar* (2:1:7). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Flukonazol BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam air, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu, lakukan sonikasi. Larutan mengandung flukonazol 1,0 mg per mL. *[Catatan Perbandingan air dan Fase gerak lebih kurang 5:95.]*

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 5 tablet, dan dispersikan dalam sejumlah air, jika perlu sonikasi. Tambahkan sejumlah *Fase gerak*, sonikasi selama 5 menit dan kocok selama 30 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar antara 1 mg per mL dan 4 mg per mL, dan campur. *[Catatan Perbandingan air dan Fase gerak lebih kurang 5:95.]* Sentrifus sebagian campuran, saring dan encerkan beningan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 261 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom puncak analit tidak kurang dari 1100 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase flukonazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, dari jumlah yang tertera pada etiket, dengan rumus:

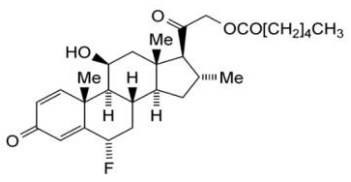
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak flukonazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Flukonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar flukonazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket**.**

Wadah dan peyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan uji disolusi yang digunakan jika *Uji 1* tidak dilakukan.

FLUOKORTOLON HEKSANOAT
Fluokortolon Kaproat
Fluocortolone Hexanoate



6α-Fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-il hexanoate [303-40-2]

$C_{28}H_{39}FO_5$ BM 474,6

Fluokortolon Heksanoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{28}H_{39}FO_5$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai putih krem.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam eter; sangat sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; sukar larut dalam aseton dan dalam 1,4-dioksan.

Baku pembanding *Fluokortolon Heksanoat BPFI; Fluokortolon Pivalat BPFI.*

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluokortolon Heksanoat BPFI*.

Serapan cahaya Perbandingan serapan larutan uji yang tertera dalam *Penetapan kadar*, pada panjang gelombang serapan maksimum 242 nm terhadap 263 nm adalah antara 2,15 dan 2,35.

Rotasi jenis <1081> Antara +97º dan +103º, lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam *1,4-dioksan P* yang dibuat dengan bantuan pemanasan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

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

Fase gerak Campuran *metanol P*-air- *asetonitril P* (25:32:50). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran air-*asetonitril P* (1:9).

Larutan uji 1 Buat larutan zat 0,04% dalam *Pengencer*.

Larutan uji 2 Pipet 1 mL *Larutan uji 1*, ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Buat larutan yang mengandung masing-masing 0,002% *Fluokortolon Pivalat BPFI* dan *Fluokortolon Heksanoat BPFI* dalam *Pengencer*.

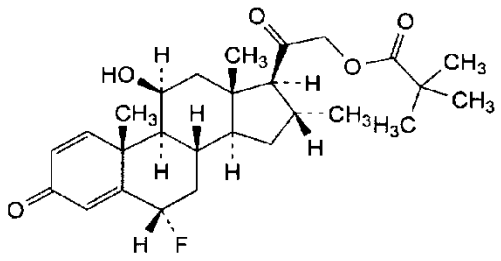
Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 242 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: atur sensitivitas sistem sehingga tinggi puncak utama sedikitnya 50% dari skala penuh. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak utama tidak kurang dari 6,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 2 kali waktu retensi fluokortolon heksanoat, dan ukur semua respons puncak. Respons puncak sekunder pada kromatogram *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan uji 2* (1%); total respons puncak sekunder pada kromatogram *Larutan uji 1* tidak lebih besar dua kali respons puncak utama *Larutan uji 2* (2%). Abaikan respons puncak kurang dari 0,025 kali respons puncak utama *Larutan uji 2* (0,025%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 20 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. Hitung jumlah dalam mg, $C_{28}H_{39}FO_5$, serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm adalah 340.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya.

FLUOKORTOLON PIVALAT
Fluocortolone Pivalate



6α-Fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioksopregna-1,4-diena-21-il 2,2-dimetilpropanoat [29205-06-9]

$C_{27}H_{37}FO_5$ BM 460,60

Fluokortolon Pivalat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{37}FO_5$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol; mudah larut dalam metilen klorida dan dalam 1,4-dioksan.

Baku pembanding *Fluokortolon Pivalat BPFI; Noretisteron BPFI, Prednisolon Heksanoat BPFI.*

Identifikasi

Lakukan identifikasi *A* dan *B* atau *B, C* dan *D.*

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluokortolon Pivalat BPFI.*

B. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-*metanol P-eter P-metilen klorida P* (1,2:8:15:77). (Tambahkan campuran air dan *metanol P*, ke dalam campuran *eter P* dan *metilen klorida P)*.

Pengencer Campuran *metilen klorida P* dan *metanol P* (9:1).

Larutan baku A Larutkan 20 mg *Fluokortolon Pivalat BPFI* dalam 20,0 mL *Pengencer.*

Larutan baku B Larutkan 10 mg *Noretisteron BPFI* dalam 10,0 mL *Larutan baku A*.

Larutan uji Larutkan 10 mg zat dalam 10,0 mL *Pengencer*.

Penampak bercak Buat larutan *asam sulfat P* dalam *etanol P* secara hati-hati dengan mencampurkan 20 mL *asam sulfat P* dalam 60 mL *etanol P*, dinginkan secara konstan dan encerkan dengan *etanol P* hingga 100 mL. Buat segar.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku A*, *Larutan baku B* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi campuran silika gel p F_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat lebih dari 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: ukuran dan harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku A*. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan pada suhu 120° selama 10 menit hingga bercak terlihat, dinginkan, amati di bawah cahaya tampak dan ultraviolet 365 nm: ukuran dan harga R_f warna bercak dan warna fluoresensi bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku A.*

Kesesuaian sistem Pada kromatogram *Larutan baku B* terdapat dua bercak yang terpisah sempurna.

C. Pada 1 mg zat, tambahkan 2 mL campuran *asam sulfat P* dan *asam asetat glasial P* (3:2) dan panaskan diatas tangas air selama 1 menit: terjadi warna merah. Tambahkan 5 mL air: warna menjadi merah lembayung.

D. Campurkan sejumlah lebih kurang 5 mg zat dengan 45 mg logam *magnesium oksida P* pijarkan dalam krus sampai warna residu menjadi hampir putih (biasanya kurang dari 5 menit). Dinginkan dan tambahkan 1 mL air, 0,05 mL *fenolftalain LP*, dan lebih kurang 1 mL *asam hidroklorida P* 7,3%, untuk membuat larutan menjadi tidak berwarna. Saring dan tambahkan ke dalam filtrat campuran 0,1 mL *alizarin natrium sulfonat LP* dan 0,1 mL *zirconil nitrat LP* yang dibuat segar. Campur dan diamkan selama 5 menit. Bandingkan warna *Larutan uji* dengan blangko yang disiapkan dengan cara yang sama. Larutan uji berwarna kuning dan blangko berwarna merah.

Rotasi jenis <1081> Antara +100 dan +105, lakukan penetapan menggunakan larutan 1% zat kering dalam *1,4-dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Steroid asing sejenis Lakukan seperti tertera pada *Fluokortolon Heksanoat*, menggunakan 1 µL larutan 1,5% dalam pelarut campuran *kloroform P-metanol P* (9:1).

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

Fase Gerak Campuran *metanol P- asetonitril P* - air (25:30:32).

Larutan uji Timbang saksama 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan baku A Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan baku B Timbang saksama masing-masing 2 mg *Fluokortolon Pivalat BPFI* dan *Prednisolon Heksanoat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

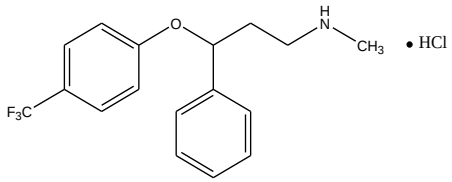
Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 243 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B* rekam kromatogram selama dua kali waktu retensi fluokortolon pivalat seperti pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak fluokortolon pivalat dan prednisolon heksanoat tidak kurang dari 5,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku A* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu eluasi fluokortolon pivalat dan ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku A* (1%)*;* total cemaran tidak lebih dari dua kali respons puncak utama *Larutan baku A* (2%); abaikan respons puncak 0,025 kali dari luas puncak utama dari *Larutan baku A* (0,025%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. Hitung jumlah dalam mg fluokortolon pivalat, $C_{27}H_{37}FO_5$, dengan serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm adalah 350.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

FLUOKSETIN HIDROKLORIDA
Fluoxetine Hydrochloride



(±)-N-metil-3-fenil-3-[(α,α,α-trifluoro-p-tolil)oksi] propilamin, hidroklorida [59333-67-4]
$C_{17}H_{18}F_3NO.HCl$ BM 345,79

Fluoksetin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{18}F_3NO.HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan diklorometan; mudah larut dalam etanol dan metanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Fluoksetin BPFI;* Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Fluoksetin BPFI;* berupa larutan yang mengandung lebih kurang 2 mg senyawa sejenis B fluoksetin dalam larutan *asam klorida P* (lebih kurang 0,01 N). Simpan dalam lemari pendingin. Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*.

B. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Cemaran organik Senyawa sejenis A fluoksetin tidak lebih dari 0,15%, α-[2-(metilamino)etil] benzenmetanol tidak lebih dari 0,25%; senyawa sejenis B fluoksetin tidak lebih dari 0,25% dan cemaran lain tidak lebih dari 0,1%. Total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji 1 Timbang saksama lebih kurang 56 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji 2 Pipet 2 mL *Larutan uji 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 22 mg *Fluoksetin Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam 10 mL *asam sulfat 1 N* dan panaskan hingga suhu 85° selama 3 jam. Dinginkan, masukkan 0,4 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL yang berisi lebih kurang 28 mg *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, 1 mg *Senyawa Sejenis A Fluoksetin BPFI* dan 1 mg *Senyawa Sejenis B Fluoksetin BPFI*. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* yang dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir kurang lebih 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif α-[2-(metilamino)etil] benzenmetanol (jika ada), senyawa sejenis B fluoksetin (jika ada), senyawa sejenis A fluoksetin, fluoksetin dan 4-trifluorometilfenol berturut-turut lebih kurang 0,24; 0,27; 0,94; 1,0 dan 2,17. Perbandingan tinggi puncak senyawa sejenis A fluoksetin terhadap kedalaman lembah antara puncak fluoksetin dan puncak senyawa sejenis A fluoksetin (diukur dari tinggi puncak senyawa sejenis A fluoksetin) tidak lebih dari 1,1.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu eluasi fluoksetin dan ukur semua respons

puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A fluoksetin dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_A}{r_A + r_U}\right)$$

r_A adalah respons puncak senyawa sejenis A fluoksetin dari *Larutan uji 2* dan r_U adalah respons puncak fluoksetin dari *Larutan uji 2*. Hitung persentase cemaran lain dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S + 5r_U}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji 1*; r_S adalah jumlah semua respons puncak, tidak termasuk fluoksetin dari *Larutan uji 1* dan r_U adalah respons puncak fluoksetin dari *Larutan uji 2*.

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

Dapar trietilamina Pipet 10 mL *trietilamina P*, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan lebih kurang 980 mL air dan atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar trietilamina*-*tetrahidrofuran P* bebas stabilisator-*metanol P* (6:3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,11 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 11 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7* yang dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir kurang lebih 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluoksetin hidroklorida, $C_{17}H_{18}F_3NO.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL FLUOKSETIN
Fluoxetine Capsule

Kapsul Fluoksetin mengandung Fluoksetin Hidroklorida setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Timbang sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 10 mg fluoksetin, masukkan dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 10 mL *metanol P* dan saring. Bilas wadah dengan 5 mL *metanol P* dan saring bilasan, uapkan kumpulan filtrat dengan bantuan aliran udara dan pemanasan ringan sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>:

Suspensi dietilamin fosfat Masukkan 250 mL *asetonitril P* ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 1,0 mL *dietilamina P*, campur dan atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P [Catatan Dietilamin fosfat akan mengendap, karena itu simpan dalam keadaan tercampur baik.]*

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P*-*dietilamina P* (600:400:4). Atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Buat larutan *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dengan kadar lebih kurang sama dengan *Larutan uji*. Pipet 5 mL larutan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 2,0 mL *Suspensi dietilamin fosfat* dan campur.

Larutan uji Saring lebih kurang 20 mL larutan disolusi. Pipet 5 mL filtrat ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 2,0 mL *Suspensi dietilamin fosfat* dan campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 226 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, yang terlarut dengan rumus:

$$900C\left(\frac{309{,}33}{345{,}79}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *309,33* dan *345,79* berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{17}H_{18}F_3NO$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,25%; total cemaran tidak lebih dari 0,80%. Lakukan penetapan dengan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar trietilamin Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fluoksetin Hidroklorida*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar trietilamin-asetonitril P* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Keluarkan isi tidak kurang dari 20 kapsul secara sempurna dan campur. Timbang saksama sejumlah isi kapsul, setara dengan lebih kurang 20 mg fluoksetin, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* selama tidak kurang dari 22 menit dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1100 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah respons semua puncak.

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

Dapar trietilamin, Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fluoksetin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi tiap kapsul.Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 10 mg fluoksetin, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur dan saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{309{,}33}{345{,}79}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *309,33* dan *345,79* berturut-turut adalah bobot molekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

TABLET FLUOKSETIN
Fluoxetine Tablet

Tablet Fluoksetin mengandung Fluoksetin Hidroklorida, setara dengan fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis B Fluoksetin BPFI*.

Identifikasi

A. Masukkan 1 tablet ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 10 mL *kloroform P* dan saring. Bilas wadah dengan 5 mL *kloroform P* dan saring, uapkan kumpulan filtrat dalam lemari asam dengan bantuan aliran udara dan pemanasan pada suhu rendah sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 15 menit

Lakukan penetapan jumlah fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, yang terlarut dengan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Fase gerak* dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Buat larutan *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan 20 mL alikot yang telah disaring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm x 7,5 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 38°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*. Rekam kromatogran dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak fluoksetin dan puncak 4-trifluorometilfenol tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk puncak fluoksetin tidak lebih dari 1,7; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{309{,}33}{345{,}79}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar *fluoksetin* dalam mg per mL *Larutan* uji; *309,33* adalah bobot molekul fluoksetin; *345,79* adalah bobot molekul fluoksetin hidroklorida.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Larutan A Larutkan 6,5 g *natrium 1-oktansulfonat P* dalam 1000 mL air, tambahkan 2,9 mL *asam fosfat P* dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 5 N*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-asetonitril P* (57:43), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan identifikasi kemurnian Timbang saksama 22 mg *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *asam sulfat 1 N* sampai tanda. Panaskan pada suhu lebih kurang 85° selama 3 jam dan dinginkan sampai suhu ruang. Kadar larutan lebih kurang 2,2 mg per mL fluoksetin hidroklorida. *[Catatan Larutan mengandung aminometil-1-fenilpropanol atau 3-metilamino-1-fenilpropan-1-ol atau α-[2-(metilamino)etil]benzenemetanol.]*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Fluoksetin BPFI* dan *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 0,2 mL *Larutan identifikasi kemurnian* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar senyawa sejenis B fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,001 dan 0,015 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,015 mg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, masukkan kedalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 µg per mL fluoksetin hidroklorida.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Fase gerak* lebih kurang setengah dari volume akhir, sonikasi selama 10 menit, kocok sampai larut dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar fluoksetin lebih kurang 2

mg per mL. Saring dengan penyaring yang sesuai dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3,5µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal-to-noise"* tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara *aminometil-1-fenilpropanol* dan *senyawa sejenis B fluoksetin* tidak kurang dari 4,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak tidak kurang dari tiga kali waktu retensi fluoksetin. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{309{,}33}{345{,}79}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak fluoksetin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar fluoksetin dalam mg per mL *Larutan uji*; *309,33* dan *345,79* berturut-turut adalah bobotmolekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Aminometil-1-fenilpropanol	0,19	0,25
Senyawa sejenis B fluoksetin	0,26	0,25
Fluoksetin	1,0	-
Masing-masing cemaran lain	-	0,25
Tital cemaran	-	0,80

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

Larutan A Larutkan 7,1 g *natrium 1-pentansulfonat P* dalam 1000 mL air, tambahkan 2,9 mL*asam asetat glasial P* dan atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *natrium hidroksida* 5 N.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan A* (67:33), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Buat larutan 4-trifluorometilfenol dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar fluoksetin hidroklorida dan 4-trifluorometilfenol berturut-turut 0,11 dan 0,02 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluoksetin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan*Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 500 mL *Fase gerak* dan kocok untuk menghancurkan tablet. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan sonikasi selama 10 menit.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar fluoksetin lebih kurang 0,1 mg per mL seperti yang tertera pada etiket. Saring dengan penyaring yang sesuai dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm x 7,5 cm berisi bahan pengisi *L7*dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 38°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem.* Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak fluoksetin dan puncak 4-trifluorometilfenol tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan untuk puncak fluoksetin tidak lebih dari 1,7 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

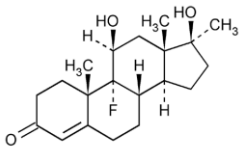
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fluoksetin, $C_{17}H_{18}F_3NO$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{309{,}33}{345{,}79}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fluoksetin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar *fluoksetin* dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan yang tertera pada etiket; *309,33* dan *345,79* berturut-turut adalah bobotmolekul fluoksetin dan fluoksetin hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan dalam suhu ruang terkendali.

FLUOKSIMESTERON
Fluoxymesterone



9-Fluoro-11β,17β-dihidroksi-17-metilandros-4-en-3-on [76-43-7]
$C_{20}H_{29}FO_3$ BM 336,44

Fluoksimesteron mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{29}FO_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 240º disertai penguraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Fluoksimesteron BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluoksimesteron BPFI.* Jika ada perbedaan, larutkan zat uji dan baku pembanding masing-masing dalam *etanol mutlak P*, uapkan hingga kering dan ulangi penetapan menggunakan residu.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat kering dalam *etanol mutlak P* (1 dalam 10.000), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Fluoksimesteron BPFI;* daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Rotasi jenis <1081> Antara +104º dan +112º, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol P* yang mengandung 100 mg dalam 10 mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Larutan A Buat campuran *metanol P*-air (55:45), saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *metanol P*, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Blangko Gunakan *Larutan B.*

Larutan kesesuaian sistem Encerkan *Larutan uji* secara kuantitatif, jika perlu bertahap menggunakan *metanol P* hingga kadar 5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom 40°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	kesetimbangan
0-20	100→60	0→40	gradien linier
20-40	60→0	40→100	gradien linier
40-45,0	0	100	isokratik
45,0-45,1	0→100	100→0	gradien linier
45,1-60	100	0	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 15000 lempeng teoritis. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan *signal to noise* pada puncak fluoksimesteron tidak kurang dari 100.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan uji* dan *Blangko* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak yang tidak muncul dalam *Blangko* dan mempunyai respons puncak sama atau lebih besar dari 0,1% puncak zat. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah respon semua puncak.

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

Fase gerak Buat campuran *butil klorida P-butil klorida P* jenuh air-*tetrahidrofuran P-metanol P-asam asetat glasial P* (475:475:70:35:30), saring dan

awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan metilprednisolon dalam campuran *kloroform P-metanol P* (95:5) hingga kadar lebih kurang 200 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluoksimesteron BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 4 mm × 30 cm dan mampu menahan tekanan sampai 2000 psi, berisi bahan pengisi *L3*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak fluoksimesteron dan baku internal, tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada empat kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

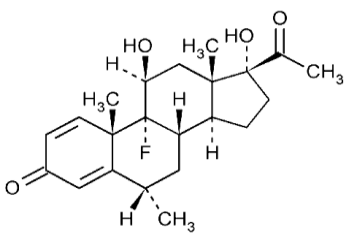
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg fluoksimesteron, $C_{20}H_{29}FO_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Fluoksimesteron BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya.

FLUOROMETOLON
Fluorometholone



9-Fluoro-11β,17-dihidroksi-6α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion [426-13-1]

$C_{22}H_{29}FO_4$ BM 376,46

Fluorometolon mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{22}H_{29}FO_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai putih kuning; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 280° disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sangat sukar larut dalam kloroform dan dalam eter; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Fluorometolon BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Fluorometolon BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluorometolon BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Fluorometolon BPFI.* Serapan masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 100 µL (1) 500 µg per mL *Fluorometolon BPFI* dalam *metanol P* dan (2) 500 µg per mL zat dalam *metanol P* pada lempeng *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng pada *Bejana kromatograf* berisi fase gerak campuran *metilen klorida P-aseton P* (4:1) dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan keringkan dengan aliran udara kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_F bercak utama larutan (1) sesuai dengan larutan (2).

Rotasi optik <1081> +52º sampai +60°. Lakukan penetapan menggunakan 10 mg zat per mL *piridin P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

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

Fase gerak Campuran *metanol P*-air (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian

menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang sejumlah *Fluorometolon BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 100 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi fluorometolon lebih kurang 3 menit.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, fluorometolon, $C_{22}H_{29}FO_4$, dalam zat dengan rumus:

$$0{,}2C \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fluorometolon BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

SUSPENSI TETES MATA FLUOROMETOLON
Fluorometholone Ophthalmic Suspension

Suspensi Tetes Mata Fluorometolon adalah suspensi steril fluorometolon dalam media air. Dapat mengandung stabilisator, dapar, dan pengawet antimikroba yang sesuai. Mengandung fluorometolon, $C_{22}H_{29}FO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fluorometolon BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL (1) 500 µg per mL *Fluorometolon BPFI* dalam *metanol P*-air (3:2) dan (2) 1 mL zat dengan 2 mL campuran *metanol P*-air (3:2), pada lempeng *silika gel P* setebal 0,25 mm, yang telah diaktifkan dengan pemanasan pada suhu 80° selama 5 menit. Masukkan lempeng pada *Bejana kromatograf* berisi fase gerak campuran *metilen klorida P-aseton P* (4:1) dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan keringkan dengan aliran udara kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_F dan intensitas bercak utama larutan (1) sesuai dengan larutan (2).

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH < 1071> Antara 6,0 dan 7,5.

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

Fase gerak Campuran *metanol P*-air (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluorometolon BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5 mL air. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Larutan ini mengandung fluorometolon dengan kadar lebih kurang 100 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah zat yang telah dikocok baik setara dengan 5 mg fluorometolon, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, kocok. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 5 µm dan gunakan beningan sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif fluorometolon lebih kurang 3 menit.]*

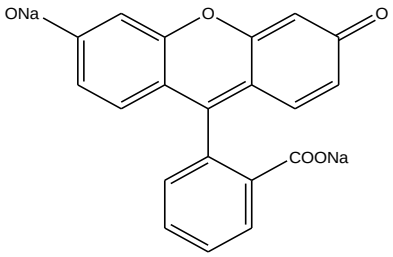
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, fluorometolon, $C_{22}H_{29}FO_4$, per mL suspensi tetes mata dengan rumus :

$$0{,}05 \times C \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Fluorometolon BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam dalam wadah tertutup rapat.

FLUORESEIN NATRIUM
Fluorescein Sodium



Garam dinatrium fluoresein [518-47-8]
$C_{20}H_{10}NaO_5$ BM 376,28

Fluoresein natrium mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{10}Na_2O_5$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk merah jingga; tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Diasetilfluoresein BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutan berfluoresensi kuat, meskipun dalam larutan yang sangat encer. Fluoresensi tidak tampak jika larutan diasamkan dan timbul lagi jika larutan dibasakan.

B. Sisa setelah pembakaran, memberikan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Teteskan satu tetes larutan (1 dalam 2000) pada kertas saring: terjadi bercak kuning dan jika selagi basah dipaparkan terhadap uap brom selama 1 menit dan kemudian pada uap amoniak akan terjadi warna merah muda intensif.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 17,0%.

Seng Larutkan 100 mg dalam 10 mL larutan *natrium klorida P* jenuh, Tambahkan 2 mL *asam klorida 3 N*, kocok saksama, saring dan Tambahkan 1 mL *kalium besi(II) sianida LP* ke dalam filtrat: tidak terjadi kekeruhan.

Akriflavin Larutkan 10 mg dalam 5 mL air dan tambahkan beberapa tetes larutan *natrium salisilat P* (1 dalam 10): tidak terbentuk endapan.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Diasetilfluoresein *BPFI,* larutkan dalam 10 mL *etanol P* dalam labu tentukur 100-mL. *[Catatan 110,7 mg Diasetilfluoresein BPFI anhidrida setara dengan 100,0 mg fluoresein natrium.]* Tambahkan 2 mL *natrium hidroksida 2,5 N*, panaskan di atas tangas uap pada suhu didih selama 20 menit sambil sering digoyang. Dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan sejumlah larutan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar fluoresein natrium 1 µg per mL. Masukkan 3,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL yang telah berisi 20 mL *dapar borat alkali pH 9,0* dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan baku mengandung *Fluoresein Natrium BPFI 0,03* µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam air dan encerkan secara bertahap dengan air hingga kadar 1 µg per mL. Masukkan 3,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL yang telah berisi 20 mL *dapar borat alkali pH 9,0*, encerkan dengan air sampai tanda.

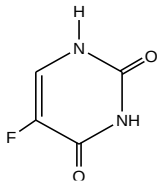
Prosedur Tentukan intensitas fluoresein *Larutan baku* dan *Larutan uji*, menggunakan fluorometer pada panjang gelombang eksitasi 485 nm dan panjang gelombang emisi 515 nm. Hitung jumlah dalam mg fluoresein natrium, $C_{20}H_{10}Na_2O_5$, yang digunakan dengan rumus:

$$3333C\left(\frac{I_U}{I_S}\right)$$

C adalah kadar fluoresein natrium dalam µg per mL *Larutan baku* ; I_U dan I_S berturut-turut adalah harga fluoresensi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

FLUOROURASIL
Fluorouracil



5- Fluorourasil [51-21-8]
$C_4H_3FN_2O_2$ BM 130,08

Fluorourasil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_4H_3FN_2O_2$, dihitung terhadap zat kering.

[Perhatian Penanganan harus hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel fluorourasil dan hindari pemaparan terhadap kulit.]

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; praktis tidak berbau; terurai pada suhu lebih kurang 282º.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air**;** sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan eter.

Baku pembanding *Fluorourasil BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluorourasil BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *Dapar asetat pH4,7* (dibuat dari 8,4 g *natrium asetat P* dan 3,35 mL *asam asetat glasial P,* encerkan dengan air hingga 1000 mL); menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada 5 mL larutan (1 dalam 100) Tambahkan 1 mL *air brom LP:* warna brom hilang.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kandungan fluor Tidak kurang dari 13,9% dan tidak lebih dari 15,0%, dihitung terhadap zat kering. *[Catatan Semua alat-alat laboratorium yang digunakan harus benar-benar bersih dan bebas residu fluorida. Dianjurkan menggunakan alat yang terbuat dari plastik untuk membuat, menyimpan larutan dan mengukur potensial.]*

Larutan isopropanol Encerkan 295 mL *isopropanol P* dengan air hingga 500 mL.

Dapar Masukkan 55 g *natrium klorida P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 500 mg *natrium sitrat P*, 255 g *natrium asetat P* dan 300 mL air. Kocok hingga larut, Tambahkan 115 mL asam *asetat glasial P*, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 300 mL *isopropanol P* dan encerkan dengan air sampai tanda. pH larutan antara 5,0 dan 5,5.

Larutan blangko Pipet 15 mL *1,2-dimetoksietana P* ke dalam labu refluks alas datar 500-mL dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "Tambahkan *natrium bifenil P* dari vial 15 mL".

Elektrode kalomel yang dimodifikasi Campur 70 mL larutan segar *kalium klorida P* jenuh dengan 30 mL *isopropanol P*, isi elektrode dengan beningan dan biarkan terendam dalam sisa larutan selama tidak kurang dari 2 jam sebelum digunakan. Jika elektrode tidak digunakan, simpan dengan cara merendam dalam campuran *kalium klorida P- isopropanol P.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama 2,211 g *natrium fluorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 150º selama 4 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL dan larutkan dalam 200 mL air. Tambahkan 1 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 25), encerkan dengan air sampai tanda. Simpan dalam wadah plastik. Satu mL setara dengan 1 mg fluorida.

Kurva baku Encerkan 10,0 mL *Larutan baku persediaan* dengan air hingga 100 mL. Pipet ke dalam 4 buah labu tentukur 100-mL, masing-masing 0,8; 1,0 ; 1,2 dan 1,6 mL larutan di atas. Tambahkan ke dalam tiap labu 15 mL *Larutan blangko*, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Gunakan berturut-turut larutan tersebut yang mengandung 0,8; 1,0; 1,2 dan 1,6 µg per mL untuk membuat kurva baku: Tentukan potensial tiap larutan seperti tertera pada *Prosedur*. Pada kertas grafik semilogaritmik, buat kurva dengan kadar fluor dalam mg per 100 mL sebagai absis dan potensial sebagai ordinat. Tarik garis lurus melalui titik yang diperoleh.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan lebih kurang 150 mL *1,2-dimetoksietana P*, kocok hingga larut, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Pipet 15 mL larutan ini ke dalam labu refluks alas datar 500 mL, tambahkan *natrium bifenil P* dari vial 15 mL melalui corong bertangkai panjang untuk mencegah percikan, goyangkan labu dengan hati-hati dan tutup dengan kaca arloji, biarkan pada suhu kamar selama 20 menit. Dengan hati-hati, tambahkan 50,0 mL *isopropanol P*, sambil digoyang, tambahkan 10,0 mL *hidrogen peroksida P* 30%, 4,0 mL *natrium hidroksida 1 N*, hubungkan labu dengan pendingin balik yang sebelumnya telah dibilas dengan air dan *isopropanol P* kemudian dikeringkan. Letakkan labu pada lempeng pemanas dengan suhu lebih kurang 245º dan refluks selama 1 jam. Dinginkan hingga suhu ruang, bilas pendingin balik dengan 15 mL *Larutan isopropanol*, pindahkan isi labu ke dalam labu tentukur 250-mL dengan *Larutan isopropanol* sebagai pembilas, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Pipet 15 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.

Prosedur Ukur potensi *Larutan uji* dalam mV menggunakan pH meter dengan reprodusibilitas minimum ± 0,2 mV yang dilengkapi dengan elektrode ion fluorida spesifik dan *Elektrode pembandin*g *kalomel yang termodifikasi* terbungkus kaca. Pada pengukuran, rendam elektrode dalam larutan yang telah dimasukkan ke dalam gelas piala plastik 100 mL berisi batang pengaduk berlapis plastik yang sesuai, letakkan gelas piala di atas

pengaduk magnetik, hati-hati jangan sampai timbul panas, aduk selama 2 menit sebelum membaca hasil. Keringkan elektrode sebelum pengukuran berikutnya, hati-hati jangan menggores permukaan elektrode ion spesifik. Hitung jumlah fluor dalam mg per 100 mL *Larutan uji* menggunakan *Kurva baku*. Hasil dalam persen diperoleh dengan mengalikan jumlah fluor di atas dengan faktor 138,9.

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

Fase gerak Gunakan air yang telah diawaudarakan dan saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluorourasil BPFI*, larutkan dalam air. Jika perlu encerkan hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan sejumlah volume larutan ini dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* utama. Hitung jumlah dalam mg fluorourasil, $C_4H_3FN_2O_2$, dengan rumus:

$$2C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Fluorourasil BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fluorourasil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI FLUOROURASIL
Fluorouracil Injection

Injeksi Fluorourasil adalah larutan steril Fluorourasil dalam *Air untuk Injeksi*, dibuat dengan penambahan natrium hidroksida. Tiap mL mengandung tidak kurang dari 45 mg dan tidak lebih dari 55 mg $C_4H_3FN_2O_2$.
[Catatan Jika terbentuk endapan pada suhu rendah, larutkan kembali dengan pemanasan hingga suhu 60° sambil dikocok kuat dan biarkan dingin hingga suhu tubuh sebelum digunakan.]

Baku pembanding *Fluorourasil BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

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

B. Asamkan secara hati-hati sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg fluorourasil dengan *asam asetat glasial P*. Aduk dan dinginkan sebentar hingga diperoleh endapan fluorourasil, kumpulkan endapan, *bilas* dengan 1 mL air dan keringkan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80º selama 4 jam: sisa menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi A* dalam *fluorourasil.*

C. Menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi C* dalam *Fluorourasil.*

pH <1071> Antara 8,6 dan 9,4.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,33 unit Endotoksin FI per mg fluorourasil.

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

Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fluorourasil.*

Larutan uji Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan 50 mg fluorourasil ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan sejumlah volume larutan ini dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* utama. Hitung jumlah dalam mg fluorourasil, $C_4H_3FN_2O_2$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

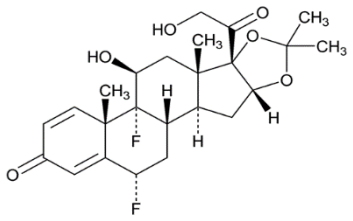
$$5\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Fluorourasil BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; V* adalah volume injeksi yang

digunakan dalam mL *Larutan uji;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak fluorourasil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I, pada suhu ruang, terhindar dari pembekuan dan cahaya.

FLUOSINOLON ASETONIDA
Fluocinolone Acetonide



6α,9-Difluoro-11β,16α,17,21-tetrahidroksipregna-1,4-diena-3,20-dion, siklik 16,17-asetal dengan aseton [67-73-2]

$C_{24}H_{30}F_2O_6$ BM 452,49
Dihidrat BM 488,53

Fluosinolon Asetonida berbentuk anhidrat atau mengandung 2 molekul air; mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{30}F_2O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; tidak berbau; stabil di udara. Meleleh pada suhu lebih kurang 270º dengan peruraian.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam metanol; sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Fluosinolon Asetonida BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, higroskopis, penanganan pada tempat kering, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Fluosinolon Asetonida BPFI.* Jika ada perbedaan, larutkan zat uji dan baku pembanding masing-masing dalam *etil asetat P,* uapkan larutan sampai kering dan ulangi penetapan menggunakan residu.

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

Rotasi jenis <1081> Antara +98º dan +108º, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL dalam *metanol P.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk anhidrat dan tidak lebih dari 8,5% untuk bentuk hidrat; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 3 jam.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1%, tidak lebih dari 1 puncak lebih besar dari 0,5%. Jumlah total cemaran tidak lebih dari 2,5%. Abaikan puncak yang lebih kecil dari 0,05% dari puncak fluosinolon asetonida dalam *Larutan baku*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Pastikan larutan terlindung dari cahaya selama pengujian berlangsung.]*

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* – air (45:55) dengan cara mencampurkan 450 mL *asetonitril P* dan 500 mL air. Biarkan mencapai kesetimbangan, tambahkan air hingga 1000 mL. Saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *da BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Fluosinolon Asetonida BPFI* dan *Triamsinolon Asetonida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *asetonitril P* sebanyak 45% volume labu dan encerkan dengan air sampai tanda hingga kadar masing-masing 0,25 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak triamsinolon asetonida dan fluosinolon asetonida tidak kurang dari 2,0. *[Catatan Waktu retensi relatif triamsinolon asetonida dan fluosinolon asetonida berturut-turut 0,85 dan 1,0.]* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama 4 kali waktu retensi fluosinolon asetonida, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respon puncak fluosinolon asetonida dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fluosinolon Asetonida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar fluosinolon dalam mg per mL *Larutan uji.*

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

Pengencer Campuran *asetonitril P-tetrahidrofuran P* (13:10).

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P-tetrahidrofuran P* (77:13:10), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluosinolon Asetonida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *Pengencer* sebanyak 23% volume labu dan encerkan dengan air sampai tanda, hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *Pengencer* sebanyak 23% volume labu dan encerkan dengan air sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fluosinolon asetonida, $C_{24}H_{30}F_2O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fluosinolon Asetonida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar fluosinolon asetonida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket dicantumkan bentuk hidrat atau anhidrat.

KRIM FLUOSINOLON ASETONIDA
Fluocinolone Acetonide Cream

Krim Fluosinolon Asetonida mengandung fluosinolon asetonida, $C_{24}H_{30}F_2O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fluosinolon Asetonida BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan *kelembapan*. Bentuk anhidrat. *Noretindron BPFI*.

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

Fase gerak Campuran *kloroform P-dietilamin P* (2:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluosinolon Asetonida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah krim setara dengan lebih kurang 0,5 mg fluosinolon asetonida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5 mL air dan 10 mL *kloroform P*, kocok dan sentrifus. Ambil dan buang lapisan air, tambahkan 10 mL air ke dalam tabung, kocok dan sentrifus. Keringkan lebih kurang 2 mL ekstrak kloroform dengan bantuan 200 mg *natrium sulfat anhidrat P*. Gunakan ekstrak kloroform kering.

Volume penotolan 50 µL.

Batas mikroba <51> Uji terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus* memberikan hasil negatif.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (5:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Noretindron BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 200 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluosinolon Asetonida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 300 µg per mL. Pipet 5 mL larutan, 6 mL *Larutan baku internal* dan 15 mL air, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur. Larutan mengandung fluosinolon asetonida dengan kadar 30 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 0,75 mg fluosinolon asetonida, larutkan dalam 10 mL *asetonitril P* dengan pemanasan di atas tangas uap. Pindahkan campuran ke dalam labu tentukur 25-mL dengan bantuan tiga kali *asetonitril P* tiap kali 2 mL. Tambahkan 3,0 mL *Larutan baku internal* dan 5,0 mL air, dinginkan dan campur. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur dan dinginkan dalam tangas es. Sentrifus atau saring campuran untuk mendapatkan larutan jernih.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak noretindron dan fluosinolon asetonida tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, fluosinolon asetonida, $C_{24}H_{30}F_2O_6$, dalam krim dengan rumus:

$$0{,}025C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Fluosinolon Asetonida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fluosinolon asetonida terhadap noretindron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau dalam wadah tertutup rapat.

SALEP FLUOSINOLON ASETONIDA
Fluocinolone Acetonide Ointment

Salep Fluosinolon Asetonida mengandung fluosinolon asetonida, $C_{24}H_{30}F_2O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fluosinolon Asetonida BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan *kelembapan*; *Noretindron BPFI*.

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

Fase gerak Campuran *kloroform P-dietilamin P* (2:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluosinolon Asetonida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Lakukan pengeringan 10,0 mL *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar* hingga kering, dan larutkan residu dalam 1 mL *kloroform P*.

Volume penotolan 50 µL.

Batas mikroba <51> Uji terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus* memberikan hasil negatif.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Noretindron BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 850 µg per mL.

Enceran larutan baku internal Pipet 5 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 250-mL. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fluosinolon Asetonida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 200 µg per mL. Pipet 10 mL larutan, 2 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Larutan mengandung fluosinolon asetonida dengan kadar 20 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 700 µg fluosinolon asetonida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga alas bulat 50 mL. Tambahkan 35 mL *Enceran larutan baku internal*, emulsifikasi menggunakan "*ultrasonic probe"* dan sentrifus. Gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 mm x 50 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak noretindron dan fluosinolon asetonida tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

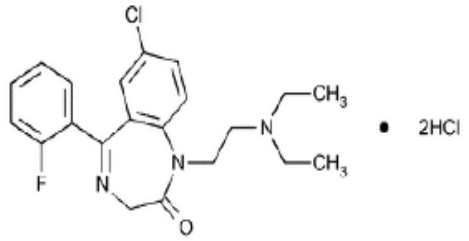
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, fluosinolon asetonida, $C_{24}H_{30}F_2O_6$, dalam salep dengan rumus:

$$0{,}035C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Fluosinolon Asetonida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fluosinolon asetonida terhadap noretindron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau dalam wadah tertutup rapat.

FLURAZEPAM HIDROKLORIDA
Flurazepame Hydrochloride



7-Kloro-1-[2-(dietilamino)etil]-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on dihidroklorida [1172-18-5]

$C_{21}H_{23}ClFN_3O.2HCl$ BM 460,80

Flurazepam Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{21}H_{23}ClFN_3O$. 2HCl dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; agak putih sampai kuning; tidak berbau atau sedikit berbau. Larutan dalam air bereaksi asam terhadaplakmus. Melebur pada lebih kurang 212° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam isopropanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Flurazepam Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada desikator dalam lemari pendingin. *Senyawa sejenis C Flurazepam BPFI*. *Senyawa sejenis F Flurazepam BPFI*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flurazepam Hidroklorida BPFI. (Catatan Tidak boleh digerus kuat, akan terjadi peruraian).*

B. Spektrum serapan ultraviolet 10 µg per mL dalam campuran *asam sulfat P-metanol P* (1 dalam 36) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Flurazepam Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Totolkan masing-masing 10 µL larutan dalam *metanol P* yang mengandung (1) zat uji 3 mg per mL dan (2) *Flurazepam Hidroklorida BPFI* 3 mg per mL pada lempeng kromatografi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm, biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *etil asetat P-amonium hidroksida P* (200:1) dan biarkan fase gerak merambat lebih kurang tiga per empat panjang lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Amati dan tandai bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

D. Pada 2 mL larutan (1 dalam 20) tambahkan 1 mL *asam nitrat 2 N*: larutan menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>, menggunakan 5 tetes *perak nitrat LP*.

Air <1031>*Metode IA* Tidak lebih dari 0,5%

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Batas ion fluorida Tidak lebih dari 0,05%. *[Catatan Lakukan penetapan menggunakan peralatan dari plastik.]*

Dapar pH 5,25 Timbang lebih kurang 110 g *natrium klorida P* dan 1 g *natrium sitrat P,* masukkan ke dalam labu tentukur 2000-mL, larutkan dalam 700 mL air. Tambahkan dengan hati-hati 150 g *natrium hidroksida P,* kocok hingga larut. Dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan dengan hati-hati 450 mL *asam asetat glasial P* sambil diaduk dan dinginkan. Tambahkan 600 mL *isopropil alkohol P* dan encerkan dengan air sampai tanda: pH larutan antara 5,0 dan 5,5.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 221 mg *natrium fluorida P,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 20 mL air. Tambahkan 1,0 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2500) dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung 1 mg ion fluorida per mL. Simpan dalam wadah plastik tertutup rapat.

Larutan baku Encerkan bertahap dan kuantitatif sejumlah *Larutan baku persediaan* dengan *Dapar pH 5,25* hingga diperoleh masing-masing 100 mL larutan dengan kadar 1; 3; 5 dan 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 5,25* sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titrimetri* <711> ukur segera secara bersamaan

potensial dalam mV *Larutan baku*dan *Larutan uji* menggunakan *pH* meter dengan reprodusibilitas minimum ± 0,2 mV, dilengkapi dengan sistem elektroda ion spesifik kalomel fluorida berlapis kaca *[Catatan Pada saat pengukuran, celupkan elektroda dalam larutan dengan pengaduk magnetik yang dilapisi politetrafluoroetilen dalam gelas piala 150 mL, aduk dengan pengaduk magnetik yang diisolasi bagian atas sampai tercapai keseimbangan (1 hingga 2 menit) dan catat potensial. Bilas dan keringkan elektroda diantara pengukuran dengan hati-hati untuk mencegah kerusakan kristal elektroda ion spesifik]* Gambarkan hubungan logaritma kadar ion fluorida *Larutan baku* dalam µg per mL terhadap *potensial* dalam mV. Dari hasil pengukuran *potensial Larutan uji* dan kurva baku, tentukan kadar ion fluorida larutan uji dalam µg per mL.

Cemaran organik Senyawa sejenis C flurazepam tidak lebih dari 0,1% dan Senyawa sejenis F flurazepam tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-amonium asetat P* 1 % (80:20), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang seksama sejumlah S*enyawa Sejenis C Flurazepam BPFI* dan S*enyawa Sejenis F Flurazepam BPFI,* larutkan dan encerkan secara bertahap dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing 2 µg per mL. *[Catatan Buat larutan segar setiap akan digunakan]*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan *metanol P* sampai tanda. *[Catatan Buat larutan pada saat digunakan]*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Flurazepam Hidroklorida BPFI* dan 2-amino-5-klorobenzofenon, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut 150 dan 60 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 239 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara 2-amino-5-klorobenzofenondan flurazepam tidak kurang dari 2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis C flurazepam dan senyawa sejenis F flurazepam dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)2{,}5$$

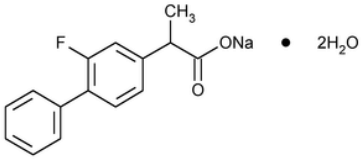
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis yang sesuai dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar dalam µg per mL *Senyawa Sejenis C Flurazepam BPFI* atau *Senyawa Sejenis F Flurazepam BPFI* dari *Larutan baku; W* adalah bobot dalam mg zat yang digunakan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL, larutkan dengan 80 mL *asam asetat glasial P* dan tambahkan 20 mL *raksa(II) asetat LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV,* tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan sistem elektroda kalomel kaca. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 23,04 mg $C_{21}H_{23}ClFN_3O.2HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

FLURBIPROFEN NATRIUM
Flurbiprofen Sodium



Natrium (±)-2-(2-Fluoro-4-bifenilil) propionat dihidrat
$C_{15}H_{12}FNaO_2.2H_2O$ BM 302,27
Anhidrat BM 266,25

Flurbiprofen Natrium mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103.0% $C_{15}H_{12}FNaO_2.2H_2O$.

Pemerian Serbuk hablur berwarna putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, dalam dehidrat alkohol, dalam eter dan dalam metanol; larut dalam asetonitril.

Baku pembanding *Flurbiprofen BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Flurbiprofen Natrium BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 1 mmHg di atas *fosfor pentoksida P* dalam tabung pengering pada suhu 60º selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Flurbiprofen BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Flurbiprofen Natrium BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet 10 µg per mL dalam dapar pH 6,0 yang mengandung 2,42 g *natrium fosfat monobasa P* dan 660 mg *natrium fosfat dibasa P* dalam air hingga 1000 mL menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Flurbiprofen Natrium BPFI.* Serapan jenis masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 246 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Residu hasil pemijaran *menunjukkan reaksi Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -0,45º dan + 0,45º. Lakukan penetapan menggunakan 50 mg per mL dalam *metanol P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak kurang dari 11,3% dan tidak lebih dari 12,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 1 mmHg di atas *fosfor pentoksida P* dalam tabung pengering pada suhu 60º selama 18 jam, menggunakan lebih kurang 300 mg zat.

Logam berat <371>*Metode III* 10 bpj.

Senyawa sejenis A Flurbiprofen Tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Fase gerak, Larutan uji, dan Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Gunakan sejumlah *Larutan baku Senyawa Sejenis A Flurbiprofen,* seperti tertera pada *Penetapan kadar*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem.*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A flurbiprofen dalam natrium flurbiprofen yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)200$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A flurbiprofen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Senyawa Sejenis A Flurbiprofen BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg natrium flurbiprofen yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji.*

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

Pengencer Campuran *metanol P*-air (500 : 250)

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air-*asam asetat glasial P* (50:49:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Senyawa Sejenis A Flurbiprofen persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Flurbiprofen BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 150 µg per mL.

Larutan baku Senyawa Sejenis A Flurbiprofen Pipet 1,0 mL larutan *Larutan baku Senyawa Sejenis A Flurbiprofen persediaan* ke dalam labu tentukur 200-mL. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Flurbiprofen BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet 5,0 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL,encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg flurbiprofen natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan ecerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5,0 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL kedua, kocok hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 5 mL *Larutan bakupersediaan* dan 2 mL *Larutan baku Senyawa Sejenis A Flurbiprofen persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*, dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A flurbiprofen dan puncak flurbiprofen tidak kurang dari 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

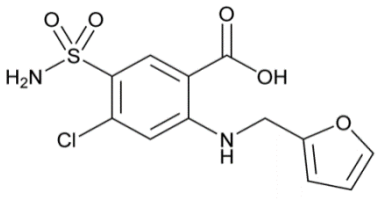
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku*dan *Larutan uji*ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase flurbiprofen, $C_{15}H_{12}FNaO_2.2H_2O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{302{,}27}{244{,}27}\right)200$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak flurbiprofen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Flurbiprofen BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg natrium flurbiprofen dari *Larutan uji*; *302,27* dan *244,27* berturut-turut adalah bobot molekul flurbiprofen natrium dihidrat dan flurbiprofen anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

FUROSEMIDA
Furosemide



Asam 4-kloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranilat [54-31-9]
$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ BM 330,74

Furosemida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir kuning; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, dalam dimetilformamida dan dalam larutan alkali hidroksida; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam eter; sangat sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Furosemida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Furosemida BPFI; Senyawa Sejenis B Furosemida BPFI.*

Identifikasi

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

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

C. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* yang tertera pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran Organik Senyawa sejenis B furosemid tidak lebih dari 0,5% dan senyawa sejenis A furosemid tidak lebih dari 0,5%. *[Catatan Lindungi larutan Furosemida dari cahaya.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku Buat larutan yang mengandung masing-masing 5,0 µg per mL *Senyawa Sejenis A Furosemida BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Furosemida* dalam *Pengencer.*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 dan 272 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. *[Catatan Cemaran asam 2,4-dikloro-5-sulfamoilbenzoat tidak memberikan respons pada 272 nm dan cemaran asam 2,4-bis(furfurilamino–5-sulfamoilbenzoat memberikan serapan sangat kuat pada 254 nm. Furosemida memberikan respons pada 254 nm]* Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif luas puncak furosemida tidak lebih dari 2,0% dan resolusi, *R*, antara furosemida dan *Senyawa sejenis A Furosemida* tidak kurang dari 2,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. *[Catatan Waktu eluasi tidak kurang dari 2,5 kali waktu retensi puncak furosemida.]* Jumlah semua respons puncak pada 254 nm sebelum puncak furosemida dari kromatogram *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak senyawa sejenis B furosemid dari kromatogram *Larutan baku* pada 254 nm. Jumlah respons puncak pada 272 nm setelah puncak furosemida dari kromatogram *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak senyawa sejenis A furosemid dari kromatogram *Larutan baku* pada 272 nm.

Penetapan kadar *[Catatan Lindungi larutan furosemida dari cahaya.]* Lakukan penetapan dengan

cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *tetrahidrofuran P-asam asetat glasial P*-air (300:10:700). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Masukkan 22 mL *asam asetat glasial P* dalam labu tentukur 1000-mL. Encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (50:50) sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Furosemida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Furosemida BPFI* dalam *Pengencer* sehingga diperoleh larutan dengan kadar berturut-turut 20 dan 12 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Furosemida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 272 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm *[Catatan Untuk uji identifikasi C, gunakan detektor "diode array" dengan rentang 200 nm – 400 nm]*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara *Senyawa sejenis A Furosemida* dan furosemida tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase furosemida ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$) dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Furosemida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, diperbolehkan disimpan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI FUROSEMIDA
Furosemide Injection

Injeksi Furosemida adalah larutan steril Furosemida dalam *Air untuk Injeksi*, dibuat dengan penambahan *natrium hidroksida P*. Mengandung furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Furosemida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis A Furosemida BPFI*; *Senyawa Sejenis B Furosemida BPFI.*

Identifikasi Masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 40 mg furosemida, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan 2,0 mL larutan ini dengan *natrium hidroksida 0,02 N* dalam labu tentukur 100-mL kedua sampai tanda. Pada labu tentukur yang berbeda, larutkan lebih kurang 10 mg *Furosemida BPFI* dalam 6,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N* dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif 2,0 mL larutan ini dengan *natrium hidroksida 0,02 N* untuk memperoleh larutan baku dengan kadar 8 µg per mL: spektrum serapan ultraviolet larutan uji menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan baku.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 3,6 unit Endotoksin FI per mg furosemida.

pH <1071> Antara 8,0 dan 9,3.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Senyawa sejenis B Furosemida Tidak lebih dari 2,5%. *[Catatan Lindungi larutan furosemida dari cahaya.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dalam *Furosemida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Furosemida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10,0 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg furosemida, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak pada *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak senyawa sejenis B furosemida *Larutan baku* dengan waktu retensi yang sama pada 254 nm.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar *[Catatan Lindungi larutan furosemida dari cahaya.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* sepertitertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dalam *Furosemida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Furosemida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg furosemida, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada 254 nm. Hitung jumlah dalam mg furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dalam tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)10$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Furosemida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume injeksi yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan *Dalam wadah dosis tunggal atau ganda*, tidak tembus cahaya, dari kaca Tipe I.

TABLET FUROSEMIDA
Furosemide Tablets

Tablet Furosemida mengandung Furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Furosemida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Furosemida BPFI*; *Senyawa Sejenis B Furosemida BPFI.*

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg furosemida ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 25 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, biarkan selama 30 menit, dengan sekali-kali dikocok. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring larutan, buang 10 mL filtrat pertama, pipet 2,0 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL kedua. Tambahkan *natrium hidroksida 0,02 N* sampai tanda, lanjutkan seperti *uji Identifikasi* yang tertera pada *Injeksi Furosemida*, mulai dari "Larutkan lebih kurang 10 mg *Furosemida BPFI".*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat pH 5,8*.

Waktu: 60 menit.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Furosemida BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang titik isosbestik lebih kurang 274 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dari jumlah yang tertera pada tiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis B Furosemid Tidak lebih dari 0,8%. *[Catatan Lindungi larutan furosemida dari cahaya]*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dalam *Furosemida.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis B Furosemida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 8,0 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 10 mg furosemida, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak pada *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak senyawa sejenis B furosemida *Larutan baku* dengan waktu retensi yang sama pada 254 nm.

Penetapan kadar *[Catatan Lindungi larutan furosemida dari cahaya.]* Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak, *Pengencer*, *Larutan kesesuian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan sepertitertera pada *Cemaran organik Furosemida.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Furosemida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 1,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tabletsetara lebih kurang 50 mg furosemida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 30 mL *Pengencer*, sonikasi selama 10 menit. Tambahkan *Pengencer* sampai tanda, saring, buang 10 mL filtrat pertama.

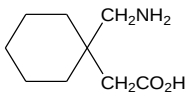
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada 254 nm. Hitung jumlah dalam mg furosemida, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Furosemida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

GABAPENTIN
Gabapentin



Asam 1-(Aminometil)sikloheksanaasetat [60142-96-3]
$C_9H_{17}NO_2$ BM 171,24

Gabapentin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_9H_{17}NO_2$,dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Padatan hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air, larutan basa dan larutan asam.

Baku pembanding *Gabapentin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI* [2-aza-spiro[4,5]dekan-3-on] ($C_9H_{15}NO$, BM 153,22), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis B Gabapentin BPFI* [asam (1-siano-sikloheksil)-asetat] ($C_9H_{13}NO_2$, BM 167,21). *Senyawa Sejenis D Gabapentin BPFI* [asam (1-(3-okso-2-aza-spiro[4,5]dek-2-ilmetil)-sikloheksil)-asetat] ($C_{18}H_{29}NO_3$, BM 307,43). *Senyawa Sejenis E Gabapentin BPFI* [asam karboksimetil sikloheksanakarboksilat], ($C_9H_{14}O_4$, BM 186,21).

Identifikasi

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

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

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,0. Lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

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

A. *Batas cemaran yang tereluasi awal.* Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif[1]	Faktor Respons Relatif[2]	Batas (%)
Senyawa sejenis E Gabapentin	2,9	1,0	0,10
Senyawa sejenis A Gabapentin	3,5	5,3	0,1
Senyawa sejenis B Gabapentin	3,8	0,35	0,06
Cemaran yang tidak dikenal	-	0,41	0,10

[1]Waktu retensi relatif dihitung terhadap waktu retensi gabapentin *[Catatan:Hanya untuk identifikasi]*

[2] Faktor respons relatif dihitung terhadap respons senyawa sejenis E gabapentin berdasarkan serapan jenis rendah dari gabapentin pada monitoring panjang gelombang (215 nm)

Pengencer, *Larutan dapar*, *Fase gerak*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan cemaran Larutkan sejumlah *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI* dan *Senyawa Sejenis B*

Gabapentin BPFI dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,4 dan 0,84 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Gabapentin BPFI* dalam *Pengencer*, tambahkan sejumlah volume *Larutan cemaran* hingga kadar *Gabapentin BPFI, Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI, Senyawa Sejenis B Gabapentin BPFI* berturut turut lebih kurang 14,0; 0,014 dan 0,0084 mg per mL.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Senyawa Sejenis E Gabapentin BPFI* dalam *Pengencer*, hingga kadar lebih kurang 8,4 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931> Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak-puncak utama dengan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel*; resolusi, *R*,antara puncak *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI* dan puncak *Senyawa Sejenis B Gabapentin BPFI* tidak kurang dari 2,3 dan simpangan baku relatif respons puncak gabapentin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$100\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons relatif dari cemaran (relatif terhadap senyawa sejenis E gabapentin), seperti pada Tabel; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis E Gabapentin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar gabapentin dalam mg per mL *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak *Senyawa Sejenis E Gabapentin* dalam *Larutan baku*.

B. *Batas cemaran yang tereluasi akhir* Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran (termasuk cemaran yang didapat dari *Batas cemaran yang tereluasi awal*) tidak lebih dari 0,5% .

Pengencer, Larutan dapar dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar-asetonitril P - metanol P* (35:35:30). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Gabapentin BPFI*, larutkan dalam sejumlah kecil *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,8 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak *Senyawa sejenis D gabapentin* tidak kurang dari 13.600 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 7,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. *[Catatan Abaikan semua puncak yang mempunyai waktu retensi relatif 0,35 atau lebih kecil terhadap senyawa sejenis D gabapentin, karena puncak tersebut sudah dihitung pada batas cemaran yang tereluasi lebih awal].*Hitung persentase dari masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons relatif dari cemaran (relatif terhadap senyawa sejenis D gabapentin) dengan nilai 1,0 untuk senyawa sejenis *D* gabapentin dan 0,025 untuk semua cemaran yang lain; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis D Gabapentin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar gabapentin dalam mg per mL *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak senyawa sejenis D gabapentin dalam *Larutan baku.*

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

Pengencer Timbang 2,32 g *amonium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Dapar Timbang 0,58 g *amonium fosfat monobasa P* dan 1,83 g *natrium perklorat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 1,8 dengan penambahan *asam perklorat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar - asetonitril P* (76:24). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFI*, larutkan dengan *Pengencer*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 14,0 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Encerkan sejumlah volume *Larutan baku* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,3 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak gabapentin tidak kurang dari 1900 lempeng teoritis. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif puncak gabapentin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar gabapentin dalam mg per mL *Larutan baku* dan *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak gabapentin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu ruang.

KAPSUL GABAPENTIN
Gabapentin Capsule

Kapsul gabapentin mengandung gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gabapentin BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI* [2-aza-spiro[4,5]dekan-3-on] ($C_9H_{15}NO$ BM 153,22), tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Keluarkan isi tidak kurang dari 10 kapsul dan haluskan. Timbang sejumlah isi kapsul setara dengan 2 mg gabapentin, dispersikan dengan 200 mg *kalium bromida P*. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gabapentin BPFI.*

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam klorida 0,06 N*y ang dibuat dengan menambahkan 51 mL *asam klorida P* ke dalam 10.000 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_9H_{17}NO_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 1,1 g per mL.

Larutan baku kerja

Untuk kapsul yang mengandung 100 mg gabapentin. Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Untuk kapsul yang mengandung 300 mg gabapentin. Pipet 30 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Untuk kapsul yang mengandung 400 mg gabapentin. Pipet 20 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* kecuali menggunakan *Larutan baku kerja* sebagai pengganti *Larutan baku.*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku kerja* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\frac{r_U \times C_S \times 900 \times 100}{r_S \times L}$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku kerja*; C_S adalah kadar *Gabapentin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku kerja; 900* adalahvolume *Media disolusi* dalam mL;

100 adalah faktor persentase; *L* adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_9H_{17}NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Senyawa sejenis Masing-masing cemaran tidak spesifik tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi*, seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan A Larutkan 1,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 940 mL air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *kalium hidroksida 5 N*, tambahkan 60 mL *asetonitril P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Larutkan 1,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 700 mL air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *kalium hidroksida 5 N*, tambahkan 300 mL *asetonitril P*, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI*, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan haluskan isi tidak kurang dari 20 kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 500 mg gabapentin, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan larutkan dalam *Pengencer*, jika perlu sonikasi lebih kurang 30 detik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0,0-4,0	100	0	Isokratik
4,0-45,0	100→0	0→100	Gradien linier
45,0-45,1	0→100	100→0	Gradien linier
45,1-50,0	100	0	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak gabapentin tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif gabapentin dan senyawa sejenis gabapentin A pada *penyuntikan* ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A gabapentin dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar gabapentin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan kadar gabapentin yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak senyawa sejenis A gabapentin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*Hitung persentase cemaran yang tidak spesifik relatif terhadap gabapentin dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Gabapentin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar gabapentin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan kadar gabapentin yang tertera pada etiket; r_i adalah respons puncak setiap cemaran tidak spesifik dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak gabapentin dari *Larutan baku*.

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

Pengencer Larutkan 1,2 g *kaliumfosfat monobasa P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *kalium hidroksida 5 N*.

Fase gerak Larutkan 1,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 940 mL air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *kalium hidroksida 5 N*, tambahkan 60 mL *asetonitril P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 4,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul, campur dan haluskan. Bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 100 mg gabapentin, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dalam *Pengencer* dan jika perlu sonikasi lebih kurang 60 detik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. *Rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 7000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

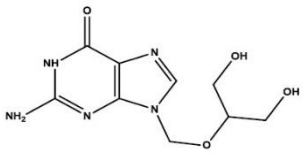
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$ dari yang tertera pada etiket, dalam serbuk kapsul dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Gabapentin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar gabapentin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan kadar gabapentin yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

GANSIKLOVIR
Ganciclovir



9-[[2-Hidroksi-1-(hidroksimetil)etoksi]metil] guanin
[82410-32-0]
$C_9H_{13}N_5O_4$ BM 255,23

Gansiklovir mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_9H_{13}N_5O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih.

Baku pembanding *Gansiklovir BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa sejenis A Gansiklovir BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama pada *Gansiklovir BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Gansiklovir BPFI.*

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 6,0%. *[Catatan Gansiklovir sangat higroskopis.]*

Cemaran organik Senyawa sejenis A gansiklovir tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, *Sistem kromatografi*, dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,22 mg per mL.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_T adalah jumlah semua respons puncak dalam kromatogram.

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

Larutan A Larutan *asam trifluroasetat P* (0,5 dalam 1000).

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A* (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Gansiklovir BPFI* dan *Senyawa sejenis A Gansiklovir BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 0,1 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gansiklovir BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,22 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dalam *Fase gerak* hingga kadar 0,22 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L9*. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara gansiklovir dan senyawa sejenis A gansiklovir tidak kurang dari 1,4; efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A gansiklovir dan gansiklovir berturut-turut 0,9 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase gansiklovir, $C_9H_{13}N_5O_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Gansiklovir BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar gansiklovir dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu 25° masih boleh disimpan pada suhu antara 15° dan 30°.

GANSIKLOVIR UNTUK INJEKSI
Ganciclovir for Injection

Gansiklovir untuk Injeksi adalah serbuk beku kering gansiklovir yang dibuat melalui proses netralisasi gansiklovir dengan bantuan natrium hidroksida. Mengandung gansiklovir, $C_9H_{13}N_5O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, dihitung terhadap zat anhidrat. *[Peringatan Penanganan Gansiklovir untuk Injeksi harus sangat hati-hati, karena berpotensi sebagai zat sitotoksik dan diduga bersifat karsinogenik.]*

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air.

Baku pembanding *Gansiklovir BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

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

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat *Kelarutan dan kejernihan larutan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,84 unit Endotoksin FI per mg Gansiklovir untuk Injeksi.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran*.

pH <1071> Antara 10,8 dan 11,4; lakukan penetapan menggunakan larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%. Lakukan seperti tertera pada lampiran, kecuali perubahan berikut ini: Gunakan campuran *formamida anhidrat P-metanol P* (1:1) sebagai pengganti metanol pada pelarut pentiter. Volume pentitrasi yang dibutuhkan pada kondisi pelarut dalam bejana titrasi tidak lebih dari 10% dari volume awal pelarut. Kadar Gansiklovir untuk injeksi dalam bejana titrasi tidak lebih dari 7 mg per mL.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

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

Fase gerak Timbang saksama lebih kurang 1,4 g *amonium fosfat monobasa P* dan 2,0 g *asam fosfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, saring dan awaudarakan.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *hipoksatin P*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gansiklovir BPFI*, larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Larutan baku Pipet 20 mL *Larutan baku persediaan* dan 10 mL *Larutan baku internal*, ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase*

gerak sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan* dan 10 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* hingga tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,05 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak hiposantin dan gansiklovir tidak kurang dari 3,0, efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif hiposantin dan gansiklovir adalah 0,7 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase gansiklovir, $C_9H_{13}N_5O_4$, dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak gansiklovir dan baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; Cs* adalah kadar *Gansiklovir BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *Cu* adalah kadar gansiklovir dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan pada suhu antara 15° dan 30°. Lindungi dari *kelembapan*.

Penandaan Pada etiket dicantumkan penanganan harus sangat hati-hati, karena berpotensi sebagai zat sitotoksik dan diduga bersifat karsinogenik.

GARAM ORALIT
Oral Rehydration Salts

Garam oralit adalah campuran serbuk kering mengandung:

Natrium klorida (NaCl)	2,6 g
Trinatrium sitrat dihidrat ($C_6H_5Na_3O_7.2H_2O$)	2,9 g
Kalium klorida (KCl)	1,5 g
Glukosa anhidrat ($C_6H_{12}O_6$)	13,5 g

[Catatan Sebelum digunakan larutkan campuran dalam 1 L air.]

Sebagai alternatif trinatrium sitrat dihidrat dapat diganti dengan natrium hidrogen karbonat ($NaHCO_3$) 2,5 g per Liter. Untuk alasan stabilitas disarankan mengemas natrium hidrogen karbonat dalam wadah terpisah. Glukosa anhidrat dapat diganti dengan glukosa monohidrat ($C_6H_{12}O_6.H_2O$) 14,85 g per Liter. Dapat mengandung zat tambahan dalam jumlah minimal, untuk memperbaiki karakteristik aliran serbuk dan atau rasa.

Garam oralit mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah ekivalen natrium Na^+, kalium K^+, klorida Cl^- dan sitrat $C_6H_5O_7^{3-}$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung glukosa anhidrat, $C_6H_{12}O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Bila dipanaskan serbuk akan meleleh, awalnya berwarna kuning kemudian coklat, mengembang dan hangus, menimbulkan bau gula terbakar.

B. Larutkan isi satu wadah dalam 250 mL air: menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Pada 5 mL Larutan uji *identifikasi B*, tambahkan 4 tetes *natrium kobaltnitrit P* 10%: terbentuk endapan jingga kuning (kalium).

D. Cuplikan 5 mL Larutan uji *identifikasi B* menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

E. Cuplikan 5 mL larutan uji *identifikasi B* yang telah dinetralkan menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

F. Tambahkan beberapa tetes larutan uji *identifikasi B* pada 5 mL *tembaga(II) tartrat alkali LP* panas: terbentuk banyak endapan merah (glukosa).

Keseragaman sediaan Timbang saksama isi 20 kemasan yang dipilih secara acak, tentukan bobot rata-rata isi kemasan. Perbedaan bobot isi tiap kemasan terhadap bobot rata-rata: tidak lebih dari 2 kemasan lebih dari 5% dan tidak satupun kemasan lebih dari 10%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 50º hingga bobot tetap.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,8. Lakukan penetapan menggunakan larutan yang direkonstitusikan seperti tertera pada etiket.

Penetapan kadar *[Catatan Lakukan semua penetapan kadar menggunakan 1 kemasan. Jika jumlah tidak mencukupi dapat digunakan kemasan lain dari bets yang sama untuk penetapan kadar sitrat dan glukosa.]*

Larutan A Timbang saksama lebih kurang 8 g serbuk oralit, larutkan dan encerkan dengan air hingga 500 mL.

Penetapan kadar natrium

Larutan uji Pipet 3 mL *Larutan A*, encerkan dengan air hingga 500 mL.

Larutan baku Timbang 508,4 mg natrium klorida yang telah dikeringkan pada suhu 130° hingga bobot tetap, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 mL (larutan mengandung 0,2 mg Na^+ per mL).

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* yang sesuai seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Gunakan panjang gelombang emisi dan absorpsi lebih kurang 589 nm. Tiap g natrium klorida dan trinatrium sitrat dihidrat setara dengan berturut-turut 0,3934 g dan 0,2345 g Na^+.

Penetapan kadar kalium

Larutan uji Pipet 3 mL *Larutan A*, encerkan dengan air hingga 500 mL.

Larutan baku Timbang 190,6 mg kalium klorida yang telah dikeringkan pada suhu 130° hingga bobot tetap, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 mL (larutan mengandung 0,1 mg K^+ per mL).

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* yang sesuai seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Gunakan panjang gelombang emisi dan absorpsi lebih kurang 767 nm. Tiap g kalium klorida setara dengan 0,5245 g K^+.

Penetapan kadar klorida Titrasi 20 mL *Larutan A* dengan *perak nitrat 0,1 N LV* menggunakan *kaliumkromat P* 10% sebagai indikator.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg Cl^-.

Tiap g natrium klorida dan kalium klorida setara dengan berturut-turut 0,6066 g dan 0,4756 g Cl^-.

Penetapan kadar sitrat *Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 2,8 g serbuk oralit, tambahkan 80 mL *asam asetat glasial P*, panaskan pada suhu 50°, dinginkan. Encerkan dengan asam *asetat glasial P* hingga 100 mL, dan diamkan selama 10 menit.

Prosedur Lakukan titrasi bebas air seperti tertera pada *Titrimetri* <711>. Pipet 20 mL beningan *Larutan uji*, tambahkan 0,25 mL *1-naftol-benzen LP*. Titrasi *Larutan uji* dengan *asam perklorat 0,1 N*.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 6,303 g $C_6H_5O_7^{3-}$

Tiap g natrium sitrat setara dengan 0,6430 g $C_6H_5O_7^{3}$.

Penetapan kadar glukosa

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 8,0 g serbuk oralit, larutkan dengan 40 mL air, tambahkan 0,2 mL *amonium hidroksida P* 10% dan encerkan dengan air hingga 50 mL. Campur dan diamkan selama 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan rotasi optik dan hitung jumlah glukosa anhidrat $C_6H_{12}O_6$ dalam g dengan mengalikan hasil pembacaan rotasi optik dalam derajat dengan 0,9477.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, kedap udara. Dianjurkan kemasan berlapis aluminium.

Penandaan Mencantumkan nama dan jumlah dalam g setiap komponen dalam wadah dosis satuan atau jumlah dalam g garam dalam wadah dan petunjuk untuk konstitusi. Sisa larutan tidak digunakan setelah 24 jam dari konstitusi. Pada etiket kemasan dosis tunggal, mencantumkan tidak dibuka sampai waktu digunakan.

GELATIN
Gelatin

Gelatin adalah suatu zat yang diperoleh dari hidrolisa parsial kolagen dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang hewan. Gelatin yang berasal dari prekursor yang diasamkan dikenal sebagai Tipe A dan yang berasal dari prekursor yang dibasakan dikenal sebagai Tipe B.

Gelatin yang digunakan dalam pembuatan kapsul atau untuk penyalut tablet dapat diwarnai dengan pewarna yang diijinkan; dapat mengandung sulfur dioksida tidak lebih dari 0,15% dan dapat mengandung natrium lauril sulfat dengan kadar yang sesuai serta zat antimikroba yang sesuai.

Pemerian Lembaran, kepingan atau potongan, atau serbuk kasar sampai halus; kuning lemah atau coklat terang; warna bervariasi tergantung ukuran partikel. Larutannya berbau lemah seperti kaldu. Jika kering stabil di udara, tetapi mudah terurai oleh mikroba jika lembab atau dalam bentuk larutan. Gelatin Tipe A menunjukkan titik isoelektrik antara pH 7 dan pH 9, gelatin Tipe B menunjukkan titik isoelektrik antara pH 4,7 dan pH 5,2.

Kelarutan Tidak larut dalam air dingin; mengembang dan lunak bila dicelup dalam air; menyerap air secara bertahap sebanyak 5 sampai 10 kali beratnya; larut dalam air panas, *asam asetat 6 N* dan campuran panas *gliserin* dan air; tidak larut dalam etanol, kloroform, eter, minyak lemak dan minyak menguap.

Identifikasi

A. Pada larutan (1 dalam 100) tambahkan *trinitrofenol LP* atau larutan *kalium dikromat P* (1 dalam 15) yang sebelumnya telah dicampur dengan *asam klorida 3 N* lebih kurang seperempat volume: terbentuk endapan kuning.

B. Pada larutan (1 dalam 5000) tambahkan *asam tanat LP:* terjadi kekeruhan.

Batas mikroba <51> Jumlah bakteri tidak lebih dari 1000 per g; uji terhadap *Salmonella sp* dan *Escherichiacoli* memberikan hasil negatif.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Pijarkan 5,0 g zat, tanpa penambahan *asam sulfat P*, tetapi tambahkan 1,5 sampai 2,0 g *parafin P* untuk menghindari kehilangan zat akibat pengembangan. Lanjutkan pengabuan dalam tanur pada suhu 550º selama 15 sampai 20 jam.

Bau dan zat tak larut dalam air Panaskan larutan (1 dalam 40): tidak tercium bau tidak enak dan larutan setebal 2 cm hanya menunjukkan sedikit opalesensi.

Sulfur dioksida Larutkan 20,0 g zat dalam 150 mL air panas dalam labu alas bulat leher panjang, tambahkan 5 mL *asam fosfat P* dan 1 g *natrium bikarbonat P*, segera hubungkan labu dengan pendingin. *[Catatan Busa yang berlebihan dapat dikurangi dengan penambahan beberapa tetes zat anti busa yang sesuai.]* Destilasi hingga diperoleh 50 mL destilat yang ditampung di bawah permukaan 50 mL *iodum 0,1 N*. Asamkan destilat dengan beberapa tetes *asam klorida P*, tambahkan 2 mL *barium klorida LP* dan panaskan di atas tangas uap hingga cairan hampir tidak berwarna. Saring endapan barium sulfat bila ada, *bilas* dan pijarkan; bobot tidak lebih dari 3 mg setara dengan tidak lebih dari 0,004% sulfur dioksida. Lakukan penetapan blangko.Gelatin yang digunakan dalam pembuatan kapsul atau untuk penyalutan tablet, memberikan tidak lebih dari 109,3 mg barium sulfat yang setara dengan tidak lebih dari 0,15% sulfur dioksida.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 0,8 bpj.

Larutan pepsin Larutkan 500 mg *pepsin P* dalam 80 mL *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai 100 mL.

Larutan baku Masukkan 3,0 mL *Larutan baku Arsen* ke dalam labu generator arsin, encerkan dengan *Larutan pepsin* hingga 52 mL, tambahkan 3 mL *asam klorida P* dan 4 mL *isopropanol P*, campur.

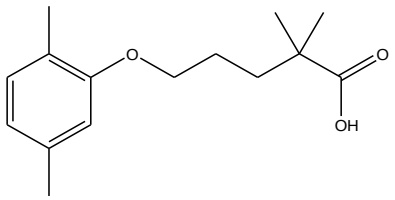
Larutan uji Campur 3,75 g zat dengan 40 mL *Larutan pepsin* dalam labu generator arsin. Panaskan hati-hati hingga suhu antara 65º dan 70º, pertahankan suhu selama 30 menit sambil disonikasi selama 2 menit setiap 10 menit. Dinginkan, *bilas* dinding labu generator dengan *Larutan pepsin* dan encerkan dengan *Larutan pepsin* hingga 52 mL. Tambahkan 3 mL *asam klorida P* dan 4 mL *isopropanol P*, campur.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Uji Batas Arsen* <321> *Metode I* tanpa penambahan 20 mL *asam sulfat 7 N* dan 1 mL *isopropanol P*, pada *Larutan baku* dan *Larutan uji.*

Logam berat <371> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Pada sisa yang diperoleh dari *Sisa pemijaran* tambahkan 2 mL *asam klorida P* dan 0,5 mL *asam nitrat P*, uapkan di atas tangas uap hingga kering. Pada sisa tambahkan 1 mL *asam klorida 1 N* dan 15 mL air, hangatkan selama beberapa menit. Saring dan *bilas* dengan air hingga diperoleh filtrat sebanyak 100 mL. Encerkan 8 mL larutan tersebut dengan air hingga 25 mL.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, di tempat kering.

GEMFIBROSIL
Gemfibrozil



Asam 2,2-Dimetil-5-(2,5-xililoksi)valerat [25812-30-0]
$C_{15}H_{22}O_3$ BM 250,33

Gemfibrosil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{22}O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur padat serupa lilin; putih.

Kelarutan Larut dalam etanol, metanol dan kloroform; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Gemfibrosil BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Gemfibrosil BPFI*, [2,2-dimetil-5-[2,5-dimetil-4-(propen-1-il)fenoksi] asam valerat] ($C_{18}H_{26}O_3$ BM 290,40); tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gemfibrosil BPFI.*

Jarak lebur <1021> Antara 58º dan 61º.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 0,25%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Senyawa sejenis A gemfibrosil tidak lebih dari 0,1%; cemaran tidak spesifik tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Tambahkan 10 mL *asam asetat glasial P* ke dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi 750 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda dan saring.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFI*, *Senyawa Sejenis A Gemfibrosil BPFI* dan *2,5-dimetilfenol*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,2; 0,05 dan 0,05 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing 10 mg *Gemfibrosil BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Gemfibrosil BPFI*. Masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL masing-masing larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif untuk 2,5 dimetilfenol; gemfibrosil dan senyawa sejenis A gemfibrosil berturut-turut adalah lebih kurang 0,35; 1,0 dan 2,1; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram untuk paling sedikit 3 kali waktu retensi gemfibrosil dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A gemfibrosil dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Senyawa sejenis A Gemfibrosil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; W* adalah bobot zat dalam mg dari *Larutan uji;* r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A gemfibrosil *Larutan uji* dan *Larutan baku.* Hitung persentase cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C_S}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Gemfibrosil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; W* adalah bobot zat dalam mg, dari *Larutan uji;* r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak gemfibrosil dari *Larutan baku.*

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

Fase gerak Tambahkan 10 mL *asam asetat glasial P* pada 800 mL *metanol P* dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur, saring melalui penyaring membran.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 5 mL larutan tersebut ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan tersebut ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan lebih kurang 0,2 mg *Gemfibrosil BPFI* dan 0,05 mg 2,5-xilenol per mL dalam *Fase gerak.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap lebih kurang 10 µL *Larutan kesesuaian sistem*: resolusi, *R*, antara gemfibrosil dan 2,5-xilenol tidak kurang dari 8,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, dengan rumus:

$$500C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Gemfibrosil BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL GEMFIBROSIL
Gemfibrozil Capsule

Kapsul Gemfibrosil mengandung gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gemfibrosil BPFI*; lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang saksama sejumlah tertentu isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg gemfibrosil, kocok dengan 10 mL *natrium hidroksida 0,1 N*. Saring ke dalam tabung sentrifuga 50 mL dan asamkan filtrat dengan *asam sulfat 3 N* hingga diperoleh endapan yang sangat banyak. Sentrifus dan buang larutan jernih. *Bilas* endapan dengan sedikit air dan biarkan kering di udara. Keringkan di atas *silika gel P* selama 4 jam. Spektrum serapan inframerah endapan yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gemfibrosil BPFI* yang diperlakukan sama.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat 0,2 M pH 7,5* yang dibuat dengan melarutkan 545 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 5 Liter air, tambahkan 131 g *natrium hidroksida P*, encerkan dengan air hingga lebih kurang 19,5 Liter, dan campur. Atur pH 7,5 dengan *asam fosfat 1 N* atau *natrium hidroksida 1 N* dan encerkan dengan air sampai 20 Liter.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per mL. *[Catatan Mula-mula larutkan baku pembanding dalam sedikit metanol yang tidak lebih 1% dari volume Larutan baku persediaan.]*

Larutan baku Masukkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur dan encerkan dengan *natrium hidroksida 1 N* hingga kadar kurang lebih sama seperti *Larutan uji* yang telah disaring dan diencerkan.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{22}O_3$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *natrium hidroksida 1 N* dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit, harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{22}O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Gemfibrosil*.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg gemfibrosil, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 80 mL *metanol P*, kocok sampai larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring. Pindahkan 5,0 mL larutan jernih ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Gemfibrosil*. Hitung jumlah dalam mg gemfibrosil, ($C_{15}H_{22}O_3$), dalam serbuk kapsul yang digunakandengan rumus :

$$500\ C \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Gemfibrosil BPFI* dalam mg per mL dalam *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GEMFIBROSIL
Gemfibrozil Tablets

Tablet Gemfibrosil mengandung gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gemfibrosil BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg gemfibrosil. Tambahkan 10 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, kocok. Saring ke dalam tabung sentrifus 50-mL, dan asamkan dengan *asam sulfat 3 N* agar terbentuk endapan. Sentrifus dan buang beningan. Bilas endapan dengan sejumlah volume kecil air, dan biarkan kering di udara. Spektrum serapan endapan yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, yang sebelumnya dikeringkan di atas *silika gel P* selama 4 jam, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gemfibrosil BPFI*.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat 0,2 M pH 7,5* yang dibuat dengan melarutkan 545 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 5000 mL air, tambahkan 131 g *natrium hidroksida P*, encerkan dengan air hingga lebih kurang 19,5 Liter dan campur. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam fosfat 1 N* atau *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air hingga 20 Liter.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFI*, larutkan dalam sejumlah *metanol P*. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per mL. *[Catatan Larutkan baku pembanding dalam sejumlah metanol tidak lebih dari 1% dari volume Larutan baku persediaan.]*

Larutan baku Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* dengan larutan *natrium hidroksida 1 N* hingga kadar mendekati *Larutan uji* yang telah disaring dan diencerkan.

Larutan uji Saring sejumlah alikot dengan penyaring yang sesuai, encerkan dengan natrium hidroksida 1 N.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *natrium hidroksida 1 N* dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) gemfibrosil $C_{15}H_{22}O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,17%. Total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Larutan baku persediaan* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 500 mg gemfibrosil, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan lebih kurang 40 mL *Fase gerak*, sonikasi dan kocok selama 20 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,005 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan eluasi tidak kurang dari 3 kali waktu retensi gemfibrosil. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak gemfibrosil dan 2,5-silenol tidak kurang dari 8,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Perbandingan *"signal to noise"* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respon puncak gemfibrosil dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Gemfibrosil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji*.

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

Fase gerak Masukkan 800 mL *metanol P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 10 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air sampai tanda. Saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFI* dan 2,5-silenol, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,2 dan 0,05 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Gemfibrosil BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg

gemfibrosil, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 80 mL *metanol P*, kocok hingga larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan saring.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak gemfibrosil dan 2,5-silenol tidak kurang dari 8,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

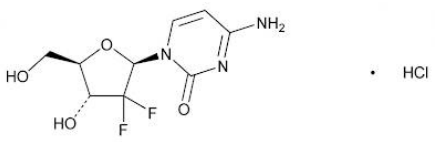
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase gemfibrosil, $C_{15}H_{22}O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Gemfibrosil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar gemfibrosil dalam mg per mL *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

GEMSITABIN HIDROKLORIDA
Gemcitabine Hydrochloride



2'-Deoksi-2',2'-difluorositidin monohidroklorida (ß-isomer) [122111-03-9]

$C_9H_{11}F_2N_3O_4.HCl$ BM 299,66

Gemsitabin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 101,5%, $C_9H_{11}F_2N_3O_4.HCl$, dihitung terhadap kadar zat yang tercantum. *[Perhatian gemsitabin hidroklorida berpotensi sitotoksik, penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup partikel dan terpapar pada kulit.]*

Pemerian Padatan putih hingga hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air; sukar larut dalam metanol; praktis tidak larut dalam etanol dan pelarut organik polar.

Baku pembanding *Gemsitabin Hidroklorida BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Sitosin BPFI. Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembekuyang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gemsitabin Hidroklorida BPFI.*

B. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 2,0 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 10 mg per mL.

Rotasi optik <1081> Antara +43° dan +50°; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan zat 10 mg per mL.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Jika pada etiket tertera bahwa gemsitabin hidroklorida steril, lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan Membran* dalam *Uji Sterilitas Sediaan*.

Endotoksin bakteri <201> Jika pada etiket tertera gemsitabin hidroklorida steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan injeksi, tidak lebih dari 0,05 unit Endotoksin FI per mg gemsitabin.

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

Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan A Gunakan *Fase gerak* seperti tertera pada *Penetepan kadar.*

Larutan B Gunakan *metanol P.*

Fase gerak Gunakan variasi *Larutan A* dan *Larutan B* saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gemsitabin Hidroklorida BPFI* dan *Sitosin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 2 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	97	3
8	97	3
13	50	50
20	50	50
25	97	3

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak gemsitabin α-anomer dan gemsitabin tidak kurang dari 8,0; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 untuk puncak gemsitabin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase sitosin dalam gemsitabin hidroklorida dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sitosin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sitosin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar gemsitabin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji*. Hitung persentase masing-masing cemaran selain sitosin dalam gemsitabin hidroklorida dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak gemsitabin hidroklorida *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Gemsitabin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar gemsitabin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji*. Abaikan puncak dengan respons kurang dari 0,02%. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Sitosin	0,4	0,1
Gemsitabin α-anomer	0,7	0,1
Gemsitabin	1,0	-
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	0,2

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

Fase gerak Buat larutan *natrium fosfat monobasa P* 13,8 g per L, tambahkan 2,5 mL *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. *[Catatan pH larutan ini lebih kurang 2,4-2,6.]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gemsitabin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama 10 mg *Gemsitabin Hidroklorida BPFI,* masukkan ke dalam vial, tambahkan 4 mL larutan *kalium hidroksida P* dalam *metanol P* dengan kadar 168 mg per mL, tutup rapat dan sonikasi. Panaskan pada suhu 55° selama 6 jam-16 jam, dinginkan. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, bilas dan encerkan dengan *asam fosfat P* 1% sampai tanda. *[Catatan Larutan mengandung gemsitabin α-anomer dengan kadar 0,02 mg per mL.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak gemsitabin α-anomer dan gemsitabin tidak kurang dari 8,0 dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 untuk gemsitabin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif gemsitabin α-anomer dan gemsitabin masing-masing lebih kurang 0,5 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung

persentase gemsitabin hidroklorida, $C_9H_{11}F_2N_3O_4$.HCl, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak gemsitabin hidroklorida *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Gemsitabin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar gemsitabin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika dimaksudkan untuk digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus tercantum steril atau harus dilakukan proses sterilisasi dalam pembuatan sediaan injeksi.

GEMSITABIN UNTUK INJEKSI
Gemcitabine for Injection

Gemsitabin untuk Injeksi mengandung gemsitabin hidroklorida, setara dengan gemsitabin, $C_9H_{11}F_2N_3O_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.
[Perhatian Gemsitabin hidroklorida berpotensi sitotoksik, penanganan harus sangat hati-hati untuk mencegah terhirup partikel dan terpapar pada kulit.]

Baku pembanding *Gemsitabin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Sitosin BPFI*. *Endotoksin BPFI* [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembekuyang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 16 µg per mL dalam *Medium* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Gemsitabin Hidroklorida BPFI*. *Medium* dibuat dengan cara melarutkan 13,8 g *natrium fosfat monobasa P* dan 2,5 mL *asam fosfat P* dalam 1000 mL.

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

pH <1071> Antara 2,7 dan 3,3; lakukan penetapan menggunakan larutan 40 mg per mL gemsitabin dalam *natrium klorida P* 0,9%.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam *Uji Sterilitas Sediaan*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,05 unit Endotoksin FI per mg gemsitabin.

Bahan partikulat dalam injeksi <751> Memenuhi syarat untuk injeksi volume kecil.

Kejernihan larutan <881> Tidak lebih dari 10 NTU.

Larutan uji Larutkan zat dengan pelarut yang sesuai hingga diperoleh kadar seperti yang direkomendasikan pada etiket.

Prosedur Lakukan penetapan kekeruhan dengan membandingkan larutan injeksi tidak lebih dari 15 menit setelah direkonstitusi terhadap pembanding seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Keseragaman bobot.*

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

Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan A Gunakan *Fase gerak* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan B Gunakan *metanol P.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gemsitabin Hidroklorida BPFI* dan *Sitosin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing 2 µg per mL.

Larutan uji Rekonstitusi *Gemsitabin untuk injeksi* dalam sejumlah volume air yang diukur saksama, sesuai dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. Encerkan sejumlah volume yang diukur saksama dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	97	3
8	97	3
13	50	50
20	50	50
25	97	3

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak

seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak gemsitabin α-anomer dan gemsitabin tidak kurang dari 8,0 dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 untuk puncak gemsitabin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase sitosin dalam gemsitabin hidroklorida dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{263{,}20}{299{,}66}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sitosin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sitosin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar gemsitabin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji; 263,20* dan *299,66* berturut-turut adalah berat molekul gemsitabin dan gemsitabin hidroklorida. Hitung persentase *cemaran lain*dalam larutan injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{263{,}20}{299{,}66}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak gemsitabin dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Gemsitabin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar gemsitabin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji; 263,20* dan *299,66* berturut-turut adalah berat molekul gemsitabin dan gemsitabin hidroklorida. Abaikan puncak dengan respons puncak kurang dari 0,02%. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Sitosin	0,4	0,1
Gemsitabin α-anomer	0,7	0,1
Gemsitabin	1,0	-
Cemaran lain	-	0,2
Total cemaran	-	0,3

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

Fase gerak Buat larutan *natrium fosfat monobasa P* 13,8 g per L, tambahkan 2,5 mL *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan pH larutan ini lebih kurang 2,4-2,6.]*

Larutan baku Timbang saksama *Gemsitabin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama 10 mg *Gemsitabin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam vial kecil, tambahkan 4 mL campuran *kalium hidroksida P* dalam *metanol P* dengan kadar 168 mg per mL, tutup rapat dan sonikasi. Panaskan pada suhu 55° selama 6-16 jam, biarkan dingin. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam fosfat P* 1% sampai tanda. *[Catatan Larutan mengandung gemsitabin α-anomer dengan kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.]*

Larutan uji Rekonstitusi *Gemsitabin untuk injeksi* dalam sejumlah volume air yang diukur saksama, sesuai dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak gemsitabin α-anomer dan gemsitabin tidak kurang dari 8,0 dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif gemsitabin α-anomer dan gemsitabin berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase gemsitabin dalam injeksi berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus:

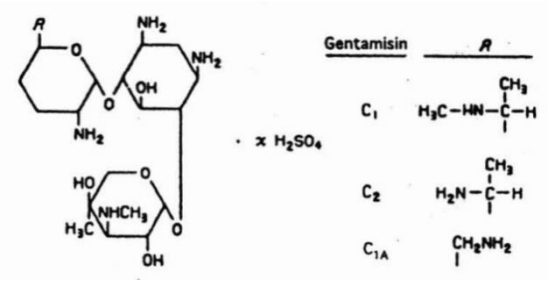
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{263{,}20}{299{,}66}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak gemsitabin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Gemsitabin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar gemsitabin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 263,20*

dan *299,66* berturut-turut adalah bobot molekul gemsitabin dan gemsitabin hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk *Padatan steril* seperti yang tertera pada *Injeksi*. Simpan pada suhu ruang terkendali. Setelah direkonstitusi, tidak boleh disimpan dalam lemari pendingin.

GENTAMISIN SULFAT
Gentamycin Sulfate



Gentamisin sulfat [1405-41-0]

Gentamisin sulfat adalah garam sulfat atau campuran dari antibiotik yang dihasilkan oleh pembiakan *Micromonospora purpurea*. Potensi setara dengan tidak kurang dari 590 µg per mg gentamisin, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk; putih sampai kekuning-kuningan.

Kelarutan Larut dalam air; tidak larut dalam etanol, aseton, kloroform, eter dan benzen.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110º selama 3 jam sebelum digunakan. Gunakan segera zat kering dan lakukan pengerjaan dalam lingkungan udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin. *Endotoksin BPFI[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]*. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gentamisin Sulfat BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +107º dan +121º, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per mL.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 25).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 18,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%.

Metanol Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Pipet 2,5 mL *n-propil alkohol P*, ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung n-propil alkohol 0,50%(v/v).

Larutan baku Pipet 1,25 mL *metanol P* dan 1,25 mL *n-propil alkohol P*, ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung metanol 0,25% (v/v) dan n-propil alkohol 0,25%(v/v).

Larutan kontrol Timbang lebih kurang 500 mg zat dan larutkan dalam 2 mL air.

Larutan uji Timbang lebih kurang 500 mg zat dan larutkan dalam 1 mL *Larutan baku internal* dan tambahkan 1 mL air.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 4 mm x 1,5 m berisi bahan pengisi *S3*. Pertahankan suhu kolom pada suhu tetap antara 120° dan 140°, suhu injektor dan detektor dipertahankan pada suhu tetap tidak kurang dari 50° lebih tinggi dari suhu kolom. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan kecepatan alir tetap, antara 30 dan 40 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kontrol*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak n-propil alkohol dan metanol tidak kurang dari 1,0; jika ada puncak dengan waktu retensi yang sesuai dengan waktu retensi n-propil alkohol dari *Larutan kontrol*, gunakan respons puncak tersebut untuk mengkoreksi respons puncak n-propil alkohol dari *Larutan uji*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah, menggunakan siring dengan pengisap politef, sejumlah volume sama (lebih kurang 2 mL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak n-propil alkohol dan metanol. Hitung persentase metanol dalam zat dengan rumus:

$$1{,}58\left(\frac{P}{M}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

P adalah persentase (v/v) metanol dalam *Larutan baku*; *M* adalah bobot zat dalam g dari *Larutan uji*; R_U adalah perbandingan respons puncak metanol terhadap baku internal dari *Larutan uji* (jika perlu lakukan koreksi melalui pengurangan respons puncak baku internal dengan respons puncak pada waktu retensi yang sama dari *Larutan kontrol)*; R_S adalah perbandingan respons puncak metanol terhadap baku internal dari *Larutan baku.*

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

Larutan o-ftaldehida Larutkan 1,0 g *o-ftaldehida P* dalam 5 mL *metanol P*, tambahkan 95 mL larutan *asam borat 0,4 M* yang sebelumnya telah ditambah dengan *kalium hidroksida 8 N* sampai pH 10,4, kemudian tambahkan 2 mL *asam tioglikolat P*. Atur pH larutan hingga 10,4 menggunakan *kalium hidroksida 8 N*.

Fase gerak Buat campuran 700 mL *metanol P*, 250 mL air dan 50 mL *asam asetat glasial P*. Larutkan 5 g *natrium-1-heptansulfonat P* dalam campuran tersebut. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gentamisin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,65 mg per mL. Masukkan 10 mL larutan ini ke dalam tabung reaksi yang sesuai, tambahkan 5 mL *isopropanol P* dan 4 mL Larutan *o-ftaldehida*, campur, tambahkan *isopropanol P* hingga 25 mL. Panaskan pada 60º di atas tangas air selama 15 menit, dinginkan.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* menggunakan zat uji.

Sistem kromatrografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 330 nm dan kolom 5 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*. Faktor kapasitas yang ditentukan dari puncak gentamisin C_1 antara 2 dan 7, efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak gentamisin C_2 tidak kurang dari 1200 lempeng teoritis: resolusi, *R*, antara setiap dua puncak tidak kurang dari 1,25 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur [Catatan Gunakan tinggi puncak jika disebutkan respons puncak] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Urutan eluasi adalah gentamisin C_1, gentamisin C_{1a}, gentamisin C_{2a} dan gentamisin C_2. Hitung persentase kandungan gentamisin C_1, gentamisin C_{1a}, gentamisin C_{2a} dan gentamisin C_2 dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_f}{r_S}\right)$$

r_f adalah respons puncak gentamisin tertentu; r_s adalah jumlah respons keempat puncak. Kandungan gentamisin C_1 antara 25% dan 50%, kandungan gentamisin C_{1a} antara 10% dan 35%, jumlah kandungan gentamisin C_{2a} dan gentamisin C_2 adalah antara 25% dan 55%.

Penetapan potensi Lakukan penetapan potensi seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika Gentamisin sulfat digunakan untuk penyiapan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus melalui proses pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI GENTAMISIN
Gentamycin Injection

Injeksi Gentamisin mengandung gentamisin sulfat setara gentamisin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung dapar, pengawet, dan sekuestran yang sesuai, kecuali jika ditujukan untuk penggunaan intratekal, hanya boleh mengandung zat pengisotonis yang sesuai.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110º selama 3 jam sebelum digunakan. Bersifat higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

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

Fase gerak Buat campuran *kloroform P - metanol P - amonium hidroksida P* (20:13:10*)*.

Penjerap Lempeng *silika gel P* dengan ketebalan lempeng 0,25 mm dan ukuran pori rata-rata 6 nm.

Larutan baku Timbang sejumlah *Gentamisin Sulfat BPFI* larutkan hingga diperoleh larutan yang setara dengan 1 mg per mL.

Larutan uji Gunakan sediaan injeksi.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji [Catatan Jika perlu encerkan*

injeksi dengan air hingga diperoleh larutan uji yang mengandung gentamisin 1000 µg per mL; jika injeksi mengandung kurang dari 1000 µg per mL, totolkan beberapa kali, tiap kali penotolan tidak lebih dari 20 µL hingga setara dengan 20 µg gentamisin. Biarkan kering sebelum penotolan berikutnya.] Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang berisi fase gerak di lapisan bawah. Eluasi hingga fase gerak merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara, paparkan lempeng pada uap iodum dari kristal iodum dalam bejana: intensitas dan harga R_f ketiga bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,71 unit Endotoksin FI per mg gentamisin.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti pada *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume injeksi yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dan bertahap menggunakan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh enceran *Larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku (gentamisin 0,1 µg per mL).
Wadah dan penyimpanan *Dalam wadah dosis tunggal atau ganda*, sebaiknya wadah kaca Tipe I.

KRIM GENTAMISIN SULFAT
Gentamycin Sulfate Cream

Krim Gentamisin Sulfat mengandung gentamisin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 135,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110º selama 3 jam sebelum digunakan. Segera gunakan zat yang telah kering secara cepat pada udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk.

Identifikasi Kocok sejumlah krim setara dengan lebih kurang 5 mg gentamisin dengan campuran 200 mL *kloroform P* dan 5 mL air. Biarkan memisah, saring lapisan air: filtrat memenuhi uji *Identifikasi* dalam *Injeksi Gentamisin Sulfat.*

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Salep Gentamisin Sulfat.*

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat ditekan atau dalam wadah tertutup rapat, hindarkan dari panas berlebih.

SALEP GENTAMISIN SULFAT
Gentamycin Sulfate Ointment

Salep Gentamisin Sulfat mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 135,0% gentamisin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110º selama 3 jam, sebelum digunakan. Gunakan segera zat kering dan lakukan pengerjaan dalam lingkungan udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin.

Identifikasi Kocok sejumlah salep setara dengan lebih kurang 5 mg gentamisin dengan campuran 200 mL *kloroform P* dan 5 mL air. Biarkan memisah, saring lapisan air: filtrat memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada injeksi *Gentamisin Sulfat.*

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Partikel logam <1061> Memenuhi syarat.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; gunakan 20 mL campuran *toluen P-metanol P* (7:3) sebagai pengganti *metanol P* dalam bejana titrasi.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi Antibiotik secara mikrobiologi* <131> menggunakan sejumlah zat yang ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 1 mg gentamisin, kocok dengan lebih kurang 50 mL *eter P* dalam corong pemisah, ekstraksi 4 kali, setiap kali dengan 20 mL *Dapar nomor 3*. Kumpulkan ekstrak air, encerkan bertahap dengan *Dapar nomor 3* untuk memperoleh larutan uji dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube dan hindarkan dari panas yang berlebihan.

SALEP MATA GENTAMISIN SULFAT
Gentamycin Sulfate Ophthalmic Ointment

Salep Mata Gentamisin Sulfat mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 135,0% gentamisin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110º selama 3 jam sebelum digunakan. Bersifat higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku.

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

Penjerap Campuran *Silika gel P* setebal 0,25 mm.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (20:13:10). Biarkan memisah dan gunakan lapisan bawah.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gentamisin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Kocok sejumlah salep mata yang setara dengan lebih kurang 5 mg gentamisin dengan campuran 200 mL *kloroform P* dan 5 mL air. Biarkan memisah, saring lapisan air. Larutan mengandung gentamisin dengan kadar 1 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Biarkan bercak mengering, masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang berisi *Fase gerak*, biarkan hingga *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan di udara, paparkan lempeng pada uap iodum dari kristal iodum dalam bejana: intensitas dan harga R_f ketiga bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku.*

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Uji salep mata.*

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>.

Larutan uji Kocok sejumlah salep mata yang mengandung 1 mg gentamsin dengan 50 mL *eter P*, masukkan dalam corong pisah. Ekstraksi menggunakan 4 kali 20 mL *Dapar nomor 3*, kumpulkan ekstraksi dan encerkan dengan *Dapar nomor 3* hingga volume tertentu untuk memperoleh *Larutan uji* yang mengandung gentamisin dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube salep mata yang dapat dilipat, pada suhu ruang terkendali.

TETES MATA GENTAMISIN SULFAT
Gentamycin Sulfate Ophthalmic Solution

Tetes Mata Gentamisin Sulfat adalah larutan gentamisin sulfat steril yang didapar dan mengandung pengawet. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 135,0% gentamisin dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gentamisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110º selama 3 jam sebelum digunakan.Gunakan segera zat kering dan lakukan pengerjaan dalam lingkungan udara kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin.

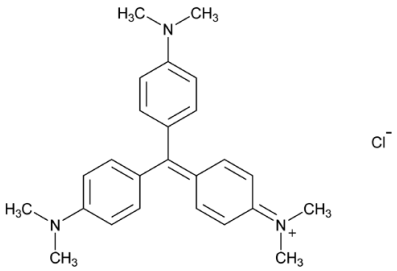
pH <1071> Antara 6,5 dan 7,5.

Syarat lain Memenuhi syarat *Identifikasi* seperti tertera pada *Injeksi Gentamisin Sulfat* dan memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>, jika diuji seperti tertera pada *Penyaring membran*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Injeksi Gentamisin Sulfat.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terhindar dari panas yang berlebih.

GENTIAN VIOLET
Gentian Violet



[4-[Bis[p-(dimetilamino)fenil]metilen]-2,5-sikloheksadian-1-iliden]dimetilamonium klorida[548-62-9]

$C_{25}H_{30}ClN_3$ BM 407,98

Gentian Violet mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{25}H_{30}ClN_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; hijau gelap atau kepingan berkilau hijau; mengkilat metalik; bau lemah.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam gliserin dan dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Identifikasi

A. Tambahkan lebih kurang 1 mg zat dalam 1 mL *asam sulfat P*: larut dalam asam disertai terjadinya warna jingga atau merah coklat. Bila larutan diencerkan secara hati-hati dengan air, warna berubah menjadi coklat, kemudian hijau dan akhirnya biru.

B. Larutkan 20 mg zat dalam 10 mL air dan tambahkan 5 tetes *asam hidroklorida P*. Pada 5 mL larutan tersebut teteskan *asam tanat LP:* terbentuk endapan biru tua.

C. Pada sisa larutan yang diperoleh pada uji *Identifikasi B*, tambahkan lebih kurang 500 mg serbuk *zink P*, hangatkan campuran: larutan segera tidak berwarna. Tambahkan 1 tetes larutan tidak berwarna tersebut ke atas kertas saring yang ditetesi *amonium hidroksida 6 N* : terjadi warna biru pada daerah kontak.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 7,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,5%.

Zat tidak larut dalam etanol Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 1,0 g zat, didihkan dengan 50 mL *etanol P* menggunakan pendingin balik selama 15 menit. Saring melalui krus penyaring yang telah ditara, *bilas* residu pada penyaring dengan *etanol P* panas hingga cairan *pembilas* tidak berwarna ungu, keringkan krus pada suhu 105º selama 1 jam .

Arsen <321>*Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Campur 300 mg zat dengan masing-masing 2,5 g serbuk *kalium nitrat P* dan *natrium karbonat anhidrat P*, panaskan campuran dalam krus hingga zat organik teroksidasi sempurna. Larutkan residu yang telah dingin dalam 15 mL *asam sulfat 2 N* dan uapkan larutan dengan pemanasan hingga timbul uap putih berlebihan, larutkan residu dalam 35 mL air.

Timbal <401> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji sebagai berikut: Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu Kjeldahl kecil, tambahkan 5 mL *asam sulfat P* dan masukkan corong kecil ke dalam labu. Putar labu perlahan-lahan hingga asam sulfat membasahi zat dengan sempurna, kemudian panaskan perlahan-lahan hingga karbonisasi sempurna. Dinginkan residu dan tambahkan 5 mL *asam nitrat P*, panaskan perlahan-lahan hingga timbul asap putih berlebihan. Biarkan dingin dan tambahkan 5 mL *asam nitrat P*, panaskan kembali hingga terjadi asap putih. Dinginkan, kemudian tambahkan 25 mL air dengan hati-hati dan didihkan beberapa menit. Setelah dingin, netralkan larutan terhadap kertas lakmus dengan *amonium hidroksida P*, tambahkan 5 mL *asam nitrat P*. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air secukupnya sampai tanda. Gunakan 20 mL larutan sebagai larutan uji. Lakukan penetapan blangko.

Zink Tidak lebih dari 0,05%.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 1 g *zink P* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 50 mL *asam nitrat P*, campur sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan air hingga kadar zink 0,50 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat dalam krus yang telah ditara. Abukan dalam alat pengabuan suhu rendah hingga bobot tetap. Pipet 10 mL *asam nitrat 6 N* ke dalam krus, panaskan hingga abu larut. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Buat larutan blangko pereaksi.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku*, *Larutan uji* dan larutan blangko pada pita emisi zink 213,9 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu tabung katoda zink dan nyala udara–asetilen, menggunakan air sebagai blangko: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari serapan *Larutan baku* yang masing-masing telah dikoreksi terhadap larutan blangko.

Cemaran Organik Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera *kromatografi* <931>.

Fase gerak Lapisan atas yang dipisahkan dari campuran air-*butil alkohol P-asam asetat glasial P* (100:80:20).

Penjerap Campuran *silika gel P* yang telah dioktadesilinasi setebal 0,25 mm.

Larutan uji A Larutan zat 1 mg per mL dalam *metanol P*.

Larutan uji B Pipet sejumlah volume *Larutan uji A*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 0,01 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji A* dan *Larutan uji B* pada lempeng kromatografi, biarkan mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan amati bercak: Pada *Larutan uji A* menunjukkan bercak utama dan jika ada bercak lain pada *Larutan uji A* tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan uji B.*

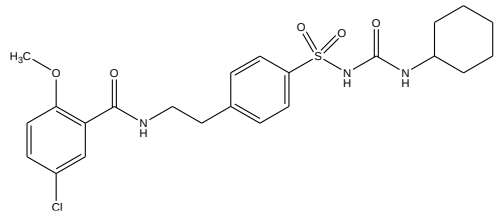
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 300 mL, tambahkan 25 mL air dan 10 mL *asam hidroklorida P*. Ganti udara dalam labu dengan *karbon dioksida P*, alirkan gas *karbon dioksida P*

melalui labu selama pengujian. Tambahkan 50,0 mL *titan(III) klorida 0,1 N LV*, panaskan hingga mendidih, lanjutkan pendidihan perlahan-lahan selama 10 menit sambil sesekali digoyang. Dinginkan larutan, tambahkan 5 mL larutan *amonium tiosianat P* (1 dalam 10) dan titrasi dengan *besi(III) amonium sulfat 0,1 N LV* sampai terjadi warna merah lemah. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL titan(III) kloria 0,1 N
setara dengan 20,40 mg $C_{25}H_{30}ClN_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

GLIBENKLAMIDA
Glyburide
Glibenclamide



1-[[p-[2-(5-Kloro-o-anisamido)etil]fenil]sulfonil]-3-sikloheksilurea [10238-21-8]
$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ BM 494,0

Glibenklamida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam metilen klorida; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Glibenklamida BPFI (Gliburida BPFI);*lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 6 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Glibenklamida BPFI*.

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

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 2 bpj.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 6 jam hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama 10 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 10 mL *asetonitril P*, kocok sampai larut, tambahkan 4 mL air, campur.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus :

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_T adalah jumlah semua respons puncak; tidak lebih dari 1,5% untuk tiap cemaran yang tereluasi sebelum glibenklamida; *cemaran lain*tidak lebih dari 0,5%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%.

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

Fase gerak Timbang 2,6 g *amonium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 450 mL air. Tambahkan 550 mL *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu, atur pH hingga 5,25 ± 0,30 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah progesteron, larutkan, dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 0,2 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Glibenklamida BPFI*, tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal*, kocok kuat sampai larut. Tambahkan 4,0 mL air, campur.

Larutan uji Timbang saksama 10 mg zat, tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal*, kocok kuat sampai larut. Tambahkan 4,0 mL air, campur.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif puncak glibenklamida dan progesteron berturut-turut adalah 0,4 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak glibenklamida dan progesteron tidak kurang dari 5,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg Glibenklamida, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dengan rumus :

$$W_S\left(\frac{R_u}{R_s}\right)$$

W_S adalah bobot *Glibenklamida BPFI* dalam mg *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GLIBENKLAMIDA
Glyburide Tablets
GlibenclamideTablet

Tablet Glibenklamida mengandung Glibenklamida, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Glibenklamida BPFI (Gliburida BPFI);*lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 6 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa sejenis A Glibenklamida BPFI.*

Identifikasi

A. Zat uji dibuat dengan cara sebagai berikut: timbang sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 15 mg glibenklamida, tambahkan 30 mL *asetonitril P*, kocok. Saring dn uapkan filtrat sampai kering. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam. Spektrum serapan inframerah zat uji yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Glibenklamida BPFI.*

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

Disolusi <1231>

UJI 1 ("*nonmicronized*" glibenklamida)

Media disolusi: 500 mL dapar borat 0,05 M pH 9,5 yang dibuat sebagai berikut: larutkan 381,5 g *natrium borat P* dan 19,1 g *natrium hidroksida P* dalam 20 L air, atur pH hingga 9,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* – air (1:1) yang mengandung *asam fosfat P* 4,0 mL per L larutan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Glibenklamida BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi*, sonikasi selama 25 menit. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar 0,15 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar 0,003 mg per mL (untuk tablet yang mengandung 1,5 mg); 0,006 mg per mL (untuk tablet yang mengandung 3,0 mg); 0,009 mg per mL (untuk tablet yang mengandung 4,5 mg); dan 0,012 mg per mL (untuk tablet yang mengandung 6,0 mg).

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada *penyuntikan* ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase glibenklamida, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar

Glibenklamida BPFI dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah glibenklamida dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*, 500 mL.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q), $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

*UJI 2 ("micronized"*glibenklamida*)* jika memenuhi uji ini cantumkan pada etiket *Disolusi Uji 2*.

Media disolusi: 900 mL dapar fosfat 0,05 M pH 8,5 yang dibuat sebagai berikut: larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dan 1,99 g *natrium hidroksida P* dalam 1 L air, atur pH hingga 8,5 ± 0,05 dengan penambahan larutan *asam fosfat P* encer dan larutan *natrium hidroksida P* encer.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* – air yang mengandung *amonium fosfat monobasa P* 5 g per L (480 : 520). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 67 mg *Glibenklamida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, larutkan dalam 40 mL *metanol P*, sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar 0,0017 mg per mL (untuk tablet yang mengandung 1,5 mg); 0,0034 mg per mL (untuk tablet yang mengandung 3 mg); 0,0047 mg per mL (untuk tablet yang mengandung 4,5 mg); dan 0,0067 mg per mL (untuk tablet yang mengandung 6 mg).

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase glibenklamida, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Glibenklamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah glibenklamida dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

*UJI 3 ("micronized"*glibenklamida*)* jika memenuhi uji ini cantumkan pada etiket *Disolusi Uji 3*.

Media disolusi: 900 mL dapar fosfat 0,05 M pH 7,5 yang dibuat sebagai berikut: larutkan 40,8 g *kalium fosfat monobasa P* dan 9,4 g *natrium hidroksida P* dalam 6 L air, atur pH hingga 7,5 ± 0,01 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* encer.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P* – air (5:1).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Glibenklamida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,67 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar 6,7 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 75 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase glibenklamida, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Glibenklamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan*

baku; *L* adalah jumlah glibenklamida dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

*UJI 4 ("non micronized"*glibenklamida*)*

Media disolusi: 900 mL *dapar borat 0,05 M* pH 8,0 dengan *setiltrimetilamonium bromida 0,014 M* yang dibuat sebagai berikut: larutkan 180,0 g *setiltrimetilamonium bromida P*; 55,6 g *asam borat P; 67,1 g kalium klorida P* dan 2,8 g *natrium hidroksida P* dalam 1500 mL air pada suhu 50° sambil diaduk selama beberapa jam, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air hingga 2 L, atur pH hingga 8,0 ± 0,05 dengan penambahan *asam klorida LP* atau larutan *natrium hidroksida P* encer. Pipet 50 mL larutan tersebut, encerkan dengan air hingga 900 mL.

Alat tipe 1: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* – air yang mengandung *amonium fosfat monobasa P* 5,2 g per 2 L (11:9). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Glibenklamida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar 0,27 mg per mL. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar 2,8 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 5 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 226 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase glibenklamida, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Glibenklamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah glibenklamida dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

*UJI 5 ("micronized"*glibenklamida*)*

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat 0,05 M* pH 7,5 yang dibuat sebagai berikut: larutkan 40,8 g *kalium fosfat monobasa P* dan 9,4 g *natrium hidroksida P* dalam 6 L air, atur pH hingga 7,5 ± 0,01 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* encer.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Sistem kromatografi, dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Uji 3*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glibenklamida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang sama dengan kadar *Larutan uji*.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Tidak lebih dari 5,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 0,087 g *kalium fosfat dibasa P* dan 0,612 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 550 mL air untuk mendapatkan larutan dengan pH 6,00 ± 0,05. Tambahkan 450 mL *metanol P*.

Pengencer Buat larutan 0,871 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 550 mL air, encerkan dengan *metanol P* hingga 1 L.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Glibenklamida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Glibenklamida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing 0,1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku* persediaan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 0,0004 mg per mL. Larutan ini stabil selama 48 jam jika disimpan pada suhu ruang.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 20 mg glibenklamida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 80 mL *Pengencer*, sonikasi selama 15

menit, kocok selama 10 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus sejumlah larutan, gunakan beningan. Larutan ini stabil selama 14 jam jika disimpan pada suhu ruang.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara glibenklamida dan senyawa sejenis A glibenklamida tidak kurang dari 15; simpangan baku relatif untuk senyawa sejenis A glibenklamida pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5 %. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A glibenklamida dan glibenklamida lebih kurang 0,3 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A glibenklamida dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A glibenklamida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Glibenklamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar glibenklamida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911>Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*- larutan *amonium fosfat monobasa P* 2,6 g dalam 450 mL air (550 : 450), saring dan awaudarakan. Jika perlu atur pH hingga 5,25 ± 0,30 dengan penambahan *asam fosfat P* dan *natrium hidroksida P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Glibenklamida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Glibenklamida BPFI*, tambahkan 20,0 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, kocok kuat hingga larut. Tambahkan 4,0 mL air.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Glibenklamida BPFI*, tambahkan 20,0 mL *asetonitril P*, kocok kuat hingga larut. Tambahkan 4,0 mL air.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 tablet, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan sejumlah air setara dengan 0,4 mL per mg glibenklamida. Goyang sampai tablet terdispersi dan basah. Tambahkan *asetonitril P* setara dengan 2,0 mL per mg glibenklamida, kocok selama 30 menit. Sentrifus sejumlah suspensi, gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara senyawa sejenis A glibenklamida dan glibenklamida tidak kurang dari 4,0; simpangan baku relatif untuk puncak glibenklamida pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A glibenklamida dan glibenklamida lebih kurang 0,5 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromtogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase glibenklamida, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dalam tablet dengan rumus:

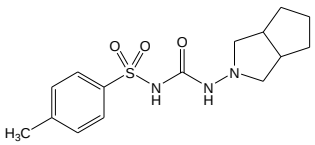
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{(W_S/V_S)}{(W_U/V_U)}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku;* W_S adalah bobot dalam mg *Glibenklamida BPFI* yang digunakan dalam penyiapan *Larutan baku*; W_U adalah bobot dalam mg glibenklamida yang digunakan dalam penyiapan *Larutan uji*; V_S adalah jumlah volume dalam mL *asetonitril P* dan air yang digunakan dalam penyiapan *Larutan baku*; V_U adalah jumlah volume dalam mL *asetonitril P* dan air yang digunakan dalam penyiapan *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu terkendali.

Penandaan Jika tertera lebih dari satu uji *Disolusi*, cantumkan uji disolusi yang digunakan.

GLIKLAZIDA
Gliclazide



1-(heksahidrosiklopenta[c]pirol-2(1H)-il)-3-[(4-metilfenil) sulfonil] urea [21187-98-4]

$C_{15}H_{21}N_3O_3S$ BM 323,4

Gliklazida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam metilen klorida; agak sukar larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Gliklazida BPFI, Cemaran B Gliklazida BPFI (2-nitroso-oktahidrosiklopenta [c]pirol), Cemaran F Gliklazida BPFI (1-(heksahidrosiklopenta[c]pirol-2(1H)-il-3-(2-metilfenil)sulfonil]urea).*

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gliklazida BPFI.*

Logam berat <371>*Metode V* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,25%; lakukan pengeringan pada suhu antara 100º hingga 105° selama 2 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> *[Catatan Buat larutan segera sebelum digunakan.]*

Fase gerak Buat campuran *trietilamina P–asam trifluoroasetat P-asetonitril P*-air (0,1:0,1:45:55), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 23 mL *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Pelarut Buat campuran *asetonitril P*-air (45:55).

Larutan baku 1 Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL kedua, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 5 mg zat dan 15 mg *Cemaran F Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dengan 23 mL *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Cemaran F Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dengan 45 mL *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL kedua, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,9 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 2* dan rekam respons semua puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara 2 puncak utama tidak kurang dari 1,8.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 3* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Lanjutkan kromatografi terhadap *Larutan uji* selama dua kali waktu retensi gliklazida, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Respons puncak yang sesuai dengan respons cemaran F gliklazida dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak cemaran F gliklazida dalam *Larutan baku* 3 (0,1%); respons puncak selain puncak utama dan puncak yang sesuai dengan cemaran F gliklazida tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 1* (0,1%); jumlah semua respons puncak tidak lebih besar dari dua kali respons puncak utama *Larutan baku 1* (0,2%); Abaikan semua puncak yang mempunyai respons puncak kurang dari 0,2 kali respons puncak utama *Larutan baku 1*.

Cemaran B gliklazida Tidak lebih dari 2 bpj; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis.*

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Cemaran B Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *dimetil sulfoksida P* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 12 mL *dimetil sulfoksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL kedua, tambahkan 12 mL *dimetil sulfoksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Tambahkan 2,5 mL *dimetil sulfoksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Kocok selama 10 menit, simpan pada suhu 4° selama 30 menit dan saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons semua puncak yang sesuai dengan Cemaran B Gliklazida dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak yang sesuai dalam *Larutan baku.*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat anhidrat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 M LV* dan tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL asam perklorat 0,1 M
setara dengan 32,34 mg $C_{15}H_{21}N_3O_3S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GLIKLAZIDA
Gliclazide Tablet

Tablet Gliklazida mengandung gliklazida, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gliklazida BPFI. 1-(3-azabisiklo [3,3,0]okt-3-il)-3-o-tolilsulfonilurea BPFI.*

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 0,16 g gliklazida dengan 20 mL *diklorometan P*, sentrifus dan uapkan beningan sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gliklazida BPFI.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat pH 7,4*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan uji Pipet 10 mL alikot dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm. Encerkan sejumlah filtrat dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 12,5 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 62 mg *Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dalam 20 mL *metanol P* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan, masukkan dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah gliklazida, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan lebih kurang 226 dan 290 nm. Gunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Buat koreksi nilai serapan dengan cara mengurangi nilai serapan pada 226 nm dengan nilai serapan pada 290 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Buat larutan segera sebelum digunakan.]*

Fase gerak Buat campuran *trietilamin P-asam trifluoroasetat P-asetonitril P*-air (0,1:0,1:45:55), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Buat campuran *asetonitril P*-air (45:55).

Larutan uji 1 Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 800 mg gliklazida dengan 200 mL *asetonitril P* selama 1 jam dan saring. Encerkan 10,0 mL filtrat dengan campuran *asetonitril P*-air (1:2) hingga 50 mL.

Larutan uji 2 Encerkan 1,0 mL *Larutan uji 1* dengan *Pelarut* hingga 500 mL.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Gliklazida BPFI* dan 15 mg *1-(3-azabisiklo [3,3,0]okt-3-il)-3-o-tolilsulfonilurea BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dalam 25 mL *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 8 mg *1-(3-azabisiklo [3,3,0]okt-3-il)-3-o-tolilsulfonil urea BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dalam 25 mL *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 0,9 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antar puncak tidak kurang dari 1,8.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji 1, Larutan uji 2* dan *Larutan baku 2* ke dalam kromatograf. Untuk *Larutan uji 1* lanjutkan eluasi sampai dua kali waktu retensi puncak utama, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Respons setiap puncak yang sesuai dengan 1-(3-azabisiklo[3,3,0]okt-3-il)-3-o-tolilsulfonilurea dalam *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 2* (0,2%). Respons puncak lain selain puncak utama tidak lebih besar dari puncak utama *Larutan uji 2* (0,2%) dan jumlah semua respons puncak selain puncak utama tidak lebih besar dari dua kali respons puncak utama *Larutan uji 2* (0,4%). Abaikan puncak yang mempunyai respons puncak kurang dari 0,25 kali respons puncak yang sesuai dengan gliklazida dalam *Larutan uji 2* (0,05%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> *[Catatan Buat larutan segera sebelum digunakan.]*

Fase gerak, *Larutan baku 1* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 800 mg gliklazida, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Kocok selama 1 jam dan saring. Pipet 10 mL filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (2:3) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Gliklazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Larutkan dalam 10 mL *asetonitril P* dan encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (2:3) sampai tanda.

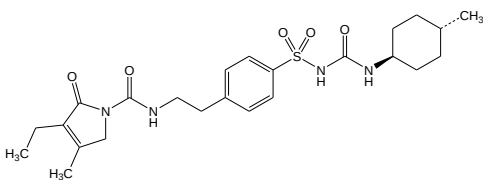
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg gliklazida, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$4000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Gliklazida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

GLIMEPIRIDA
Glimepiride



1-[[p-[2-(3-Etil-4-metil-2-okso-3-pirolin-1-karboksamido)etil]fenil]sulfonil]-3-(trans-4-metilsikloheksil)urea [93479-97-1]
$C_{24}H_{34}N_4O_5S$ BM 490,62

Glimepirida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam dimetilformamida; sukar larut dalam metanol; agak sukar larut dalam metilen klorida; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Glimepirida BPFI*, *Senyawa Sejenis A Glimepirida BPFI* [isomer cis-glimepirida], *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPFI* [glimepirida sulfonamida], *Senyawa Sejenis C Glimepirida BPFI* [glimepirida uretan], *Senyawa Sejenis D Glimepirida BPFI* [isomer 3-glimepirida].

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *GlimepiridaBPFI*.

Air <1031> *Metode Ic* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan dengan cara menimbang saksama 0,25 g zat, keringkan diatas penyaring molekuler (2 mm, porositas 0,4 nm), larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga 5,0 mL. Gunakan 1,0 mL larutan ini dan lakukan penetapan blangko menggunakan 1,0 mL pelarut.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Isomer-cis (Senyawa Sejenis A Glimepirida) Tidak lebih dari 0,8% Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Masukkan 100 mL *isopropil alkohol P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 1 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan *heksana P* sampai tanda, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Larutkan lebih kurang 1 mg *Senyawa Sejenis A Glimepirida BPFI* dalam 1 mL *metilen klorida P*. Tambahkan 3 mL *Fase gerak*, dan campur.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Glimepirida BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, dan larutkan dalam 5 mL *metilenklorida P*. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 50 µL *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, dan campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, dan larutkan dalam 5 mL *metilen klorida P*. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

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

tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 3 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L20* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. *[Catatan Penetapan dapat juga dilakukan dengan menggunakan kolom 4,6 mm x 15 cm, 4,6 mm x 25 cm, 4 mm x 12,5 cm, atau 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L20. Disarankan laju alir lebih kurang1,1 mL per menit untuk kolom 4,6 mm dan lebih kurang 0,8 mL permenit untuk kolom 4,0 mm]*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif glimepirida dan isomer-cis glimepirida berturut-turut adalah tidak lebih dari 1,0 dan 0,9; perbandingan "*signal to noise"* puncak isomer-cis glimepirida tidak kurang dari 15.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, dan ukur respons puncak isomer-cis glimepirida dan glimepirida. Hitung persentase isomer-cis glimepirida dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100\frac{r_{cis}}{\left(r_{cis}+r_G\right)}$$

r_{cis}dan$r_G$berturut-turut adalah respons puncak isomer-cis glimepirida dan glimepirida.

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis B Glimepirida	0,2	0,4
Senyawa Sejenis C Glimepirida	0,3	0,1
Senyawa Sejenis D Glimepirida	1,1	0,2
Cemaran tidak spesifik	-	0,1
Jumlah semua cemaran	-	0,5

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

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

Enceran larutan uji 1 Pipet 5 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL, dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung glimepirida lebih kurang 1 µg per mL.

Enceran larutan uji 2 Pipet 1 mL *Enceran larutan uji 1* ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji*, *Enceran larutan uji 1* dan *Enceran larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respon puncak glimepirida yang diperoleh dari *Enceran larutan uji 1* dan semua respons puncak lain kecuali puncak glimepirida dalam *Larutan uji*. Abaikan setiap puncak dengan respons kurang dari respons puncak glimepirida dalam *Enceran larutan uji 2*. Lanjutkan eluasi sampai 2,5 kali waktu retensi puncak glimepirida. Hitung persentase dari setiap senyawa sejenis dan setiap cemaran yang tidak diketahui dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar glimepirida dalam mg per mL *Enceranlarutan uji 1*; C_U adalah kadar glimepirida dalam mg per mL *Larutan uji*; $r_i$adalah respons puncak dari masing-masing puncak *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak glimepirida dari *Enceran larutan uji 1*.

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

Fase gerak Larutkan 0,5 g *natrium fosfat monobasaP* dalam 500 mL air. Atur pH hingga 2,1–2,7 dengan penambahan *asam fosfat P* dan tambahkan 500 mL *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glimepirida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung masing-masing 0,1 mg per mL *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPFI*, *Senyawa Sejenis C Glimepirida BPFI*, dan *Senyawa Sejenis D Glimepirida BPFI* dalam *Pengencer*. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *Larutan baku* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. *[Catatan Pertahankan Larutan uji pada suhu tidak lebih dari 12º, dan simpan tidak lebih dari 15 jam]*

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 4 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, dan identifikasi puncak glimepirida dan adanya puncak senyawa

sejenis yang sesuai seperti yang tertera pada *Tabel* . *Rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B glimepirida dan senyawa sejenis C glimepirida tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase glimepirida, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, dalam zat dengan rumus:

$$10000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{100}{100-L}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Glimepirida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mgzat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *L* adalah kadar air yang ditetapkan pada *Penetapan kadar air*; $r_U$dan $r_S$berturut-turut adalah respons puncak glimepirida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya dan simpan pada suhu tidak lebih dari 25º.

TABLET GLIMEPIRIDA
Glimepiride Tablet

Tablet Glimepirida mengandung glimepirida, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Glimepirida BPFI*, *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPFI* [glimepirida sulfonamida], *Senyawa Sejenis C Glimepirida BPFI* [glimepirida uretan].

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

Keseragaman sediaan <911>Memenuhi syarat.

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Senyawa Sejenis B Glimepirida	2,5
Masing-masing cemaran lain	0,5
Total cemaran (tidak termasuk senyawa sejenis B Glimepirida)	1,0
Jumlah semua cemaran	3,5

Lakukan penetapan dengan cara kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Simpan larutan yang mengandung Glimepirida tidak lebih dari 24 jam]*.

Fasa gerak dan *Pengencer* Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung 0,04 mg per mL *Glimepirida BPFI* dan masing-masing 0,02 mg per mL *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Glimepirida BPFI* dalam *Pengencer*. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan sensitivitas Pipet 5 mL *Larutan kesesuaian sistem* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet, masukkan sejumlah serbuk tablet ke dalam tabung sentrifuga 50 mL. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Sonikasi pada suhu tidak lebih dari 20° selama 5 sampai 10 menit, dengan sesekali digoyang, sentrifus dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur:* Resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B glimepirida dan senyawa sejenis C glimepirida tidak kurang dari 4 dan simpangan baku relatif puncak glimepirida pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%; waktu retensi relatif senyawa sejenis B glimepirida, senyawa sejenis C glimepirida dan glimepirida berturut-turut lebih kurang 0,2; 0,3; dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, hitung perbandingan "*signal-to-noise"*, S/N, untuk puncak senyawa sejenis B glimepirida dan senyawa sejenis C glimepirida dengan rumus:

$$\left(\frac{2H}{h}\right)$$

H adalah tinggi puncak dari senyawa sejenis, dan *h* adalah amplitudo dari rata-rata garis dasar *"noise"* yang terukur. S/N dari setiap puncak tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak. Lakukan kromatografi selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak glimepirida. Hitung persentase setiap cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$100\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons relatif, 1,3 untuk senyawa sejenis B glimepirida dan 1,0 untuk cemaran lain; $r_U$adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_S adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*. Abaikan setiap puncak yang kurang dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Simpan larutan yang mengandung Glimepirida tidak lebih dari 24 jam]*.

Fasa gerak Larutkan 0,5 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 500 mL air. Atur pH hingga 2,1-2,7 dengan penambahan *asam fosfat 10%*, tambahkan 500 mL *asetonitril P*.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (9:1).

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung 0,1 mg per mL *Glimepirida BPFI* dan masing-masing 0,02 mg per mL *Senyawa Sejenis B Glimepirida BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Glimepirida BPFI* dalam *Pengencer*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glimepirida BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 5 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai untuk memperoleh kadar 0,1 mg per mL, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Tambahkan air lebih kurang 10% volume labu. Kocok hingga semua tablet larut. Tambahkan *asetonitril P* lebih kurang 70% volume labu, dan goyangkan. Sonikasi pada suhu tidak lebih dari 20° selama 5 sampai 10 menit, dengan sesekali dikocok. Biarkan hingga suhu ruang, tambahkan *asetonitril P* sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 4 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur:* Resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B glimepirida dan senyawa sejenis C glimepirida tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak glimepirida tidak lebih dari 2,0; waktu retensi relatif senyawa sejenis B glimepirida, senyawa sejenis C glimepirida dan glimepirida berturut-turut lebih kurang 0,2; 0,3 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

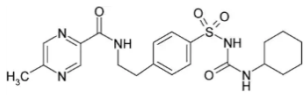
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama. Hitung persentase glimepirida, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Glimepirida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar glimepirida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah mg per tablet yang tertera pada etiket dan pengenceran yang dilakuan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak glimepirida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

GLIPIZIDA
Glipizide



1-Sikloheksil-3-[[p-[2-(5-metilpirazin karboksamido)etil]fenil]sulfonil]urea [29094-61-9]
$C_{21}H_{27}N_5O_4S$ BM 445,54

Glipizida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, sangat sukar larut dalam metilen klorida dan aseton, praktis tidak larut dalam etanol 96%. Larut dalam larutan alkali hidroksida encer.

Baku pembanding *GlipizidaBPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI;* [N-{2-[(4-aminosulfonil)-fenil]etil}-5-metil-pirazinkarboksamida] ($C_{14}H_{16}N_4O_3S$ BM 320,37), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Glipizida BPFI.*

C. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100^0 selama 3 jam.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,4%.

Logam berat<371>*Metode III*, tidak lebih dari 50 bpj.

Cemaran organik Tidak lebih dari 0,5% untuk masing-masing cemaran; dan tidak lebih dari 1,5% *total cemaran [Catatan Gunakan alat gelas berkadar aktinik rendah]*. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Larutan dapar Tambahkan 4,0 mL *n-butilamin P* pada 1000 mL air. Atur pH 3,0 ± 0,05 dengan *asam fosfat P*.

Pengencer Buat campuran air-*asetonitril P-metanol P* (3:1:1).

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar-asetonitril P-metanol P* (3:1:1) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaiaan seperti yang tertera pada *Kesesuaian sistem* pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Buat larutan *Glipizida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 0,1 mg per mL.

Larutan baku Buat *Larutan baku Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 0,1 mg per mL.Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 2,0 mL *Larutan baku persediaan*, encerkandengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung *Glipizida BPFI* lebih kurang 2 μg per mL dan *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* lebih kurang 2 μg per mL.

Larutan uji Timbang saksama 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 4 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 30^0. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi puncak glipizida lebih kurang 45 menit; waktu retensi relatif senyawa sejenis A glipizida lebih kurang 0,12 dan glipizida 1,0; waktu retensi relatif cemaran lain yang diketahui, metil-N-4-[2-(5-metilpirazin-2-karboksamido)etil]benzensulfonil karbamat, lebih kurang 0,18; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0% untuk setiap puncak.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35mL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A glipizida dalam zat uji dengan rumus:

$$6{,}25\left(\frac{C_A}{W}\right)\left(\frac{r_A}{r_{SA}}\right)$$

C_A adalah kadar *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* dalam μg per mL *Larutan baku; W* adalah glipizida dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_A dan r_{SA} berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A glipizida yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dalam glipizida dengan rumus:

$$6{,}25\left(\frac{C_G}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_{SG}}\right)$$

C_G adalah kadar *Glipizida BPFI* dalam μg per mL *Larutan baku;* r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran yang diperoleh dari *Larutan uji* dan r_{SG} adalah respons puncak dari glipizida yang diperoleh dari *Larutan baku. W* adalah glipizida dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*. Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar *[Catatan Gunakan alat gelas berkadar aktinik rendah]* Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 13,8 gram *natrium fosfat monobasa P* dalam air, encerkan dengan air hingga 1000 mL. Atur pH hingga 6,00 ± 0,05 dengan menambahkan natrium hidroksida 2,0 N.

Fase gerak Buat campuran *Dapar* dan *metanol P* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glipizida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dengan *metanol P* hingga kadar 0,1 mg per mL. Pipet 25 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 25 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm.Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, dalam zat uji, dengan rumus:

$$400C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Glipizida BPFI* dalam mg per mL dalam *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. Simpan pada suhu ruang.

TABLET GLIPIZIDA
Glipizide Tablet

Tablet Glipizida mengandung glipizida, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Glipizida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis AGlipizida BPFI* [N-{2-[(4-aminosulfonil)- fenil]etil}-5-metil-pirazinkarboksamida] ($C_{14}H_{16}N_4O_3S$ BM 320,70), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

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

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Fase gerak Campuran *toluena P-etil asetat P-asam format 98%* (5:3:2).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang sejumlah *Glipizida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg glipizida masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup kaca, tambahkan 10 mL *metanol P*, tutup dan kocok. Sentrifus campuran ini dan gunakan larutan bening sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Totolkan memanjang dengan panjang lebih kurang 7 cm secara terpisah masing-masing 100 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* Biarkan *Fase gerak* merambat sampai lebih kurang 2,5 cm dari atas lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 80° selama 30 menit. Dinginkan, semprot lempeng dengan *larutan natrium hipoklorit P* 0,5% dan biarkan kering di udara. Semprot dengan *etanol P*, keringkan di udara dan semprot dengan campuran larutan *kanji P* 1% dan larutan *kalium iodida P* 1% (1:1) yang dibuat segar: Harga R_F bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_F bercak utama *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL, *cairan usus buatanLP* (tanpa pankreatin).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ yang terlarut dengan mengukur filtrat larutan uji dibandingkan dengan larutan baku *Glipizida BPFI* yang telah diketahui kadarnya dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit, harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat, prosedur berikut ini digunakan jika diperlukan keseragaman kandungan. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak dan *Larutan baku* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Dapar* hingga setengah dari total volume labu tentukur, kocok dengan pengaduk mekanik selama 10 menit, hingga tablet hancur sempurna. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sonikasi selama 15 menit untuk memperoleh larutan dengan kadar glipizida lebih kurang 0,05 mg per mL. Saring melalui penyaring tahan pelarut.

Sistem kromatografi Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera

pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg glipizida ($C_{21}H_{27}N_5O_4S$) dalam zat uji, dengan rumus:

$$CV\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Glipizida BPFI* dalam mg per mL dalam *Larutan baku*, *V* adalah volume *Larutan uji* yang digunakan dalam mL; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak glipizida, *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Cemaran organik Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, dan *Fase gerak* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur dan larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Glipizida BPFI,* larutkan dalam *metanol P* dan tambahkan *Larutan baku persediaan* hingga diperoleh larutan dengan kadar *Glipizida BPFI* lebih kurang 100 µg per mL dan *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* lebih kurang 0,5 µg per mL. Pipet 25 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif glipizida 1,0 dan senyawa sejenis A glipizida lebih kurang dan 0,2; resolusi, *R,* antara senyawa sejenis A glipizida dan glipizida tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk senyawa sejenis A glipizida tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, N-{2-[(4-aminosulfonil)-fenil]etil}-5-metil-pirazinkarboksamida (Senyawa sejenis A glipizida) dalam zat uji, dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A glipizida *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar *[Catatan Gunakan alat gelas berkadar aktinik rendah]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak dan *Larutan baku* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg glipizida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 50 mL *metanol P* dan sonikasi selama 15 menit. Encerkan dengan dapar sampai tanda dan sonikasi kembali selama 15 menit. Saring dengan penyaring tahan pelarut.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam glipizida. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

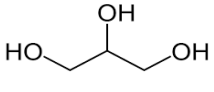
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah mg, Glipizida ($C_{21}H_{27}N_5O_4S$), dalam zat uji dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Glipizida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; $r_U$dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

GLISERIN
Glycerin



Gliserol [56-81-5]
$C_3H_8O_3$ BM 92,09

Gliserin mengandung, $C_3H_8O_3$, tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Cairan jernih seperti sirup, tidak berwarna; rasa manis; hanya boleh berbau khas lemah (tajam atau tidak enak). Higroskopik; larutan netral terhadap lakmus.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol; tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak, dan dalam minyak menguap.

Baku pembanding *Gliserin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Dietilen Glikol BPFI*; *Etilen Glikol BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah yang diukur sebagai lapisan tipis zat diantara dua lempeng *natrium klorida P* atau *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gliserin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Etilen glikol dan dietilen glikol*.

Etilen glikol dan dietilen glikol Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah masing-masing *Gliserin BPFI*; *Etilen Glikol BPFI*; *Dietilen Glikol BPFI* dan 2,2,2-trikloroetanol (baku internal), larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar berturut-turut adalah 2,0 mg per mL; 0,05 mg per mL; 0,05 mg per mL dan 0,01 mg per mL.

Larutan uji Buat larutan gliserin dan 2,2,2-trikloroetanol dalam *metanol P* hingga diperoleh kadar berturut-turut 50 mg per mL dan 0,10 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m dilapisi 3,0 µm fase diam *G43* dan diaktivasi dengan lapisan wol kaca. Gas pembawa adalah *helium P*, dengan perbandingan split 10 : 1 dan kecepatan aliran gas lebih kurang 4,5 mL per menit. Pertahankan suhu injektor pada 220° dan suhu detektor 250°. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu akhir	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
100	-	100	4
100	50	120	10
120	50	220	6

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk propilen glikol; 2,2,2-trikloroetanol; dietilen glikol dan gliserin berturut-turut adalah lebih kurang 0,3; 0,6; 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara dietilen glikol dan gliserin tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume *Larutan uji* (lebih kurang 1 µL) ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram: jika pada *Larutan uji* terdapat puncak dietilen glikol atau etilen glikol, perbandingan respons puncak dietilen glikol atau etilen glikol dengan baku internal terhadap gliserin dengan baku internal tidak lebih dari 0,10% untuk masing-masing dietilen glikol dan etilen glikol.

Bobot jenis <981> Tidak kurang dari 1,249.

Warna dan akromisitas <1291> Bandingkan warna zat dengan warna larutan yang dibuat dengan mengencerkan 0,40 mL *besi(III) klorida LK* dengan air hingga 50 mL dalam tabung pembanding warna dengan diameter sama dan amati dari atas terhadap latar belakang putih: tidak lebih gelap dari larutan pembanding.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan dengan menggunakan 50 g zat dan pembasah *asam sulfat P* 0,5 mL.

Klorida dan Sulfat <361> *Klorida*, tidak lebih dari 0,001%; lakukan penetapan mengunakan 7,0 g zat: tidak lebih keruh dari 0,10 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Klorida dan Sulfat <361> *Sulfat*, tidak lebih dari 0,002%; lakukan penetapan menggunakan 10,0 g zat: tidak lebih keruh dari 0,20 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 4,0 g dalam 2 mL *asam hidroklorida 0,1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0 %. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing sejumlah *Dietilen Glikol BPFI* dan *Gliserin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m dilapisi dengan 3,0 µm fase diam *G43* dan "*inlet liner*" dengan bentuk cangkir terbalik atau spiral. Gas pembawa adalah *helium P*, dengan perbandingan split 10 : 1 dan kecepatan linier lebih kurang 38 cm per detik. Pertahankan suhu

injektor pada 220° dan suhu detektor pada 250°. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu akhir	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
100	-	100	-
100	7,5	220	4

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dietilen glikol dan gliserin tidak kurang dari 7,0.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume *Larutan uji* (lebih kurang 0,5 µL) ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram. Hitung persentase masing-masing cemaran, kecuali puncak pelarut dan dietilen glikol dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_T adalah jumlah semua respons puncak dalam *Larutan uji.*

Senyawa terklorinasi Tidak lebih dari 30 bpj Cl; lakukan penetapan sebagai berikut: timbang saksama 5 g zat, masukkan ke dalam labu alas bulat kering 100 mL, tambahkan 15 mL *morfolin P*, refluks selama 3 jam. Bilas kondensor dengan 10 mL air, tampung air bilasan ke dalam labu, dan asamkan hati-hati dengan *asam nitrat P*. Masukkan larutan ke dalam tabung pembanding yang sesuai, tambahkan 0,50 mL *perak nitrat LP*, encerkan dengan air hingga 50,0 mL, campur; kekeruhan tidak lebih dari blangko yang ditambah 0,20 mL *asam hidroklorida 0,020 N* tanpa direfluks.

Asam lemak dan ester Campur 50 g zat dengan 50 mL *air bebas karbon dioksida P* dan 5,0 mL *natrium hidroksida 0,5 N LV*, didihkan campuran selama 5 menit, dinginkan. Tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi kelebihan basa dengan *asam hidroklorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti pada *Titrasi kembali* dalam *Titrimetri* <711>: diperlukan tidak lebih dari 1 mL *natrium hidroksida 0,5 N*.

Kadar air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Penetapan kadar

Larutan natrium periodat Larutkan 60 g *natrium metaperiodat P* dalam air yang mengandung 120 mL *asam sulfat 0,1 N* hingga volume 1000 mL. Untuk melarutkan periodat tidak boleh dipanaskan. Jika larutan tidak jernih, saring melalui kaca masir. Simpan larutan dalam wadah tidak tembus cahaya dan bersumbat kaca. Lakukan uji kesesuaian larutan sebagai berikut: pipet 10 mL ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan natrium periodat encer*). Timbang saksama lebih kurang 550 mg gliserin, larutkan dalam 50 mL air, tambahkan 50,0 mL *Larutan natrium periodat encer*. Sebagai blangko, pipet 50 mL *Larutan natrium periodat encer* ke dalam labu berisi 50 mL air. Biarkan larutan selama 30 menit, kemudian pada masing-masing larutan tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* dan 10 mL *kalium iodida LP*, kocok memutar. Biarkan selama 5 menit, tambahkan 100 mL air, dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, kocok terus menerus dan tambahkan 3 mL *kanji LP* menjelang titik akhir. Perbandingan volume *natrium tiosulfat 0,1 N LV* yang diperlukan untuk campuran gliserin-periodat dan yang diperlukan untuk blangko antara 0,750 dan 0,765.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 600 mL, encerkan dengan 50 mL air, tambahkan *biru bromotimol LP*, dan asamkan dengan *asam sulfat 0,2 N* sampai terjadi warna hijau atau kuning kehijauan. Netralkan dengan *natrium hidroksida 0,05 N* hingga titik akhir berwarna biru tanpa warna hijau. Buat blangko 50 mL air dan netralkan dengan cara yang sama. Pipet 50 mL *Larutan natrium periodat* ke dalam masing-masing gelas piala, campur dengan menggoyangkan hati-hati, tutup dengan kaca arloji, dan biarkan selama 30 menit pada suhu ruang (tidak lebih dari 35°) di tempat gelap atau cahaya redup. Tambahkan 10 mL campuran *etilen glikol P* dan air dengan volume sama, biarkan selama 20 menit. Encerkan masing-masing larutan dengan air hingga lebih kurang 300 mL, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga pH 8,1 ± 0,1 untuk larutan uji dan pH 6,5 ± 0,1 untuk blangko, gunakan pH meter.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 9,210 mg $C_3H_8O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

LARUTAN ORAL GLISERIN
Glycerin Oral Solution

Larutan Oral Gliserin mengandung gliserin, $C_3H_8O_3$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gliserin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan beberapa tetes larutan ke dalam tabung reaksi, tambahkan lebih kurang 500 mg *kalium bisulfat P*, panaskan: terbentuk uap menyengat akrolein.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,5.

Penetapan kadar

Larutan kalium periodat Larutkan 3 g *kalium periodat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dengan 500 mL air hangat, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan sampai tanda.

Prosedur Pipet sejumlah volume larutan oral setara dengan 3 g gliserin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 3 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, tambahkan 100 mL *Larutan kalium periodat*, goyang, diamkan selama 10 menit, tambahkan 4 g *natrium bikarbonat P* dan 2 g *kalium iodida P*. Titrasi segera dengan *kalium arsenit 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL larutan *kanji LP* saat mendekati titik akhir titrasi. Lakukan penetapan blangko menggunakan air sebagai pengganti larutan oral.

Tiap mL kalium arsenit 0,1 N
setara dengan 2,303 mg $C_3H_8O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TETES MATA GLISERIN
Glycerin Ophthalmic Solution

Tetes Mata Gliserin adalah larutan steril gliserin anhidrat mengandung gliserin, $C_3H_8O_3$, tidak kurang dari 98,5%. Dapat mengandung satu atau lebih zat antimikroba yang sesuai. *[Catatan Pada waktu penyiapan larutan tetes mata, gunakan gliserin yang mengandung kadar air rendah, sehingga memenuhi syarat batas kadar Air. Pastikan bahwa gliserin yang digunakan mempunyai bobot jenis tidak kurang dari 1,2607 setara dengan kadar gliserin 99,5%.]*
[Catatan Jangan gunakan sediaan jika terbentuk hablur, keruh, atau terjadi perubahan warna, atau mengandung endapan.]

Baku pembanding *Gliserin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah yang diukur sebagai lapisan tipis zat diantara dua lempeng *natrium klorida P* atau *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gliserin BPFI.*

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan secara potensiometri dengan menambahkan 5 mL *Injeksi natrium klorida* ke dalam 5 mL larutan tetes mata.

Penetapan kadar

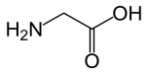
Larutan kalium periodat Larutkan 3 g *kalium periodat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dengan 500 mL air hangat, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan sampai tanda.

Prosedur Pipet sejumlah volume tetes mata setara dengan 3 g gliserin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 3 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, tambahkan 100,0 mL larutan *kalium periodat P*. Goyang, diamkan sampai suhu ruang selama 10 menit. Tambahkan 4 g *natrium bikarbonat P* dan 2 g *kalium iodida P*. Titrasi segera dengan *kalium arsenit 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL larutan *kanji LP* saat mendekati titik akhir titrasi. Lakukan penetapan blangko menggunakan air sebagai pengganti tetes mata.

Tiap mL kalium arsenit 0,1 N
setara dengan 2,303 mg $C_3H_8O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca atau plastik tertutup rapat, mengandung tidak lebih dari 15 mL, terlindung cahaya. Wadah atau karton disegel untuk menjamin sterilitas pada pemakaian pertama.

GLISIN
Glycine



Glisin [56-40-6]
$C_2H_5NO_2$ BM 75,07

Glisin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_2H_5NO_2$,dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau; rasa agak manis. Larutan bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Glisin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Glisin BPFI.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,007%; larutan 1,0 g zat dalam air menunjukkan tidak lebih keruh dari 0,10 mL *asam klorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,0065%; larutan 3,0 g zat dalam air menunjukkan tidak lebih keruh dari 0,20 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa terhidrolisis Didihkan 10 mL larutan (1 dalam 10) selama 1 menit, diamkan selama 2 jam: larutan jernih dan mengalir seperti 10 mL larutan yang tidak dididihkan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dalam 100 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga berwarna hijau. Lakukan penetapan blangko.

1mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 7,507 mg $C_2H_5NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

GOM AKASIA
Gom Arab
Gum Acacia

Gom Akasia adalah eksudat, yang mengeras di udara seperti gom, yang mengalir secara alami atau dengan penorehan batang dan cabang tanaman *Acacia senegal* L. Willdenow (Familia *Leguminosae*) dan spesies lain acacia yang berasal dari Afrika.

Pemerian Tidak berbau.

Kelarutan Larut hampir sempurna dalam 2 bagian bobot air, tetapi sangat lambat, meninggalkan sisa bagian tanaman dalam jumlah yang sangat sedikit; praktis tidak larut dalam etanol dan dalam eter.

Makroskopik Butiran, bentuk bulat seperti ginjal atau bulat telur, penampang 1 sampai 3 cm, warna putih kekuningan, kuning atau coklat muda, kadang-kadang berwarna merah muda, rapuh, buram sering kali dengan permukaan yang retak, mudah pecah menjadi fragmen bersudut tidak beraturan dengan patahan melengkung, berwarna agak putih atau agak kekuningan; seperti kaca dan tembus cahaya. Di dalam pusat butiran yang tidak pecah sering terdapat rongga kecil.

Mikroskopik Serbuk berupa potongan mengkilat tidak beraturan, tidak berwarna terlihat sedikit pati atau jaringan tanaman; tidak terlihat adanya lapisan membran.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan menggunakan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *aseton P-n-butanol P-natrium fosfat monobasa P* 1,6% (50:40:10)

Penjerap Kieselgur G dalam larutan *natrium fosfat monobasa P* 1,6%.

Larutan baku Larutan mengandung masing-masing 10 mg *D-galaktosa P, D-glukosa P, L-arabinosa P, L-ramnosa P* dalam 1 mL air, encerkan dengan *metanol P* hingga 10 mL.

Larutan uji Refluks 1 g serbuk dalam 25 mL *asam sulfat P* 4% di dalam tangas air selama 90 menit, netralkan 10 mL larutan ini dengan 2 g *barium karbonat P*, kocok selama lebih kurang 90 menit, saring encerkan 1 mL filtrat dengan 9 mL *metanol P* dan sentrifus.

Prosedur Totolkan secara terpisah sejumlah volume (10 µL) sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat 10 cm. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara hangat selama beberapa menit, masukkan kembali ke dalam *Bejana kromatograf* yang sama dan biarkan merambat 15 cm. Angkat lempeng dan keringkan dalam oven pada suhu 110° selama 10 menit dan semprot dengan *asam aminohipurat LP*. Kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku* berupa empat bercak terpisah jelas menunjukkan D-galaktosa (coklat kekuningan), D-glukosa (coklat kekuningan), L-ramnosa (kuning) dengan deretan harga $R_F$menaik. Kromatogram yang diperoleh dari Larutan uji berupa tiga bercak sesuai dengan D-galaktosa, L-arabinosa dan L-ramnosa. Tidak boleh ada bercak yang sesuai dengan D-glukosa dan bercak lain yang tampak, terutama pada bagian atas.

B. Larutkan 1 g serbuk dalam 2 mL air, tambahkan 2 mL *etanol P*, kocok, terbentuk musilago putih yang menjadi cairan encer pada penambahan 10 mL air.

C. Pada 5 mL larutan tambahkan10 mL *etanol P*. Cairan berkabut yang diperoleh, membentuk endapan putih pada penambahan 0,5 mL *asam asetat 5 N*. Saring, tambahkan pada filtrat jernih beberapa mL larutan *amonium oksalat P* 4%: filtrat berkabut.

D. Larutkan 250 mg serbuk dalam 5 mL air sambil dikocok, tambahkan 0,5 mL larutan *hidrogen peroksida P* 3% dan 0,5 mL *tingtur guaiakum LP*. Kocok, biarkan beberapa menit: terjadi warna biru tua atau beberapa menit.

E. Larutan 0,01% dengan penambahan *timbal(II) subasetat LP:* memberikan endapan dalam beberapa menit.

F. Larutan 10% memutar bidang polarisasi ke kiri.

Agar dan gom sterkulia Pada sejumlah kecil serbuk, tambahkan larutan segar *merah rutenium LP*, tidak terbentuk kabut pada pengocokan.

Agar dan tragakan

A. Pada 2 mL larutan 10%, tambahkan 8 mL air dan 0,2 mL *timbal(II) asetat LP*: tidak terbentuk kabut pada pengocokan

B. Pada 100 mg serbuk tambahkan 1 mL *iodum 0,01 M*: tidak terjadi warna merah tua atau hijau zaitun.

Pati dan dekstrin Didihkan 10 mL larutan 10%, dinginkan, tambahkan 0,1 mL *iodum 0,05 M*: tidak terjadi warna biru atau coklat kemerahan.

Sakarosa dan fruktosa Pada 1 mL larutan 10%, tambahkan 4 mL air, 100 mg *resorsinol P* dan 2 mL *asam klorida P*, panaskan di atas tangas air: tidak terjadi warna kuning atau merah muda.

Tanin Pada 10 mL larutan 10%, tambahkan 0,1 mL larutan *besi(III) klorida P* 10,5%: terbentuk endapan seperti gelatin, endapan dan larutan tidak berwarna biru tua.

Zat tak larut Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Pada 5 g serbuk tambahkan 100 mL air dan 14 mL *asam klorida 2 N*, didihkan perlahan-lahan selama 15 menit, sambil sering dikocok. Saring selagi panas dengan penyaring kaca masir, *bilas* sisa dengan air panas dan keringkan pada suhu 100° sampai 105° hingga bobot tetap.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 15,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° sampai 105° menggunakan 1 g serbuk zat.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Batas mikroba<51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli;* lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SERBUK GOM AKASIA
Serbuk Gom Arab
Acacia Gum Powder

Serbuk Gom Akasia adalah gom akasia dalam bentuk serbuk.

Pemerian Serbuk; putih atau putih kekuningan; tidak berbau.

Kelarutan Larut hampir sempurna dalam air, tetapi sangat lambat, meninggalkan sisa bagian tanaman, dalam jumlah sangat sedikit dan memberikan cairan seperti musilago, tidak berwarna atau kekuningan, kental, lengket, transparan, bersifat asam lemah terhadap lakmus biru; praktis tidak larut dalam etanol dan eter.

Identifikasi Agar dan gom sterkulisa, Agar dan tragakan, Pati dan dekstrin, Sakarosa dan fruktosa, Tanin, Zat tidak larut, Susut pengeringan dan Sisa pemijaran. Memenuhi syarat seperti tertera pada *Gom Akasia.*

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli;* lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

GONADOTROPIN KORIONIK
Chorionic Gonadotropin

Gonadotropin Korionik adalah hormon polipeptida stimulan gonad yang diperoleh dari urin wanita hamil. Potensi tidak kurang dari 1500 unit *Gonadotropin Korionik FI* per mg, tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari potensi yang tertera pada etiket.

Pemerian Serbuk amorf; putih atau praktis putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Gonadotropin Korionik Manusia BPFI;* simpan dalam lemari pendingin dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Gunakan ampul baku pembanding yang baru untuk setiap penetapan kadar, buang bagian yang tidak digunakan. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*; Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,03 unit *Endotoksin FI* per unit *Gonadotropin Korionik FI.*

Toksisitas akut Suntikkan secara intravena 0,5 mL larutan uji yang mengandung 2000 unit *Gonadotropin Korionik FI* per mL pada tiap 5 ekor mencit sehat dengan bobot tubuh antara 18 dan 22 g. Amati hewan selama 48 jam setelah penyuntikan, jika pada akhir 48 jam semua hewan hidup dan tidak lebih dari satu hewan menunjukkan gejala reaksi toksik: memenuhi syarat. Jika lebih dari satu hewan menunjukkan gejala toksik atau jika tidak lebih dari dua hewan mati, ulangi pengujian menggunakan 10 hewan tambahan yang sama: jika pada uji ulang semua hewan hidup selama 48 jam dan tidak menunjukkan gejala reaksi toksik: memenuhi syarat.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Aktivitas estrogenik Suntikkan secara subkutan 0,25 mL larutan uji yang mengandung setara 1000 unit *Gonadotropin Korionik FI* per mL dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% pada pagi hari dan sore hari

selama dua hari berturut-turut, pada masing-masing dari 5 ekor tikus betina yang indung telur telah dihilangkan 2 minggu sebelumnya. Pada tiap tiga hari berikutnya, lakukan apusan vagina dari setiap hewan. Jika unsur-unsur sel dalam apusan vagina terutama terdiri dari leukosit dan beberapa sel epitel berinti, tetapi tanpa sel epitel yang mengeras: memenuhi syarat.

Penetapan potensi

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gonadotropin Korionik BPFI*, larutkan dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% yang dibuat segar mengandung 1 mg per mL serum albumin sapi dan atur pH antara 6,9 dan 8,0 dengan *natrium hidroksida LP*, hingga kadar 10 unit *Gonadotropin Korionik FI* per mL. Dengan menggunakan pelarut yang sama buat tiga enceran dari larutan ini masing-masing mengandung *Gonadotropin Korionik BPFI* secara geometrik seperti 1:1,2:1,44 atau 1:2:4, sehingga aktivitas per mL terletak dalam rentang 0,1 sampai 1,0 unit.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, menggunakan zat uji, sehingga diperoleh tiga *Larutan uji* yang sesuai.

Hewan uji Tikus betina, sehat, umur 20 hingga 23 hari, perbedaan bobot tubuh yang teringan dan yang terberat tidak lebih dari 30%. Hewan dipelihara dalam kondisi suhu penyinaran dan diet yang seragam, beri tanda dan kelompokkan secara acak dalam jumlah sama, tidak kurang dari 10 ekor. Tentukan untuk masing-masing tiga *Larutan baku* dan tiga *Larutan uji*.

Prosedur Suntikkan secara subkutan pada bagian punggung 0,20 mL *Larutan baku* dan *Larutan uji* yang telah disiapkan, pada waktu hampir bersamaan setiap tiga hari berturut-turut. Pada sore hari kelima, bunuh hewan, potong uterus setiap hewan dengan cara memotong leher rahim, mengupas jaringan di sekitarnya dan memotong pertemuan utero-tubal. Segera tekan, keluarkan cairan uterin pada kertas absorben basah dan timbang uterus dengan timbangan yang sesuai, bobot uterus mendekati 0,2 mg.

Perhitungan Tabulasi hasil penimbangan uterin pada masing-masing tikus, tandai dengan simbol *Y* untuk tiap-tiap dosis kelompok tikus. Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Kortikotropin* mulai dari "Jika data dari satu atau lebih". Hitung log jarak keyakinan *L* seperti tertera pada *Interval keyakinan untuk penetapan individual* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Jika batas keyakinan lebih dari 0,1938, pada P= 0,95, sampai batas keyakinan 80% dan 125% dari perhitungan potensi, ulangi penetapan hingga kombinasi data dari dua penetapan atau lebih, seperti tertera pada *Kombinasi dari penetapan yang berdiri sendiri* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>: memenuhi batas tersebut.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dalam kaca Tipe I dan di dalam lemari pendingin.

GONADOTROPIN KORIONIK UNTUK INJEKSI
Chorionic Gonadotropin for Injection

Injeksi Gonadotropin Korionik adalah campuran kering gonadotropin korionik dengan pengencer dan dapar yang sesuai, steril. Potensi tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari potensi yang tertera pada etiket dalam unit *Gonadotropin Korionik FI*. Dapat mengandung zat antimikroba.

Pemerian Padatan amorf berbentuk khas hasil dari beku kering; putih atau hampir putih.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *Larutan terkonstitusi* dalam *Injeksi.*

Baku pembanding *Gonadotropin Korionik BPFI*; simpan dalam lemari pendingin dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Gunakan ampul baru untuk tiap kelompok penetapan kadar dan musnahkan bagian yang tidak digunakan. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*; Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,03 unit Endotoksin FI per unit *Gonadotropin Korionik FI*.

pH <1071> pH larutan untuk uji *Aktivitas estrogenik* antara 6,0 dan 8,0.

Aktivitas estrogenik Jika dikonstitusi seperti yang tertera pada etiket, memenuhi uji *Aktivitas estrogenik* dalam *Gonadotropin Korionik.*

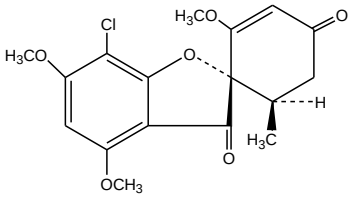
Syarat lain Memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>, *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Injeksi.*

Keseragaman sediaan <911> Buka 10 wadah dan timbang saksama masing-masing wadah dan isinya, beri identitas masing-masing wadah. Pindahkan isi wadah dan bilas dengan air, keringkan pada suhu 105° sampai bobot tetap dan timbang kembali. Hitung bobot bersih masing-masing wadah dan isinya dengan mengurangi bobot awal dengan bobot wadah kosong setelah pengeringan. Hitung bobot isi rata-rata dan simpangan baku relatif seperti tertera pada *Keseragaman sediaan* <911>. Memenuhi syarat jika bobot isi masing-masing wadah tidak berbeda lebih dari 5,0% dari bobot rata-rata dan simpangan baku relatif sepuluh wadah tidak lebih dari 3,0%. Jika tidak memenuhi, lakukan uji terhadap 20 wadah tambahan. Memenuhi syarat jika tidak lebih dari satu wadah dari 30 wadah, berbeda lebih dari 7,5% dari bobot rata-rata 30 isi wadah dan simpangan baku relatif bobot isi 30 wadah tidak lebih dari 3,3%.

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Gonadotropin Korionik*, menggunakan *Larutan uji* yang dibuat dengan mengencerkan sejumlah larutan untuk uji *Aktivitas estrogenik* secara bertahap dan kuantitatif dengan larutan *natrium klorida P* 0,9%.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi.*

GRISEOFULVIN
Griseofulvin



7-Kloro-2',4,6-trimetoksi-6' ß-metilspiro[benzofuran-2(3H),1'-[2]sikloheksena]-3,4'-dion [126-07-8]
$C_{17}H_{17}ClO_6$ BM 352,77

Griseofulvin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg $C_{17}H_{17}ClO_6$ per mg.

Baku pembanding *Griseofulvin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku; *Griseofulvin Luas Permukaan Spesifik BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam tempat dingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Griseofulvin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, keduanya relatif terhadap baku internal seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 217° dan 224°.

Rotasi jenis <1081> Antara +348° dan +364°, lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per mL dalam *dimetilformamida P*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 25 bpj.

Luas permukaan spesifik Antara 1,3 dan 1,7 m^2 per g. Tentukan ukuran partikel nyata dalam µm dengan metode permeasi udara, menggunakan alat yang sesuai. Timbang 1,819 g ± 0,001 g zat, masukkan ke dalam tabung kompresi dari alat. Mampatkan dengan tekanan sedang hingga diperoleh porositas yang sama. Alirkan udara mampat kering melalui tabung dan ukur tekanan udara dengan manometer air. Baca porositas dan hitung ukuran partikel nyata dari persamaan alat. Ulangi pembacaan porositas, berturut-turut pada derajat kemampatan lebih tinggi hingga diperoleh ukuran partikel nyata minimum. Hitung luas permukaan spesifik yang diamati dalam m^2 per g dengan rumus:

$$\frac{6}{1{,}455MF}$$

M adalah ukuran partikel nyata minimum; *F* adalah faktor yang diperoleh dari tabel berikut, jika perlu gunakan interpolasi, untuk koreksi ukuran partikel nyata terhadap ukuran partikel yang sebenarnya pada pembacaan porositas tersebut.

Pembacaan Porositas	F
0,80	1,3771
0,76	1,4142
0,72	1,4573
0,68	1,5082
0,64	1,5690
0,60	1,6432
0,56	1,7353
0,52	1,8528
0,48	2,0076
0,44	2,2203
0,40	2,5298

Tentukan secara bersamaan luas permukaan spesifik yang diamati dari *Griseofulvin Luas Permukaan Spesifik BPFI* yang dilakukan dengan cara yang sama. Hitung luas permukaan spesifik griseofulvin dengan rumus:

$$O_U\left(\frac{A_S}{O_S}\right)$$

O_U adalah luas permukaan spesifik yang diamati dari zat uji; A_S adalah luas permukaan spesifik yang telah ditetapkan dari *Griseofulvin LuasPermukaan Spesifik BPFI*; O_S adalah luas permukaan spesifik yang diamati dari *Griseofulvin Luas Permukaan Spesifik BPFI.*

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

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P*-*tetrahidrofuran P* (60:35:5), saring, awaudarakan selama 5 menit sebelum digunakan dan aduk terus menerus selama penggunaan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan sejumlah *3-fenilfenol* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Griseofulvin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 4,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kadar lebih kurang 0,125 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 62 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 4,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Resolusi, R, antara griseofulvin dan 3-fenilfenol tidak kurang dari 3,5 % dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif griseofulvin terhadap 3-fenilfenol lebih kurang 0,8. Hitung jumlah dalam µg griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$500\left(\frac{CP}{W_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Griseofulvin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi griseofulvin dalam µg per mg *Griseofulvin BPFI*; W_U adalah jumlah zat yang digunakan dalam mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak griseofulvin terhadap 3-fenilfenol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GRISEOFULVIN
Griseofulvin Tablets

Tablet Griseofulvin mengandung griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Griseofulvin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

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

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 1000 mL air yang mengandung 40 mg per mL *natrium lauril sulfat P*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 90 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{17}H_{17}ClO_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan campuran *metanol P*-air (4:1) dan serapan larutan baku *Griseofulvin BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 291 nm.

Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{17}H_{17}ClO_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2 Jika memenuhi uji ini pada etiket cantumkan memenuhi *Disolusi Uji 2*.

Media disolusi: 1000 mL *natrium lauril sulfat P* 4 %.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{17}H_{17}ClO_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang telah disaring menggunakan penyaring yang sesuai, jika perlu diencerkan dengan campuran *metanol P*-air (4:1) dan serapan larutan baku *Griseofulvin BPFI* dengan kadar 10 µg per mL dalam campuran *metanol P* – air (4:1), pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 291 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{17}H_{17}ClO_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus :

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{Cs}{L}\right)\times D\times V\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan alikot dan *Larutan baku; Cs* adalah kadar *Griseofulvin BPFI* dalam µg per mL larutan baku; V adalah volume *Media disolusi*, 1000 mL; *D* adalah faktor

pengenceran alikot dan *L* adalah kadar griseofulvin seperti yang tertera pada etiket dalam mg per tablet.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur keseragaman kandungan*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Griseofulvin BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan *metanol P* yang diukur saksama hingga kadar griseofulvin tidak lebih dari 1 mg per mL, kocok secara mekanik selama 1 jam atau lebih lama, untuk mendispersikan zat uji secara sempurna dan sonikasi selama 1 menit. Sentrifus sebagian dari larutan ini, encerkan secara kuantitatif sejumlah volume beningan hingga kadar griseofulvin lebih kurang 10 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 292 nm, menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung persentase griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Griseofulvin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar griseofulvin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan *P* adalah potensi *Griseofulvin BPFI* dalam µg per mL.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-tetrahidrofuran P* - air (7:1:12), saring, awaudarakan selama 5 menit sebelum digunakan dan aduk terus menerus selama digunakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Griseofulvin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet, tambahkan *metanol P*, kocok selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring dengan penyaring yang sesuai. Kadar larutan ini lebih kurang 1,25 mg per mL.

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan ini lebih kurang 0,125 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung persentase griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket dalam tablet dengan rumus:

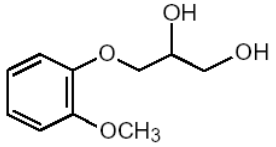
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times P\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak griseofulvin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Griseofulvin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar griseofulvin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan *P* adalah potensi griseofulvin dalam µg per mL *Griseofulvin BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket cantumkan mengandung griseofulvin ukuran mikro. Jika uji disolusi lebih dari 1, maka pada etiket harus dicantumkan uji disolusi yang digunakan.

GUAIFENESIN
Gliseril Guaiakolat
Guaifenesin



3-(o-Metoksifenoksi)-1,2-propandiol [93-14-1]
$C_{10}H_{14}O_4$ BM 198,22

Guaifenesin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{14}O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai agak kelabu; bau khas lemah; rasa pahit.

Kelarutan Larut dalam air; etanol, kloroform dan propilen glikol; agak sukar larut dalam gliserin.

Baku pembanding *Guaifenesin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada tekanan tidak kurang dari 10 mmHg dan suhu 60° sampai bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Guaiakol BPFI;* Tidak boleh dikeringkan; setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Guaifenesin BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 40 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Guaifenesin BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada tekanan tidak kurang dari 10 mmHg dan suhu 60° hingga bobot tetap.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 25 bpj.

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Larutkan 20 mg zat dalam 10 mL *Larutan B.*

Enceran larutan uji Masukan 1,0 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda. Larutan ini mengandung 0,02 mg per mL guaifenesin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 mL). *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam guaifenesin yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{1}{F}\right)100$$

r_i adalah respons masing-masing puncak selain dari puncak utama guaifenesin pada *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak utama pada kromatogram *Enceran Larutan uji*; *F* adalah faktor respons puncak seperti yang tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Isomer-β Guaifenesin	0,9	1,0	1,5
Guaifenesin	1,0	-	-
Guaiakol	1,4	1,6	0,03
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,5
Total cemaran	-	-	1,0

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

Larutan A Buat campuran air-*asam asetat glasial P* (990:10).

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan berbagai campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Buat larutan *Guaifenesin BPFI* dalam *Larutan B* hingga kadarnya lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Larutan B* hingga tiap mL mengandung *Guaifenesin BPFI* 0,5 mg dan *Guaiakol BPFI* 0,02 mg.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm dan berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
32	50	50
35	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif isomer β guaifenesin, guaifenesin dan guaiakol berturut-turut lebih kurang 0,9; 1,0 dan 1,3 dan resolusi, *R*, antara puncak guaifenesin dan puncak guaiakol tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam

kromatogram, ukur respons puncak. Hitung *persentase* guaifenesin, $C_{10}H_{14}O_4$, dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Guaifenesin BPFI* dalam mg per mL *Larutan Baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan Uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Untuk nilai ini tambahkan persentase isomer β guaifenesin yang diperoleh dari uji *Cemaran organik*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET GUAIFENESIN
Guaifenesin Tablet

Tablet Guaifenesin mengandung guaifenesin, $C_{10}H_{14}O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Guaifenesin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada tekanan tidak lebih dari 10 mmHg, pada suhu 60° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A.Gerus halus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg guaifenesin dengan 10 mL *kloroform P*, saring. Uapkan 1 mL filtrat pada kaca arloji. Campur residu dengan 1 tetes *formaldehida P* dan beberapa tetes *asam sulfat P*: terjadi warna merah ceri tua hingga ungu.

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

Disolusi <1231>

Prosedur gabungan sampel

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{14}O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot dan serapan larutan baku *Guaifenesin BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 274 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{10}H_{14}O_4$,dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P-asam asetat glasial P* (60:40:1,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam benzoat Timbang saksama sejumlah *asam benzoat P*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah guaifenesin, larutkan dalam air dengan pengocokan hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. Pipet 2 mL larutan dan 5 mL *Larutan asam benzoat* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 40 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan ini mengandung guaifenesin lebih kurang 40 µg per mL dan asam benzoat lebih kurang 100 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Guaifenesin BPFI*, larutkan dalam air dengan pengocokan hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 45 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet.Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg guaifenesin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 60 mL air, kocok selama lebih kurang 15 menit. Encerkan dengan air sampai tanda, jika perlu saring untuk mendapatkan larutan yang jernih. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 45 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak guaifenesin dan asam benzoat tidak kurang dari 3,0; waktu retensi relatif guaifenesin dan asam benzoat berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%.

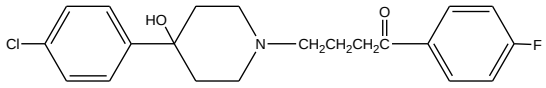
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg guaifenesin, $C_{10}H_{14}O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$5C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Guaifenesin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

HALOPERIDOL
Haloperidol



4-[4-(p-Klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4'-fluorobutirofenon [52-86-8]
$C_{21}H_{23}ClFNO_2$ BM 375,86

Haloperidol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk amorf atau serbuk hablur halus; putih hingga agak kekuningan. Larutan jenuh bereaksi netral terhadap lakmus.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Haloperidol BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Haloperidol BPFI [4,4'-Bis [4(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]butirofenon BPFI];* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Haloperidol BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 50.000) dalam campuran larutan *asam klorida P* (1 dalam 100)-*isopropil alkohol P* (1:9), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Haloperidol BPFI:* daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 149° dan 155°; lakukan penetapan terhadap zat kering dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa sejenis A Haloperidol Tidak lebih dari 1,0%.

Pelarut Buat campuran *asam klorida P* (1 dalam 100) dan *isopropil alkohol P* (10:90).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Haloperidol BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur, larutkan dalam *Pelarut*, hingga kadar berturut-turut lebih kurang 800 dan 8 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 335 nm, terhadap blangko *isopropil alkohol P* yang mengandung 10 mL larutan *asam klorida encer P* (1 dalam 100) per 100 mL larutan. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari serapan *Larutan baku.*

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, larutkan dalam 25 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 3 tetes *p-naftolbenzein LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,05 N LV*. Lakukan titrasi blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,05 N
setara dengan 18,79 mg $C_{21}H_{23}ClFNO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI HALOPERIDOL
Haloperidol Injection

Injeksi Haloperidol adalah larutan steril Haloperidol dalam air untuk injeksi, yang dibuat dengan bantuan asam laktat. Dapat mengandung bahan pengawet yang sesuai. Mengandung Haloperidol, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Haloperidol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi *Larutan uji* dan *Larutan baku* yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar,* menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 245±2 nm.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 71,4 Unit Endotoksin FI per mg haloperidol.

pH <1071> Antara 3,0 dan 3,8.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan larutan *asam klorida P* (1 dalam 20) hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg haloperidol, masukkan ke dalam corong pisah dan tambahkan 20 mL larutan *asam klorida P* (1 dalam 20). Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 mL *eter P*. *Bilas* kumpulan ekstrak empat kali, tiap kali dengan 5 mL larutan *asam klorida P* (1 dalam 20). Buang fase eter, tambahkan *bilasan* asam pada fase air.Saring fase air melalui segumpal kapas ke dalam labu tentukur 50-mL.Tambahkan larutan *asam klorida P* (1 dalam 20) sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm dengan menggunakan campuran larutan *asam klorida P* (1 dalam 20)- *metanol P* (1:10) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg haloperidol, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$0{,}5\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Haloperidol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan *Dalam wadah dosis tunggal atau ganda*, sebaiknya dari kaca tipe I, terlindung cahaya.

LARUTAN ORAL HALOPERIDOL
Haloperidol Oral Solution

Larutan Oral Haloperidol adalah larutan haloperidol dalam air, dibuat dengan penambahan asam laktat. Mengandung haloperidol, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Haloperidol BPFI;* Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

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

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. *Untuk kemasan larutan oral dalam wadah dosis ganda*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Untuk kemasan larutan oral dalam wadah dosis tunggal.*

pH <1071> Antara 2,75 dan 3,75.

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

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar 6,8 g per L, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (55:45). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Jika perlu sonikasi untuk melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume zat, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL berdasarkan bobot yang tertera pada etiket dan saring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 247 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 2,5 kali waktu retensi haloperidol dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase haloperidol, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, dalam larutan oral dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Haloperidol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

TABLET HALOPERIDOL
Haloperidol Tablet

Tablet Haloperidol mengandung Haloperidol, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Haloperidol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan LP* (tanpa enzim).

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Lakukan penetapan $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-dapar kalium fosfat monobasa 0,05 M* (60:40). Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan alikot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ yang terlarut dengan membandingkan dengan larutan baku *Haloperidol BPFI* yang telah diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur keseragaman kandungan* Lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan uji Masukkan 1 tablet yang telah digerus halus ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* hangat, kocok selama 15 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL, saring, buang 20 mL filtrat pertama.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm, menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg haloperidol, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, dalam tablet dengan rumus:

$$C\left(\frac{T}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Haloperidol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *T* adalah jumlah haloperidol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar haloperidol dalam µg per mL *Larutan uji* seperti yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-dapar kalium fosfat monobasa 0,05 M* (60:40). Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Haloperidol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg haloperidol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 60 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 10 menit dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 1 jam. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring, buang 20 mL filtrat pertama.

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

dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

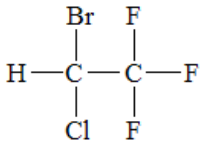
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg haloperidol, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Haloperidol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

HALOTAN
Halothane



(±)-2-Bromo-2-kloro-1,1,1-trifluoroetana [151-67-7]

$C_2HBrClF_3$ BM 197,38

Halotan mengandung timol sebagai stabilisator tidak kurang dari 0,008% dan tidak lebih dari 0,012%.

Pemerian Cairan berat; tidak berwarna; mudah bergerak; tidak mudah terbakar; bau khas seperti kloroform; rasa manis dan seperti terbakar.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; bercampur dengan etanol, kloroform, eter dan minyak lemak.

Baku pembanding *Halotan BPFI*; tidak boleh dikeringkan, sangat mudah menguap. Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah larutan (1 dalam 25) dalam *karbon disulfida P* menggunakan sel 0,1-mm, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Halotan BPFI.*

Bobot jenis <981> Antara 1,872 dan 1,877; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Jarak destilasi <1011>*Metode II* Tidak kurang dari 95% terdestilasi antara 49° dan 51° dalam rentang 1° dan tidak kurang dari 100% terdestilasi pada suhu antara 49° dan 51°. Jika perlu lakukan koreksi dengan faktor koreksi 0,040° per mm.

Indeks bias <1001> Antara 1,369 dan 1,371; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Keasaman atau kebasaan Kocok 20 mL zat dengan 20 mL *air bebas karbon dioksida P* selama 3 menit, biarkan lapisan memisah: lapisan air memerlukan tidak lebih dari 0,1 mL *natrium hidroksida 0,010 N* atau tidak lebih dari 0,6 mL *asam klorida 0,010 N* untuk menetralkan, sebagai indikator gunakan *ungu bromokresol LP*.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 0,03%.

Residu tidak mudah menguap Lakukan penetapan sebagai berikut: Uapkan 50 mL zat dalam cawan yang telah ditara di atas tangas uap hingga kering dan keringkan residu pada suhu 105° selama 2 jam: residu tidak lebih dari 1 mg.

Klorida dan bromida Kocok 25 mL zat dengan 25 mL air selama 5 menit, biarkan cairan memisah sempurna. Pada 10 mL lapisan air tambahkan 1 tetes *asam nitrat P* dan 5 tetes *perak nitrat LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Timol

Larutan baku timol Timbang saksama sejumlah timol, larutkan dalam *natrium hidroksida 0,25 N* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Dapar Gunakan *dapar borat alkali pH 8,0.*

Larutan klorimida Larutkan 100 mg *2,6-dibromokinon klorimida P* dalam 25 mL *etanol mutlak P*. Larutan harus dibuat segar.

Kurva baku timol Pipet masing-masing 1; 3 dan 5 mL *Larutan baku timol* ke dalam 3 labu tentukur 100-mL, tambahkan *natrium hidroksida 0,25 N* hingga 5,0 mL. Buat larutan blangko dalam labu tentukur100-mL ke-4 yang berisi 5,0 mL *natrium hidroksida 0,25 N.* Pada masing-masing labu tambahkan 1 mL *Larutan klorimida.* Diamkan tepat 15 menit, tambahkan 3 mL *natrium hidroksida 0,25 N* dan encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 590 nm terhadap blangko dan buat kurva baku.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 2 mL zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi 5 mL *natrium hidroksida 0,25 N,* goyang perlahan-lahan. Uapkan dengan dialiri gas *nitrogen P*, tambahkan 10 mL *Dapar* dan 1 mL *Larutan*

klorimida. Goyang perlahan-lahan, diamkan tepat selama 15 menit, tambahkan 3 mL *natrium hidroksida 0,25 N* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan bandingkan dengan *Kurva baku timol*, hitung persentase timol dalam halotan yang digunakan.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

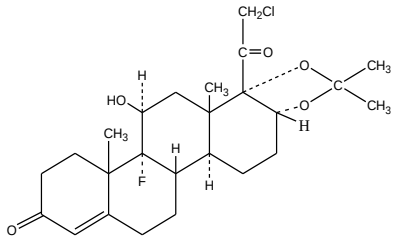
Larutan baku Tambahkan 1,0 µL 1,1,2-trikloro-1,2,2-trifluoroetana ke dalam 20,0 mL zat.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 2 mm x 3m, berisi bahan pengisi 20% fase diam *G24* pada partikel penyangga *S1AB*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom berturut-turut pada suhu 200°, 200° dan 60°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 15 mL per menit. Waktu retensi 1,1,2-trikloro-1,2,2-trifluoroetana dan halotan berturut-turut lebih kurang 5 dan 13 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan zat ke dalam kromatograf gas, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Jumlah semua respons puncak (kecuali puncak halotan) tidak lebih dari respons puncak 1,1,2-trikloro-1,2,2-trifluoroetana dari *Larutan baku*: cemaran tidak lebih dari 50 bpj.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe NP dan hindarkan dari panas berlebih. Diberikan hanya dalam wadah asli.

HALSINONIDA
Halcinonide



21-Kloro-9-fluoro-11β,16α,17-trihidroksipregna-4-ena-3,20-dionsiklik 16,17-asetal dengan aseton
[3093-35-4]
$C_{24}H_{32}ClFO_5$ BM 454,96

Halsinonida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{32}ClFO_5$.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau agak putih; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan heksana; larut dalam aseton dan kloroform; sukar larut dalam etanol dan eter.

Baku pembanding *Halsinonida BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Halsinonida BPFI.*

Rotasi jenis <1081> Antara +150° dan +160°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *kloroform P* yang mengandung 20 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran organik Tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etil asetat P* (5:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dalam 5,0 mL campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Prosedur Bagi luas lempeng kromatografi menjadi tiga bagian yang sama, bagian ketiga untuk blangko. Totolkan 100 µL *Larutan uji* pada bagian pertama dan kedua, setelah penotolan keringkan masing-masing dengan aliran udara hangat. Gunakan *Bejana kromatograf* untuk eluasi sinambung, lakukan kromatografi selama lebih kurang 2 jam. Angkat lempeng dari bejana, keringkan dalam oven suhu 90° selama 15 menit, amati pita kromatogram di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Tandai pita utama dan pita lain. Secara kuantitatif pindahkan lapisan silika yang mengandung pita, termasuk bagian blangko yang sesuai dan masukkan masing-masing ke dalam tabung sentrifuga 50 mL bersumbat kaca, kumpulkan pita cemaran jika diperoleh lebih dari satu cemaran. Tambahkan 30,0 mL *etanol mutlak P* ke dalam tabung yang berisi pita utama dan blangko; serta tambahkan 10,0 mL *etanol mutlak P* ke dalam tabung yang berisi kumpulan cemaran. Tutup tabung dan kocok hati-hati dengan pengocok bolak-balik selama lebih kurang 60 menit. Sentrifus, encerkan cairan pita utama dan blangko dengan volume sama *etanol*

mutlak P. Tetapkan serapan beningan dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm menggunakan *etanol mutlak P* sebagai blangko. Hitung persentase cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{A_i}{A_i + 6A_U}\right)$$

A_i adalah serapan cairan kumpulan pita cemaran terkoreksi terhadap blangko yang sesuai dan A_u adalah serapan pita utama terkoreksi terhadap blangko yang sesuai.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Halsinonida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 15 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

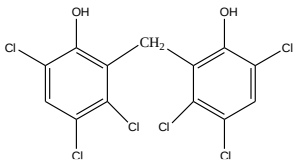
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg halsinonida, $C_{24}H_{32}ClFO_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Halsinonida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

HEKSAKLOROFEN
Hexachlorophene



2,2'-Metilenbis[3,4,6-triklorofenol] [70-30-4]

$C_{13}H_6Cl_6O_2$ BM 406,90

Heksaklorofen mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{13}H_6Cl_6O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga coklat muda; tidak berbau atau agak berbau fenol.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, etanol dan eter; larut dalam kloroform dan larutan encer alkali hidroksida tertentu.

Baku pembanding *Heksaklorofen BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk dan kering.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Heksaklorofen BPFI*.

B. Ke dalam larutan lebih kurang 5 mg dalam 5 mL *etanol P*, tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: segera terjadi warna ungu yang tidak stabil.

Jarak lebur <1021> *Metode II* Antara 161° dan 167°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1%.

***2,3,7,8*-Tetraklorodibenzo-p-dioksin** Tidak lebih dari 0,001 bpj. *[Perhatian Karena 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin sangat beracun, perhatikan semua peringatan yang diperlukan jika menggunakan prosedur ini.]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin* larutkan dalam campuran *n-heksana P-metilen klorida P* (9:1) hingga kadar lebih kurang 0,01 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 g zat, larutkan dalam 50 mL *metanol P*, masukkan ke dalam corong pisah 1 Liter, tambahkan 25 mL *metanol P*, 25 mL *litium hidroksida 2,5 N* dan 225 mL air, ekstraksi 2 kali, tiap kali dengan 200 mL *n-heksana P* yang baru disuling. Keringkan kumpulan ekstrak n-heksan, saring melalui *natrium sulfat anhidrat P* dan uapkan hingga volume lebih kurang 15 mL pada penguap berputar pada suhu tangas tidak lebih dari 40°. Masukkan secara bertahap larutan ini ke dalam tabung sentrifuga 12 mL, secara bertahap dan tiap kali dipekatkan perlahan-lahan hingga 1 mL dengan dialiri gas *nitrogen P* dalam tangas air hangat. Bilas labu dengan 15 mL *n-heksana P* dan uapkan dengan cara yang sama. *Bilas* dinding tabung sentrifuga dengan 10 mL *n-heksana P*, uapkan lagi hingga 1,0 mL. Dinginkan dan masukkan ke dalam kolom mikro yang dibuat sebagai berikut: Tempatkan segumpalan kecil wol kaca pada pipet berukuran 5

mm x 15 mm, tambahkan sedikit pasir dan 1,0 g *alumina basa P*, ketuk beberapa kali: untuk memampatkan alumina dan panaskan dalam oven hampa udara pada suhu 110° selama 3 jam. Simpan dalam hampa udara. Eluasi kolom dengan 10 mL campuran *n-heksan P-metilen klorida P* (9:1), gunakan sebagian campuran untuk membilas tabung. Kumpulkan eluat dalam tabung sentrifuga 12 mL berskala dan pekatkan perlahan-lahan hingga 1,0 mL dengan dialiri gas *nitrogen P* dalam tangas air hangat.

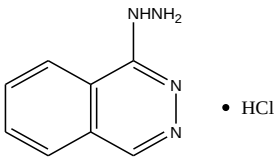
Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931> dan *Spektrofotometri Massa* <1201>. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,0 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf gas yang dihubungkan dengan spektrograf massa yang dilengkapi dengan detektor ion ganda. Kromatograf gas dilengkapi dengan kolom kaca 2 mm x 1 m yang berisi bahan pengisi *G1* pada partikel penyangga *S1*. Pertahankan suhu kolom dan injektor masing-masing berturut-turut pada 250° dan 300°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 40 mL per menit. Jumlah tinggi puncak pada harga massa 320, 322 dan 324 dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku.*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, larutkan dalam 25 mL *etanol P* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 40,69 mg $C_{13}H_6Cl_6O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

HIDRALAZIN HIDROKLORIDA
Hydralazine Hydrochloride



1-Hidrazinoftalazin monohidroklorida [304-20-1]
$C_8H_8N_4.HCl$ BM 196,64

Hidralazin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_8N_4.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga hampir putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 275º disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam air; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Hidralazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 110° selama 15 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat di tempat kering.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidralazin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Hidralazin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada gelombang serapan maksimum lebih kurang 260 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutan (1 dalam 4000) menunjukkan reaksi klorida cara *A, B* dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,2; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 110º selama 15 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Zat tak larut dalam air Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 2,0 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, tambahkan 100 mL air, kocok dengan pengocok mekanik selama lebih kurang 30 menit, saring melalui penyarig kaca masir yang telah ditara, *bilas* sisa tak larut yang tertinggal dalam penyaring 3 kali, tiap kali dengan 10 mL air, keringkan pada suhu 105º selama 3 jam, dinginkan dan timbang.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Batas hidrazin Tidak lebih dari 0,001%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Larutan benzaldehida Masukkan 1,0 mL *benzaldehida P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (9:1) sampai tanda.

Larutan asetonitril Masukkan 300 mL air ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Dapar fosfat Larutkan 5,82 g*natrium fosfat dibasa P* dan 3,81 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 7,0 ±0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat 1 N*.

Fase gerak Masukkan 300 mg *dinatrium edetat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dalam 300 mL air dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 65 mg *Hidralazin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, kadar lebih kurang 0,65 mg per mL. Encerkan larutan ini secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,325 µg per mL.Pipet 1 mL larutan ke dalam tabung reaksi 10 mL. Tambahkan 4,0 mL *Larutan benzaldehida*, kocok secara mekanik selama 20 menit. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 5-mL, encerkan dengan *Larutan asetonitril* sampai tanda.

Larutan uji [Catatan Kondisi kolom ekstraksi spesifik untuk prosedur ini. Cuci kolom 2 kali tiap kali dengan 2,0 mL heksana P, dan keringkan dengan bantuan pompa vakum selama 2 menit. Setelah pengeringan, segera cuci kolom 2 kali tiap kali dengan 2,0 mL metanol P, kemudian 2 kali tiap kali dengan 2,0 mL air, selanjutnya 2 kali tiap kali dengan 2,0 mL Dapar fosfat pH 7,0].Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam tabung reaksi 10 mL, dan larutkan dengan 1,0 mL air. Tambahkan 4,0 mL *Larutan benzaldehida*, dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam kolom ekstraksi fase padat yang dibuat segar mengandung penukar kation kuat asam benzen sulfonat, dengan perbandingan massa sorben terhadap volume kolom 500 mg per 3 mL atau setara, dan eluasi ke dalam labu tentukur 5-mL. *Bilas* kolom dua kali,tiap kali dengan 1,5 mL *Larutan asetonitril*, kumpulkan eluat, encerkan dengan *Larutan asetonitril* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 310 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif turunan hidralazin dan turunan hidrazin berturut-turut adalah lebih kurang1,0 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase hidrazin dalam zat, dengan rumus:

$$\left(\frac{32{,}05}{104{,}97}\right)\left(\frac{0{,}1C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

32,05 dan *104,97* adalah bobot molekul hidrazin dan hidrazin dihidroklorida; *C* adalah kadarhidrazin dihidroklorida dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot hidralazin hidroklorida dalam mg *L*arutan uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak hidrazin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Cemaran organik Total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Larutan resolusi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan lebih kurang 30 mL *asam asetat 0,1 N*, sonikasi hingga larut. Dinginkan dan encerkan dengan *asam asetat 0,1 N* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif ftalazin dan hidralazin hidroklorida berturut-turut adalah lebih kurang 0,65 dan 1,0; dan resolusi, *R*, antara puncak ftalazin dan puncak hidralazin tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing puncak, selain puncak hidralazin, dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_t}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan $r_t$adalah jumlah semua respons puncak.

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

Fase gerak Larutkan 1,44 g *natrium dodesil sulfat P* dan 0,75 g *tetrabutilamonium bromida P* dalam 770 mL air, dan tambahkan 230 mL *asetonitril P*. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam sulfat 0,1 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

*Larutan baku*Timbang saksama sejumlah *Hidralazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam asetat 0,1 N hingga* kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam asetat 0,1 N*sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang sejumlah *Hidralazin Hidroklorida BPFI* dan ftalazin, larutkan dalam *asam asetat 0,1 N* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,25 mg per mL dan 0,05 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *asam asetat 0,1 N* sampai tanda, kadar hidralazin hidroklorida dan ftalazin berturut-turut lebih kurang 25 µg per mL dan 5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Larutkan dan encerkan dengan *asam asetat 0,1 N* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam asetat 0,1 N* sampai tanda dan saring, buang 10 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ftalazin dan hidralazin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,65 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak ftalazin dan puncak hidralazin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, hidralazin hidroklorida, $C_8H_8N_4.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2{,}5C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Hidralazin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U *dan* r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15°dan 30°.

LARUTAN TOPIKAL HIDROGEN PEROKSIDA
Hydrogene Peroxide Solution Topical

Hidrogen peroksida [7722-84-1]
H_2O_2 BM 34,01

Larutan Topikal Hidogen Peroksida mengandung tidak kurang dari 2,5 g dan tidak lebih dari 3,5 g H_2O_2 per 100 mL; dan mengandung tidak lebih dari 0,05% pengawet yang sesuai.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, atau berbau seperti ozon. Bereaksi asam terhadap lakmus, berasa asam dan berbuih di dalam mulut. Cepat terurai jika bercampur dengan oksidator atau reduktor. Segera terurai pada pemanasan cepat. Terurai oleh cahaya. Bobot jenis 1,01.

Identifikasi Kocok 1 mL dengan 10 mL air yang mengandung 1 tetes *asam sulfat 2 N* dan tambahkan 2 mL *eter P*, kemudian tambahkan setetes *kalium bikromat LP*: terjadi warna biru dalam lapisan air, bila dikocok dan didiamkan, warna biru akan masuk ke dalam lapisan eter.

Keasaman Ke dalam 25 mL larutan uji, tambahkan *fenolftalein LP*, dan titrasi dengan *natrium hidroklorida 0,10 N* hingga netral: diperlukan tidak lebih dari 2,5 mL.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,15%; lakukan penetapan sebagai berikut: Uapkan 20 mL larutan uji yang telah dikocok, di atas tangas uap hingga kering, dan keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam .

Residu tidak menguap Tidak lebih dari 30 mg per 20 mL larutan. Kocok larutan, pipet 20 mL ke dalam cawan penguap yang telah diketahui bobotnya, uapkan di atas tangas uap, dan keringkan residu pada 105° selama 1 jam.

Barium Ke dalam 10 mL larutan uji tambahkan 2 tetes *asam sulfat 2 N*: tidak terbentuk kekeruhan atau endapan dalam 10 menit.

Logam berat <371>*Metode I* Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Encerkan 4 mL larutan uji yang dikocok dengan 20 mL air, tambahkan 2 mL *amonium hidroksida 6 N*, didihkan perlahan hingga volume lebih kurang 5 mL. Encerkan dengan air hingga 25 mL.

Batas pengawet Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan sebagai berikut: Ekstraksi 100 mL larutan yang telah dikocok baik di dalam corong pisah tiga kali, berturut-turut dengan 50 mL, 25 mL, dan 25 mL campuran *klorofrom P-eter P* (3:2). Uapkan kumpulan ekstrak dalam cawan kaca yang telah ditara pada suhu ruang hingga kering, dan keringkan di atas *silika gel P* selama 2 jam.

Penetapan kadar Pipet 2 mL ke dalam labu yang sesuai berisi 20 mL air. Tambahkan 20 mL *asam sulfat 2 N*, titrasi dengan *kalium permanganat 0,1 N LV*.

Tiap mL kalium permanganat 0,1 N
setara dengan 1,701 mg H_2O_2

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam ruang dengan suhu terkendali.

HIDROGEN PEROKSIDA PEKAT
Hydrogen Peroxide Concentrate

Hidrogen peroksida[7722-84-1]
H_2O_2 BM 34,01

Hidrogen Peroksida pekat mengandung tidak kurang dari 29,0% dan tidak lebih dari 32,0% H_2O_2. Mengandung tidak lebih dari 0,05% pengawet yang sesuai.*[Perhatian Hidrogen peroksida adalah oksidan kuat.]*

Pemerian Cairan jernih tidak berwarna; bereaksi asam terhadap lakmus. Terurai secara perlahan dan dipengaruhi cahaya.

Keasaman Encerkan 25 g zat dengan air hingga 250 mL. Pipet 25 mL larutan ke dalam labu Erlenmeyer tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV* hingga netral: diperlukan tidak lebih dari 2,5 mL.

Klorida <361> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,5 g dalam air hingga 25 mL dan bandingkan kekeruhan dengan 0,10 mL *asam klorida 0,020 N*.

Syarat lain Memenuhi syarat Uji *Identifikasi* dan uji untuk *Residu tidak menguap*, *Logam berat*, dan *Batas pengawet* (gunakan 90 mL zat) seperti yang tertera pada *Larutan Topikal Hidrogen Peroksida*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 mL dalam labu tentukur 100-mL yang telah ditara, encerkan dengan air sampai tanda. Pada 20,0 mL larutan ini tambahkan 20 mL *asam sulfat 2 N*, titrasi dengan *kalium permanganat 0,1 N LV*.

Tiap mL kalium permanganat 0,1 N
setara dengan 1,701 mg H_2O_2

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah berisi tidak penuh dilengkapi dengan lubang udara kecil dan simpan di tempat sejuk.

Penandaan Pada etiket dicantumkan nama dan jumlah bahan pengawet yang ditambahkan. Cantumkan "Tidak diperkenankan untuk penggunaan langsung kepada manusia atau hewan".

HIDROKUINON
Hydroquinone



Hidrokuinon [123-31-9]
$C_6H_6O_2$ BM 110,11

Hidrokuinon mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak dari 100,5% $C_6H_6O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Berbentuk jarum halus, putih; mudah menjadi gelap jika terpapar cahaya dan udara.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter.

Baku pembanding *Hidrokuinon BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidrokuinon BPFI*.

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL larutan dalam *metanol P* yang mengandung 1 mg per mL zat uji dan *Hidrokuinon BPFI*; pada lempeng kromatografi campuran silika gel p setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang sebelumnya telah dijenuhkan dengan fase gerak *metanol P-kloroform P* (50:50) dan biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap dan panaskan di atas lempeng pemanas atau diamkan di bawah lampu hingga timbul bercak: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan uji sesuai dengan yang diperoleh dari larutan *Hidrokuinon BPFI*.

C. Spektrum serapan larutan (1 dalam 40.000) dalam *metanol P* menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 293 ± 2 nm.

Jarak lebur <1021> Antara 172° dan 174°.

Air<1031>*Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam campuran 100 mL air dan 10 mL *asam sulfat 0,1 N*, tambahkan 3 tetes

difenilamin LP dan titrasi dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV* hingga warna merah lembayung. Lakukan penetapan blangko dan lakukan koreksi jika perlu.

Tiap mL serium(IV) sulfat 0,1 N setara dengan5,506 mg $C_6H_6O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

KRIM HIDROKUINON
Hydroquinone Cream

Krim Hidrokuinon mengandung Hidrokuinon tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 106,0%, $C_6H_6O_2$ dari yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidrokuinon BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan penetapan kadar air dengan cara titrimetri sebelum digunakan untuk pengujian kuantitatif.

Identifikasi Larutkan sejumlah krim setara dengan 50 mg hidrokuinon dalam campuran volume sama *metanol P* dan *kloroform P* hingga 50 mL. 5 µL bagian larutan tersebut memberikan respons pada *uji identifikasi B* pada hidrokuinon.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokuinon BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim hidrokuinon setara dengan lebih kurang 20 mg hidrokuinon ke dalam gelas piala 100 mL. Gerus krim dengan 50 mL *metanol P*, saring dan masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL. Ulangi langkah penggerusan dan penyaringan di atas dan encerkan sampai tanda. Pipet 25 mL larutan ini dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

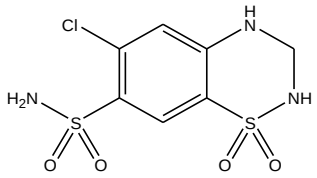
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 293 nm. Hitung jumlah dalam mg hidrokuinon, $C_6H_6O_2$, tiap g krim dengan rumus:

$$2000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Hidrokuinon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot krim dalam gram; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

HIDROKLOROTIAZIDA
Hydrochlorothiazide



6-Kloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dioksida[58-93-5]
$C_7H_8ClN_3O_4S_2$ BM 297,74

Hidroklorotiazida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam natrium hidroksida, n-butilamina dan dimetilformamida; agak sukar larut dalam metanol; sukar larut dalam air; tidak larut dalam eter, kloroform dan asam mineral encer.

Baku pembanding *Hidroklorotiazida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan.*4-Amino-6-kloro-1,3 benzendisulfonamida BPFI*, lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Klorotiazida BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada tempat dingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menggunakan campuran hidroklorotiazida-kalium bromida yang telah dipanaskan pada suhu 105° selama 2 jam, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidroklorotiazida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidroklorotiazida BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,035%; lakukan penetapan dengan mengocok 500 mg zat dalam 40 mL air selama 5 menit dan saring: filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari yang ditunjukkan oleh 0,25 mL *asam klorida 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Cemaran organik Senyawa sejenis A benzotiadiazin tidak lebih dari 1,0%; cemaran lain tidak lebih dari 0,5%; jumlah semua cemaran (selain senyawa sejenis A benzotiadiazin) tidak lebih dari 0,9%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan uji dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan batas kuantitasi Timbang saksama sejumlah *Hidroklorotiazida BPFI*, larutkan dalam *Pengencer*, jika perlu lakukan sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,16 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin dan klorotiazida tidak kurang dari 2,0 dan resolusi, *R*, antara puncak klorotiazida dan hidroklorotiazida tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin, klorotiazida dan hidroklorotiazida tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang yang ditetapkan dari puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin dan klorotiazida tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi dengan tiga kali penyuntikan terhadap *Larutan batas kuantitasi* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 25%. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A benzotiadiazin, klorotiazida, hidroklorotiazida, 5-klorohidroklorotiazida dan dimer hidroklorotiazida [6-kloro-N-[6-kloro-7-sulfamoil-2,3-dihidro-4H-1,2,4-benzotiadiazin-4-il 1,1-dioksida)metil]3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamida 1,1-dioksida]* berturut-turut lebih kurang 0,5; 0,8; 1,0; 2,1 dan 2,6].

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_{iC}}{r_{SC}}\right)$$

r_{iC} adalah perbandingan respons puncak masing-masing cemaran terhadap faktor respons dan r_{sC} adalah jumlah perbandingan semua respons puncak terhadap semua faktor respons, faktor respons senyawa sejenis A benzotiadiazin, klorotiazida dan semua puncak lain berturut-turut adalah 0,54; 0,63 dan 1,0.

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

Larutan natrium fosfat Timbang saksama 2,76 g *natrium fosfat monobasa* , masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan lebih kurang 990 mL air. Atur pH hingga 2,7 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Buat campuran *Larutan natrium fosfat-asetonitril P* (7:3).

Larutan A Buat campuran *asetonitril P-metanol P* (3:1), awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asam format anhidrat P* dalam air (5 dalam 1000), awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian system* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Hidroklorotiazida BPFI, Klorotiazida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Benzotiadiazin BPFI*, larutkan dengan P*engencer*, jika perlu lakukan sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,32; 3,2 dan 3,2 µg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidroklorotiazida BPFI*, larutkan dengan *Pengencer*, jika perlu lakukan sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 32 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 70 mL *Pengencer*, jika perlu sonikasi selama 10 menit untuk melarutkan. Diamkan hingga suhu ruang. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom 35°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (Menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	3	97	Kesetimbangan
0-5	3	97	Isokratik
5-14	3→36	97→64	Gradien Linier
14-18	36→3	64→97	Gradien Linier
18-20	3	97	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Pengencer* untuk mengetahui adanya puncak yang disebabkan oleh sistem. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian system* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedu*r: waktu retensi relatif senyawa sejenis A benzotiadiazin, klortiazida dan hidroklortiazida berturut-turut lebih kurang 0,5; 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin dan puncak klorotiazida tidak kurang dari 2,0; resolusi, *R*, antara puncak klorotiazid dan puncak hidroklorotiazida tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak *Senyawa sejenis A benzotiadiazin*, klorotiazida dan hidroklorotiazida tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg hidroklorotiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Hidroklorotiazida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET HIDROKLOROTIAZIDA
Hydrochlorothiazide Tablet

Tablet Hidroklorotiazida mengandung hidroklorotiazida, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidroklorotiazida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan.*4-Amino-6-kloro-1,3-benzendisulfonamida BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg hidroklorotiazida ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan lebih kurang 20 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 125), kocok kuat-kuat selama 15 menit. Encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda, campur dan saring, buang beberapa mL filtrat pertama. Masukkan 5 mL filtrat ke dalam corong pisah 125 mL dan tambahkan 5 mL larutan *asam klorida P* (1 dalam 10). Ekstraksi dengan 50 mL *eter P*, saring ekstrak eter melalui kertas saring lipat kecil yang kering dan uapkan hingga kering. Tambahkan 5 mL *etanol P* dan uapkan kembali hingga kering; spektrum serapan inframerah residu yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidroklorotiazida BPFI* yang sebelumnya telah dilarutkan dalam *etanol P*, kemudian diuapkan hingga kering.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Hidroklorotiazida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 60% (Q) $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku [Catatan Volume asetonitril P yang digunakan untuk melarutkan baku pembanding tidak boleh lebih dari 10% volume akhir]. Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Benzotiadiazin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,5 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg senyawa sejenis A benzotiadiazin dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}2C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Benzotiadiazin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Fase gerak Buat campuran *natrium fosfat monobasa P 0,1 M-asetonitril P (*9:1), atur pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem [Catatan Volume asetonitril P tidak lebih dari 10% dari volume akhir larutan dapat digunakan untuk melarutkan Baku Pembanding.] Timbang sejumlah *Hidroklorotiazid BPFI* dan klorotiazid, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,15 mg per mL.

Larutan baku [Catatan Volume asetonitril P tidak lebih dari 10% dari volume akhir larutan, dapat digunakan untuk melarutkan baku pembanding.] Timbang saksama sejumlah *Hidroklorotiazida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 30 mg hidroklorotiazida, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan lebih kurang 20 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 5 menit dan tambahkan lebih kurang 20 mL *asetonitril P*. Sonikasi selama 5 menit, tambahkan lebih kurang 50 mL *Fase gerak*, kocok secara mekanik selama 10 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring, buang 10 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian system* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klorotiazida dan hidroklorotiazida berturut-turut adalah 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak klorotiazida dan puncak hidroklorotiazida tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

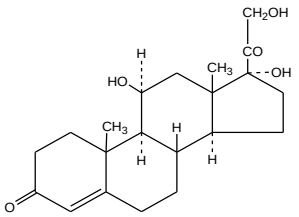
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg hidroklorotiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$200C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Hidroklorotiazida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

HIDROKORTISON
Hydrocortisone



(11β)-11,17,21-trihidroksipregna-4-ena-3,20-dion
[50-23-7]
$C_{21}H_{30}O_5$ BM 362,46

Hidrokortison mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{30}O_5$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai praktis putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 215° disertai penguraian.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan eter; agak sukar larut dalam aseton dan etanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Hidrokortison BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidrokorotison BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidrokorotison BPFI.* Serapan masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm: berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Rotasi jenis <1081> Antara +150° dan +156°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Dari 100 mg zat: dapat diabaikan.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *butil klorida P-tetrahidrofuran P -metanol P- asam asetat glasial P*-air (890:56:28:24:0,4), sonikasi. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *butil klorida P-tetrahidrofuran P -metanol P- asam asetat glasial P* (81,5:10:8:0,5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 40µg per mL. Sonikasi lebih kurang 5 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sonikasi lebih kurang 5 menit.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5µL) *Larutan baku*, *Pengencer* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Hidrokortison BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot hidrokortison dalam mg; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak utama dari *Larutan baku*.

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

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P*–*metanol P* (50:25:25), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air (1:1).

Larutan baku internal Buat larutan *propil paraben P* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1mg per mL.

Larutan baku Pipet 2 mL *Larutan baku persediaan* dan 2 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 2 mL larutan dan 2 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk propilparaben dan hidrokortison berturut-turut lebih kurang 1,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara hidrokortison dan propilparaben tidak kurang dari 9,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg hidrokortison, $C_{21}H_{30}O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1250\,C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Hidrokortison BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak hidrokortison terhadap propilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu 25°, masih dibolehkan antara 15° dan 30°.

SALEP HIDROKORTISON
Hydrocortisone Ointment

Salep Hidrokortison adalah Hidrokortison dalam basis salep yang sesuai, mengandung Hidrokortison, $C_{21}H_{30}O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidrokortison BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang sejumlah salep setara dengan lebih kurang 5 mg hidrokortison, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 10 mL *metanol P* dan panaskan di atas tangas uap selama 5 menit sambil sering dikocok. Dinginkan agar basis salep menjadi padat dan saring. Gunakan filtrat sebagai larutan uji, lakukan identifikasi seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Batas mikroba <51> Memenuhi syarat, tidak terdapat *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa.*

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Krim Hidrokortison*, kecuali kata krim diganti salep dan penggunaan *etanol P* diganti *metanol P*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET HIDROKORTISON
Hydrocortisone tablets

Tablet Hidrokortison mengandung Hidrokortison, $C_{21}H_{30}O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidrokortison BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Prednison BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg hidrokortison, digesti dengan 15 mL *heksan P* selama 15 menit. Enap tuangkan, ekstraksi residu dengan 10 mL *heksan P*, buang heksan. Kemudian ekstraksi dengan 10 mL *eter bebas peroksida P*, buang eter bebas peroksida. Digesti residu terakhir dengan 25 mL *etanol mutlak P* selama 15 menit, dengan sesekali dikocok. Saring dan uapkan etanol di atas tangas uap sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidrokortison BPFI.*

Disolusi <1231>
Media disolusi: 900 mL air
Alat tipe 2: 50 rpm
Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{30}O_5$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Hidrokortison BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{21}H_{30}O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku, Sistem kromatografi, Kesesuaian sistem, dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Masukan 1 tablet dalam wadah yang sesuai, tambahkan 0,3 mL air langsung pada tablet. Biarkan selama 5 menit, kocok sampai tablet hancur, sonikasi segera agar terjadi disintegrasi yang sempurna. Tambahkan sejumlah manik-manik kaca dan 50,0 mL *Larutan baku internal*. Kocok selama 30 menit. Encerkan beningan dengan *Larutan baku internal* hingga diperoleh kadar hidrokortison 0,1 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase hidrokortison, $C_{21}H_{30}O_5$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Hidrokortison BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar hidrokortison dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak Buat campuran *butil klorida P-butil klorida P* jenuh air-*tetrahidrofuran P-metanol P-asam asetat glasial P* (95:95:14:7:6).

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Prednison BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *kloroform P* jenuh air hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Serbuk haluskan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg hidrokortison, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 40 mL *Larutan baku internal*. Kocok kuat-kuat selama 30 menit, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan, gunakan beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 3.9 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L3*, laju alir lebih kurang 0,9 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara hidrokortison dan prednison tidak kurang dari 3,0; dan simpangan baku relatif pada empat kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

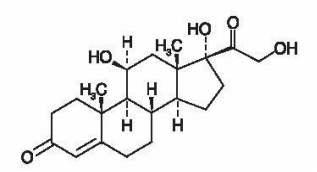
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase hidrokortison, $C_{21}H_{30}O_5$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Hidrokortison BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar hidrokortison dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

HIDROKORTISON ASETAT
Hydrocortisone Acetate



Kortisol 21-asetat [50-03-3]
$C_{23}H_{32}O_6$ BM 404,50

Hidrokortison mengandung, $C_{23}H_{32}O_6$, tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga praktis putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 200° disertai penguraian.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Hidrokortison Asetat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidrokortison Asetat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 10 µg per mL *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidrokortison Asetat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm berbeda tidak lebih dari 2,5%.

Rotasi jenis <1081> Antara +158° dan +167° pada 20°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Cemaran Organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran air-*asetonitril P* (4:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P*-air (7:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Tabel.*

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air-*asam asetat glasial P* (700:300:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison Asetat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (Menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
5	90	10
25	10	90
30	10	90
35	90	10
40	90	10

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak hidrokortison asetat dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Hidrokortison Asetat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

Fase gerak Buat campuran *butil klorida P-butil klorida P* jenuh air-*tetrahidrofuran P-metanol P-asam asetat glasial P* (475:475:70:35:30). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison Asetat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak hidrokortison asetat tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase hidrokortison asetat, $C_{23}H_{32}O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak hidrokortison asetat *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Hidrokortison Asetat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KRIM HIDROKORTISON ASETAT
Hydrocortisone Acetate Cream

Krim Hidrokortison Asetat adalah hidrokortison asetat dalam dasar krim yang sesuai. Mengandung hidrokortison asetat, $C_{23}H_{32}O_6$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidrokortison Asetat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-toluena P-aseton P* (140:40:13).

Larutan baku Timbang sejumlah *Hidrokortison Asetat BPFI* , larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 250 µg per mL.

Larutan uji Pada 1 g krim tambahkan 40,0 mL campuran *asetonitril P* 35% dalam *metanol P*, kocok hingga larut. Pada 20,0 mL larutan tambahkan 10,0 mL *isooktana P* dan campur. Biarkan memisah, buang lapisan atas dan gunakan lapisan bawah.

Prosedur Totolkan masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang telah dipanaskan pada suhu 105º selama 10 menit dan dinginkan. Masukkan lempeng kromatografi dalam *Bejana kromatograf* berisi *Fase gerak* yang dijenuhkan dengan uap amoniak menggunakan kertas pelapis. Noda R_F yang diperoleh dari *Larutan uji* menunjukkan sama dengan noda dari *Larutan baku*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, Sistem kromatografi dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Hidrokortison Asetat*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 25 mg hidrokortison asetat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 100,0 mL *tetrahidrofuran P* dan kocokhingga larut. Pindahkan 10,0 mL larutan ke dalam wadah yang lain, tambahkan 15,0 mL *Fase gerak* dan campur.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg hidrokortison asetat, $C_{23}H_{32}O_6$, dalam bagian krim yang digunakan dengan rumus:

$$250C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Hidrokortison Asetat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak hidrokortison asetat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

HIDROKORTISON BUTIRAT
Hydrocortisone Butyrate

11ß,17,21-Trihidroksi-pregna-4-ena-3,20-dion 17-butirat [13609-67-1]
$C_{25}H_{36}O_6$ BM 432,56

Hidrokortison Butirat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{25}H_{36}O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam eter; larut dalam metanol, etanol dan aseton; mudah larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Hidrokortison Butirat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 78° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidrokrotison Butirat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidrokortison Butirat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +47° dan +54°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan dalam *kloroform P* dengan kadar 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 78° selama 3 jam.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan *total cemaran* tidak lebih dari 2,0%.

Larutan A Buat larutan dari 1 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 5,5 dengan penambahan larutan kalium hidroksida 45%. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan berbagai campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pelarut Buat campuran *asetonitril P* dan *Larutan A* (80:20).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison Butirat BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6

mm x 10 cm dan berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Kromatograf di program sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	80	20	Setimbang
0 - 12,5	80 → 35	20 → 65	Gradien Linier
12,5 - 15,5	35	65	Isokratik
15,5 - 20,5	35 → 80	65 → 20	Gradien Linier
20,5 - 22,5	80	20	Setimbang kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan uji*. *Rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara hidrokortison butirat dan cemaran tidak kurang dari 1,0 dan efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Abaikan puncak yang persentasenya 0,05% atau kurang. Hitung masing-masing persentase cemaran dalam hidrokortison butirat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Hidrokortison Butirat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar hidrokortison butirat dalam mg per mL *Larutan uji*; r_I adalah luas puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_S adalah luas puncak utama *Larutan baku*.

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

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P-asam asetat glasial P* (124:76:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Buat campuran *tetrahidrofuran P-asam asetat glasial P* (1000:1).

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (500:500:1), saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison Butirat BPFI*, larutkan dalam pelarut, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah propil 4-hidroksibenzoat dan *Hidrokortison Butirat BPFI* dalam *Pelarut*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pelarut* hingga kadar masing-masing 0,1 mg per mL. Pipet 10,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,0 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk propil 4-hidroksibenzoat dan hidrokortison butirat berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara propil 4-hidroksibenzoat dan hidrokortison butirat tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg hidrokortison butirat, $C_{25}H_{36}O_6$, dengan rumus:

$$2500C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Hidrokortison Butirat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI SUSPENSI HIDROKORTISON
Hydrocortisone Injectable Suspension

Injeksi Suspensi Hidrokortison adalah suspensi steril hidrokortison dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Hidrokortison, $C_{21}H_{30}O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidrokortison BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk*

menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *kloroform P*-*metanol P*-air (180:15:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 500 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan 5 mg hidrokortison, masukkan ke dalam corong pisah berisi 10 mL *diklorometan P*, kocok selama 1 menit, dan biarkan lapisan memisah. Saring ekstrak diklorometan, masukkan filtrat ke dalam kolom kromatografi yang sesuai, yang berisi 2 g magnesium silikat teraktivasi. *Bilas* kolom dengan 25 mL *diklorometan P* dengan bantuan sedikit tekanan udara, buang cairan *pembilas*, dan eluasi hidrokortison dengan 10 mL *metanol P*.

Lanjutkan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 1,25 unit *Endotoksin FI* per mg hidrokortison.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar

Larutan baku Lakukan seperti yang tertera dalam *Penetapan kadar steroid* <631>, menggunakan baku pembanding *Hidrokortison BPFI.*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah injeksi suspensi setara dengan lebih kurang 50 mg hidrokortison, masukkan ke dalam corong pisah dengan bantuan 25 mL air. Ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 40 mL *kloroform P*, saring tiap ekstrak melalui penyaring kapas yang telah di*bilas* dengan *kloroform P* ke dalam labu tentukur 200-mL. Encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda, campur. Pipet 20 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda, campur. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 100 mL. Uapkan di atas tangas air sampai kering, dinginkan dan larutkan residu dengan 50,0 mL *etanol P*.

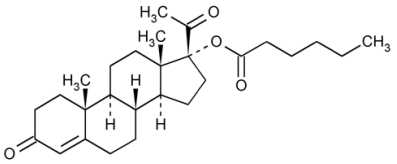
Prosedur Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar Steroid* <631>. Hitung kadar dalam mg, hidrokortison, $C_{21}H_{30}O_5$ dalam suspensi injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)5C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Hidrokortison BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan *Dalam wadah dosis tunggal atau ganda*, sebaiknya dari kaca Tipe I.

HIDROKSIPROGESTERON KAPROAT
Hydroxyprogesterone Caproate



Pregna-4-ena-3,20-dion,17-[(1-oksoheksil)oksi]-17-Hidroksipregna-4-ena-3,20-dion heksanoat [630-56-8]

$C_{27}H_{40}O_4$ BM 428,60

Hidroksiprogesteron Kaproat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{40}O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau putih krem; tidak berbau atau agak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam eter; sukar larut dalam benzen.

Baku pembanding *Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI.*

Jarak lebur <1021> Antara 120° dan 124°.

Rotasi jenis <1081> Antara +58° dan +64°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *kloroform P* yang mengandung 10 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1%.

Asam n-kaproat bebas Tidak lebih dari 0,58%; lakukan dengan melarutkan 200 mg zat dalam 25 mL *etanol P* yang telah dinetralkan dengan penambahan

2 atau 3 tetes *fenolftalein LP* hingga warna merah muda lemah dan segera titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,50 mL *natrium hidroksida 0,020 N*.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *kloroform P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *kloroform P*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P* dan *etil asetat P (3:1)*.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 5* dan amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm, menggunakan *etanol P* sebagai blangko. Hitung persentase hidroksiprogesteron kaproat, $C_{27}H_{40}O_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25º masih diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

INJEKSI HIDROKSIPROGESTERON KAPROAT
Hydroxyprogesterone Caproate Injection

Injeksi Hidroksiprogesteron Kaproat adalah larutan steril Hidroksiprogesteron Kaproat dalam minyak nabati yang sesuai. Mengandung Hidroksiprogesteron Kaproat, $C_{27}H_{40}O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Ukur sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 125 mg hidroksiprogesteron kaproat, masukkan ke dalam corong pisah 60 mL yang berisi 10 mL *heksan P*, 8 mL *metanol P* dan 2 mL air, tutup corong pisah, kocok selama 2 menit dan biarkan memisah. Pada 3 mL lapisan bawah tambahkan *asam sulfat P* tetes demi tetes hingga berwarna, tambahkan 3 mL *metanol P*: terjadi warna ungu. Bila larutan diamati di bawah sinar ultraviolet 366 nm menunjukkan fluoresensi kuning muda.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan Uji* sesuai dengan *Larutan Baku* yang diperoleh pada *Penetapan Kadar*.

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

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi*.

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (80:20), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidroksiprogesteron Kaproat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *methanol P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *metanol P*, hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 2420 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

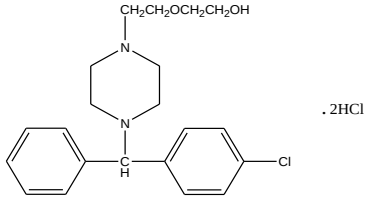
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama lebih kurang 2 kali waktu retensi puncak hidroksiprogesteron kaproat dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase hidroksipregesteron kaproat, $C_{27}H_{40}O_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak hidroksizin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Hidroksizin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan *Dalam wadah dosis tunggal atau ganda*, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe III.

HIDROKSIZIN HIDROKLORIDA
Hydroxizine Hydrocloride



(±)2-[2-[4-(p-Kloro-α-fenilbenzil)-1-piperazinil] etoksi]etanol dihidroklorida[2192-20-3]
$C_{21}H_{27}ClN_2O_2.2HCl$ BM 447,83

Hidroksizin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{27}ClN_2O_2.2HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 200° disertai penguraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam kloroform; sukar larut dalam aseton; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Hidroksizin Hidroklorida BPFI*; *[Perhatian Bahan yang kering bersifat higroskopik.]* Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 75° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Hidroksizin BPFI* (p-Klorobenzhidrilpiperazin); tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidroksizin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidroksizin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 230 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada 10 mL larutan (1 dalam 400) tambahkan 2 tetes *asam nitrat P* dan 1 mL *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih seperti dadih yang tidak larut dalam *asam nitrat 2 N*, tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N* (menunjukkan adanya klorida).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 75º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan resolusi*, *Larutan baku*, *Larutan uji persediaan* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,8 µg per mL.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji persediaan*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama lebih kurang 1,8 kali waktu retensi puncak hidroksizin dan ukur masing-masing respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Hidroksizin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak hidroksizin dari *Larutan baku*.

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

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam sulfat 0,12 N* (90:10), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidroksizin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3mg per mL.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Hidroksizin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis*

A Hidroksizin BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 3,6 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A hidroksizin dan puncak hidroksizin tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Untuk identifikasi, waktu retensi relatif senyawa sejenis A hidroksizin dan hidroksizin berturut-turut adalah 0,9 dan 1,0.]*

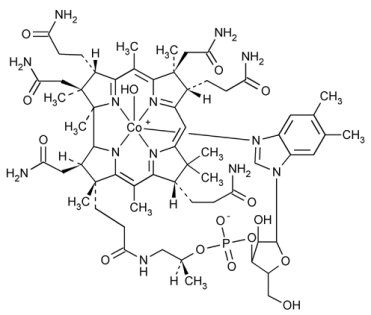
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama lebih kurang 1,8 kali waktu retensi puncak hidroksizin dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase hidroksizin hidroklorida, $C_{21}H_{27}ClN_2O_2.2HCl$, dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Hidroksizin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak hidroksizin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

HIDROKSOKOBALAMIN
Hydroxocobalamin



Kobinamida dihidroksida dihidrogen fosfat (ester), mono(garam inert), 3'-ester dengan 5,6-dimetil-1-α-D - Ribofuranosilbenzimidazol [13422-51-0]
$C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$ BM 1346,36

Hidroksokobalamin mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Pemerian Hablur merah tua atau serbuk hablur merah; tidak berbau atau sedikit berbau aseton. Bentuk anhidrat sangat higroskopis.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air, dalam etanol dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam aseton, dalam eter, dalam kloroform dan dalam benzen.

Baku pembanding *Hidroksokobalamin Klorida BPFI;* Tidak boleh dikeringkan. Higroskopik, segera gunakan setelah ampul dibuka. Terlindung cahaya dan dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hidroksokobalamin Klorida BPFI*.

B. Pijarkan campuran lebih kurang 1 mg zat dengan lebih kurang 50 mg *kalium pirosulfat P* dalam krus porselen. Dinginkan dan hancurkan massa dengan batang pengaduk kaca, tambahkan 3 mL air dan didihkan hingga larut. Tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP* dan tetes demi tetes *natrium hidroksida 2 N* hingga terjadi warna merah muda. Tambahkan 500 mg *natrium asetat P*, 0,5 mL *asam asetat 1 N* dan 0,5 mL larutan *garam nitroso R P* (1 dalam 100): segera terjadi warna merah atau merah-jingga. Tambahkan 0,5 mL *asam hidroklorida P*, dan didihkan selama 1 menit: warna merah atau merah-jingga tidak berubah.

C. Waktu retensi puncak utama *Larutan Uji* sesuai dengan *Larutan Baku* yang diperoleh pada *Penetapan Kadar*.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per mL.

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

Dapar, Fase gerak, Pengencer, dan *Sistem kromatografi*: Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Hidroksokobalamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,75 mg per mL.

Larutan untuk kuantitasi Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 7,5 µg per mL.

Larutan untuk batas yang dapat diabaikan Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,75 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,75 mg per mL.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah antara hidroksokobalamin dan cemaran terdekat tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Larutan untuk kuantitasi*; C_S adalah kadar *Hidroksokobalamin Klorida BPFI* dalam *Larutan untuk kuantitasi*; C_U adalah kadar hidroksokobalamin dalam *Larutan uji*; *F* adalah respons faktor, 0,8 untuk sianokobalamin dan 1,0 untuk cemaran lain, dalam *Larutan Uji*; 1346,4 adalah bobot molekul hidroksokobalamin; 1382,8 adalah bobot molekul hidroksokobalamin klorida. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Turunan B6-hidroksimetil	0,45	0,50
Turunan B5-hidroksimetil	0,53	0,40
Cemaran	0,70	0,30
Cemaran	0,75	0,40
Cemaran	0,82	0,40
Cemaran	0,93	1,1
Epimer C8	1,25	1,0
Cemaran	1,37-1,51	0,50
Sianokobalamin	1,90	1,0
Cemaran lain	-	0,20
Total cemaran	-	4,0

Abaikan puncak yang lebih kecil dari 0,7 kali dari puncak hidroksokobalamin dalam *Larutan untuk batas yang dapat diabaikan*.

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

Dapar Larutkan natrium dihydrogen fosfat dalam air hingga kadar 15,6 g per L. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P* (1 dalam 100).

Fase gerak Variasi campuran seperti tertera pada *Sistem Kromatografi*.

Pengencer Buat campuran *methanol P-dapar*-air (8:10:82), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidroksokobalamin klorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 351 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm dan 4,6 mm x 10 cm dipasang secara seri, berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Metanol (%)	Dapar (%)	Air (%)
0	8	10	82
20	8	10	82
40	40	10	50
45	8	10	82
50	8	10	82

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

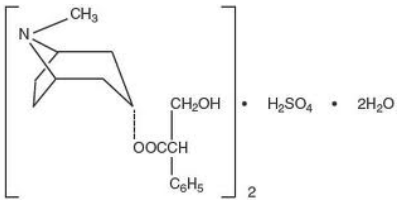
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak utama. Hitung persentase hidroksokobalamin, $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)0{,}1$$

r_U adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Hidroksokobalamin Klorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar hidroksokobalamin dalam mg per mL *Larutan uji*; 1346,4 adalah bobot molekul hidroksokobalamin; 1382,8 adalah bobot molekul hidroksokobalamin klorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan di tempat sejuk.

HIOSIAMIN SULFAT
Hyoscyamine Sulfate



1αH,5αH-tropan-3α-ol(-)-tropatester sulfat (2:1) dihidrat [6835-16-1]
$(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.2H_2O$ BM 712,85
Anhidrat [620-61-1] BM 676,83

Hiosiamin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4$, dihitung terhadap zat kering. *[Perhatian Bahan beracun, tangani dengan sangat hati-hati.]*

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih; tidak berbau. Mencair di udara, dipengaruhi cahaya. pH larutan (1 dalam 100) lebih kurang 5,3.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Hiosiamin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Hiosiamin Sulfat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hiosiamin Sulfat BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Kemurnian kromatografi*.

C. Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -24° dan -29° diukur pada suhu 20°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air yang mengandung 500 mg per 10 mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 2,0% dan 5,5%.

Rotasi jenis <1081> Antara -24° dan -29° diukur pada suhu 20°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air yang mengandung 500 mg per 10 mL.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*; *cemaran lain*tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 7 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 3,3 dengan penambahan *asam fosfat 0,05 M*.

Larutan 1 Larutkan 3,5 g *natrium dodesil sulfat P* dalam 606 mL *Dapar*, tambahkan 320 mL *asetonitril P*.

Larutan 2 Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan 1* dan *Larutan 2* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Hiosiamin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per mL.

Enceran larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan 1*hingga kadar lebih kurang 0,24 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Senyawa Sejenis A Hiosiamin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan 1* hingga kadar lebih kurang 2,4 µg per mL. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan 1* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan 1* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *Larutan 1* sampai tanda. Larutan mengandung hiosiamin sulfat lebih kurang 0,24 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan1 (%)	Larutan 2 (%)	Eluasi
0-2	95	5	Isokratik
2-20	95→70	5→30	Gradien Linear
20-20,1	70→95	30→5	Gradien Linear
20,1-25	95	5	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak

lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A hiosiamin dan puncak hiosiamin lebih besar dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$0{,}1\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar hiosiamin sulfat dalam µg per mL *Enceran larutan baku;* C_U adalah kadar hiosiamin sulfat dalam mg per mL *Larutan uji;* r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* dan r_S adalah respons puncak hiosiamin sulfat dari *Enceran larutan baku.*

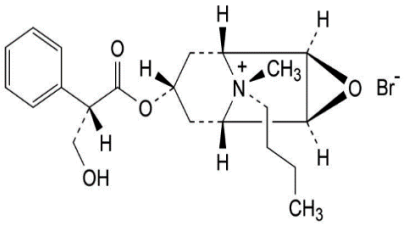
Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
DL-asam tropat	0,2	0,2
7-hidroksihiosiamin	0,67	0,2
6-hidroksihiosiamin	0,72	0,2
Skopolamin	0,8	0,2
(senyawa sejenis A hiosiamin)	0,9	0,3
Apoatropin	1,8	0,2
Littorin	1,1	0,2

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 0,5 g zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 67,68 mg $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

HIOSIN BUTILBROMIDA
Hyoscine Butylbromide



(1R,2R,4S,5S,7s,9r)-9-butil-7-[[(2S)-3-hidroksi-2-fenilpropanoil]oksi]-9-metil-3-oksa-9-azoniatrisiklo [3.3.1.0^{2,4}]nonana bromida [149-64-4]
$C_{21}H_{30}BrNO_4$ BM 440,4

Hiosin Butilbromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{21}H_{30}BrNO_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metilen klorida; agak sukar larut dalam etanol anhidrat.

Baku pembanding *Hiosin Butilbromida BPFI* Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin. Lakukan pengerjaan di tempat kering. *Senyawa Sejenis E Hiosin Butilbromida BPFI*.

Identifikasi Lakukan identifikasi *A, C,* dan *F* atau *A, B, D, E* dan *F*.

A. Memenuhi syarat uji *Rotasi optik*.

B. Lakukan penetapan suhu lebur seperti tertera pada *Penetapan jarak lebur atau suhu lebur* <1021>: Titik lebur zat antara 139° dan 141°.

C. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Hiosin Butilbromida BPFI.*

D. Campur lebih kurang 1 mg zat dengan 0,2 mL *asam nitrat P* dan uapkan di atas tangas air sampai kering. Larutkan residu dalam 2 mL *aseton P* dan tambahkan 0,1 mL larutan *kalium hidroksida P* 30 g per Liter dalam *metanol P*: terjadi warna ungu.

E. Tambahkan 2 mL *natrium hidroksida 2 N* ke dalam 5 mL *Larutan uji*: tidak terbentuk endapan.

F. Menunjukkan reaksi *Bromida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Larutan uji Larutkan dan encerkan 1,25 g zat dengan 25,0 mL *air bebas karbon dioksida P.*

Kejernihan larutan <881> Jernih dan tidak berwarna; *Metode II* lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji.*

pH <1071> Antara 5,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji.*

Rotasi jenis <1081> Antara -18° dan -20°; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dihitung terhadap zat yang kering.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º menggunakan 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

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

Dapar pH 3,3 Timbang lebih kurang 7,0 g *kalium dihidrogen fosfat P*, larutkan dalam 1000 mL air, atur

pH hingga 3,3 dengan penambahan *asam fosfat 0,05 M*.

Fase gerak Larutkan 5,8 g *natrium dodesil sulfat P* dalam campuran 410 mL *asetonitril P* dan 605 mL *Dapar pH 3,3*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku 1 Pipet 1 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL kedua, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 10 mL *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 5,0 mg *Senyawa Sejenis E Hiosin Butilbromida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 1,0 mL *Larutan uji*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 25° ± 1°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak butilhiosin dan puncak senyawa sejenis E hiosin butilbromida tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak butilhiosin tidak lebih dari 2,5; waktu retensi butilhiosin lebih kurang 7 menit

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram 3,5 kali waktu retensi butilhiosin dan ukur semua respons puncak. Hitung masing-masing cemaran dalam zat. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor koreksi	Batas
Cemaran B	0,1	0,3	Tidak lebih respons puncak *Larutan baku 1* (0,2%)
Cemaran A	0,36		Tidak lebih respons puncak *Larutan baku 2* (0,1%)
Cemaran C	0,40		Tidak lebih respons puncak *Larutan baku 1* (0,2%)
Cemaran D	0,7		Tidak lebih respons puncak *Larutan baku 1* (0,2%)
Cemaran E	0,8		Tidak lebih respons puncak *Larutan baku 1* (0,2%)
Cemaran F	0,9		Tidak lebih respons puncak *Larutan baku 1* (0,2%)
Cemaran G	3,0	0,6	Tidak lebih respons puncak *Larutan baku 1* (0,2%)
Masing-masing cemaran lain	-	-	Tidak lebih respons puncak *Larutan baku 2* (0,1%)
Total cemaran	-	-	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak *Larutan baku 1* (0,4%)

Abaikan puncak ion bromida yang muncul dekat dengan puncak pelarut. Abaikan respons puncak kurang dari 0,5 kali respons puncak *Larutan baku 2* (0,05%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 50 mL air, titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektroda indikator perak dan elektroda pembanding perak-perak klorida

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 44,04 mg $C_{21}H_{30}BrNO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI HIOSIN BUTILBROMIDA
Hyoscine Butylbromide Injection

Injeksi Hiosin Butilbromida adalah larutan steril hiosin butilbromida dalam air untuk injeksi. Mengandung tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5%, $C_{21}H_{30}BrNO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hiosin Butilbromida BPFI* Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin. Lakukan pengerjaan di tempat kering. *Hiosin Hidrobromida BPFI*. *Endotoksin BPFI* [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.*] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku

Identifikasi

A. Uapkan sampai kering sediaan yang mengandung lebih kurang 0,1 g hiosin butilbromida, kocok residu dengan *kloroform P*, saring, uapkan filtrat hingga kering, dan triturasi residu dengan 5 mL *asetonitril P*. Uapkan sampai kering dan keringkan residu pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 50° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*

menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Hiosin Butilbromida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan pada *Penetapan kadar* yang diukur pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 252 nm, 257 nm, 264 nm.

C. Campur lebih kurang 1 mg residu yang dihasilkan pada *Identifikasi A* dengan 0,2 mL *asam nitrat P* berasap dan uapkan di atas tangas air sampai kering. Larutkan residu dalam 2 mL *aseton P* dan tambahkan 0,1 mL larutan *kalium hidroksida P* 30 g per L dalam *metanol P*: terjadi warna ungu.

pH <1071> Antara 3,7 dan 5,5.

Hiosin Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang 2,0 g *natrium dodesil sulfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam campuran 370 mL *asam hidroklorida 0,001 N* dan 680 mL *metanol P*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,001 N* hingga kadar hiosin butilbromida lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hiosin Hidrobromida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,001 N* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet lebih kurang 10 µL *Larutan uji*, tambahkan ke dalam 10 mL *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7,* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, puncak antara hiosin dan butilhiosin tidak kurang dari 5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak; respons puncak hiosin pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *asam format anhidrat P*-air-*etanol mutlak P-diklorometan P* (0,5:1,5:9:9).

Penampak bercak Campuran volume sama larutan *kalium iodida P* 40% dengan larutan 0,85 g *bismuth oksinitrat P* dalam campuran 10 mL *asam asetat glasial P* dan 40 mL air. Pipet 1 volume larutan ini, tambah 2 volume *asam asetat glasial P* dan 10 volume air. Dibuat segar.

Pengencer Gunakan *asam hidroklorida 0,01 N*

Larutan uji 1 Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar hiosin butilbromida lebih kurang 2 %.

Larutan uji 2 Pipet 3 mL *Larutan uji 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji 3 Pipet 1 mL *Larutan uji 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji 4 Pipet 1 mL *Larutan uji 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 400-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji 1, Larutan uji 2, Larutan uji 3,* dan *Larutan uji 4* pada *silika gel* F_{254} *HPTLC*. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang 4 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan lempeng pada suhu 60° selama 15 menit, dinginkan dan semprot dengan *Penampak bercak*: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji 1* lebih kurang 0,45. Bercak sekunder dengan harga *Rf* kurang dari bercak utama pada *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan uji 2* (3%); tidak lebih dari 2 bercak sekunder dengan harga *Rf* kurang dari bercak utama pada *Larutan uji 1* lebih intensif dari bercak *Larutan uji 4* (0,25%); Bercak sekunder dengan harga *Rf* lebih dari bercak utama pada *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan uji 3* (2%); tidak lebih dari 1 bercak sekunder dengan harga *Rf* lebih dari bercak utama pada *Larutan uji 1* lebih intensif dari bercak *Larutan uji 4* (0,25%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Fase gerak* dan *Sistem kromatografi* Lakukan penetapan seperti tertera pada *Hiosin*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,001 N* hingga kadar hiosin butilbromida lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hiosin Butilbromida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *asam hidroklorida P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam

kromatogram, dan ukur respons puncak. Hitung persentase hiosin butilbromida dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Hiosin Butilbromida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar hiosin butilbromida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan *Dalam wadah dosis tunggal atau ganda*, sebaiknya dari Kaca Tipe I, terlindung cahaya.

TABLET HIOSIN BUTILBROMIDA
Hyoscine Butylbromide Tablets

Tablet Hiosin Butilbromida mengandung hiosin butilbromida, $C_{21}H_{30}BrNO_4$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hiosin Butilbromida BPFI* Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin. Lakukan pengerjaan di tempat kering. *Hiosin Hidrobromida BPFI*.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg hiosin butilbromida, larutkan dalam 20 mL *kloroform P*, saring. Uapkan filtrat hingga kering dan triturasi residu dengan 5 mL *asetonitril P*. Uapkan sampai kering dan keringkan residu pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 50° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Hiosin Butilbromida BPFI.*

B. Campur lebih kurang 1 mg residu yang dihasilkan pada *Identifikasi A* dengan 0,2 mL *asam nitrat P* berasap dan uapkan di atas tangas air sampai kering. Larutkan residu dalam 2 mL *aseton P* dan tambahkan 0,1 mL larutan *kalium hidroksida P* 3% dalam *metanol P*: terjadi warna ungu.

C. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg hiosin butilbromida, larutkan dalam 20 mL *kloroform P*, saring. Uapkan filtrat hingga kering, kocok residu dengan 50 mL air dan saring. Spektrum serapan ultraviolet pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 252 nm, 257 nm, 264 nm dan serapan maksimum kurang baik pada panjang gelombang 247 nm.

Batas hiosin Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang 20 g *natrium dodesil sulfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam campuran 370 mL *asam hidroklorida 0,001 N* dan 680 mL *metanol P*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg hiosin butilbromida, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 0,001 N,* sonikasi selama 15 menit, sentrifus, dan saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hiosin Hidrobromida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,001 N* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet lebih kurang 10 µL *Larutan uji*, tambahkan ke dalam 10 mL *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7,* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, puncak antara hiosin dan butilhiosin tidak kurang dari 5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak; Respons puncak hiosin pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asam format anhidrat P*-air-*etanol mutlak P*-*diklorometan P* (0,5:1,5:9:9).

Penampak bercak Gunakan *Kalium iodobismutat asetat LP*.

Pengencer Gunakan *asam hidroklorida 0,01 N*

Larutan uji 1 Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 20 mg hiosin butilbromida, tambahkan 5 mL *Pengencer*, kocok, dan sentrifus.

Larutan uji 2 Pipet 3 mL *Larutan uji 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji 3 Pipet 1 mL *Larutan uji 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji 4 Pipet 1 mL *Larutan uji 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 400-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji 1*, *Larutan uji 2*, *Larutan uji 3*, dan *Larutan uji 4* pada lempeng kromatografi *silika gel 60 F_{254} HPTLC*. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana*

kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang 4 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat. Keringkan lempeng pada suhu 60° selama 15 menit, dinginkan, dan semprot dengan *Penampak bercak*: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji 1* lebih kurang 0,45. Bercak sekunder dengan harga *Rf* kurang dari bercak utama pada *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan uji 2* (3%); tidak lebih dari 2 bercak sekunder dengan harga *Rf* kurang dari bercak utama pada *Larutan uji 1* lebih intensif dari bercak *Larutan uji 4* (0,25%); Bercak sekunder dengan harga *Rf* lebih dari bercak utama pada *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan uji 3* (2%); tidak lebih dari 1 bercak sekunder dengan harga *Rf* lebih dari bercak utama pada *Larutan uji 1* lebih intensif dari bercak *Larutan uji 4* (0,25%).

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

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Batas hiosin*

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 40 mg hiosin butilbromida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 60 mL *asam hidroklorida 0,001 N,* sonikasi selama 15 menit, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,001 N* sampai tanda. Sentrifus dan saring, gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hiosin Butilbromida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,001 N* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

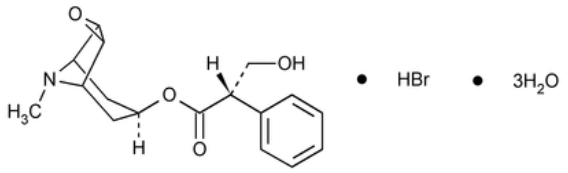
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak. Hitung persentase hiosin butilbromida dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Hiosin Butilbromida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar hiosin butilbromida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

HIOSIN HIDROBROMIDA
Skopolamin Hidrobromida
Hyoscine Hydrobromide



Ester 6β,7β-epoksi-1 αH,5αH-tropan-3α-ol(-)-tropat hidrobromida trihidrat [6533-68-2]
$C_{17}H_{21}NO_4.HBr.3H_2O$ BM 438,31
Anhidrat [114-49-8] BM 384,27

Hiosin Hidrobromida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{21}NO_4.HBr$, dihitung terhadap zat anhidrat.
[Perhatian Bahan beracun, tangani dengan sangat hati-hati.]

Pemerian Hablur tidak berwarna atau putihatau serbuk granul putih; tidak berbau dan agak merekah di udara kering.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalametanol; sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Hiosin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 83º selama 2 jam, kemudian pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Bersifat higroskopik.

Identifikasi

A. Larutkan 3 mg zat dalam 1 mL *etanol P* dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 0,5 mL *kloroform P*, tambahkan 200 mg *kalium bromida P* yang sebelumnya dikeringkan pada suhu 105º selama 30 menit, dan aduk selama 5 menit. Biarkan kloroform menguap hingga kering dan aduk, diperoleh residu berupa serbuk mengalir. Keringkan residu dalam tangas uap selama 5 menit, kemudian segera dicetak. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Hiosin Hidrobromida BPFI*.

B. Pada 1 mL larutan (1 dalam 20), tambahkan beberapa tetes *klor LP*, kocok dengan 1 mL *kloroform P*: lapisan kloroform berwarna kecoklatan.

Rotasi jenis <1081> Antara -24º dan -26º, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan zat yang mengandung 50 mg per mL.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Air <1031>*Metode III* Tidak lebih dari 13,0%; lakukan pengeringan dalam dua tahap. Tahap pertama keringkan pada suhu 80º selama 2 jam, dilanjutkan pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Apoatropin Pada 15 mL larutan (1 dalam 100) tambahkan 0,05 mL *kalium permanganat 0,1 N LV*: warna larutan tidak hilang semua dalam waktu 5 menit.

Alkaloid asing lain Pada 1 mL larutan (1 dalam 20) tambahkan beberapa tetes *amonium hidroksida 6 N*: tidak terbentuk kekeruhan. Tambahkan *kalium hidroksida 1 N* pada 1 mL larutan lainnya: hanya terbentuk sedikit kekeruhan putih.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, larutkan dalam campuran 30 mL *asam asetat glasial P* dan 10 mL *raksa(II) asetat LP*, hangatkan hingga larut sempurna. Dinginkan larutan hingga suhu ruang, tambahkan 2 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 38,43 mg $C_{17}H_{21}NO_4$.HBr

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI HIOSIN HIDROBROMIDA
Injeksi Skopolamin Hidrobromida
Hyoscine Hydrobromide Injection

Injeksi Hiosin Hidrobromida adalah larutan steril Hiosin Hidrobromida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Hiosin Hidrobromida, $C_{17}H_{21}NO_4.HBr.3H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hiosin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 83º selama 2 jam, kemudian pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Bersifat higroskopik. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 3 mg Hiosin hidrobromida ke dalam corong pisah 50 mL. Jika perlu encerkan dengan air hingga 10 mL. Tambahkan 0,2 mL *amonium hidroksida P* dan ekstraksi dengan 25 mL *kloroform P*. Tambahkan 50 mL *eter P* pada larutan kloroform dan lewatkan campuran melalui kolom kromatografi 25 mm x 25 cm yang disumbat wol kaca pada dasar tabung, berisi 2 g tanah diatome murni yang sebelumnya telah dicampur dengan 1 mL *asam fosfat 0,2 N* yang dijenuhkan dengan *natrium bromida P*. Eluasi dengan 25 mL *eter P* jenuh air dan buang eluat. Eluasi dengan 100 mL *kloroform P* jenuh air, kumpulkan eluat dan uapkan hingga hampir kering. Larutkan residu dalam 1 mL *etanol P*, dan lanjutkan seperti tertera pada *Identifikasi A* dalam *Hiosin Hidrobromida*, mulai dari "dan uapkan di atas tangas uap hingga kering".

B. Pada sejumlah volume injeksi, tambahkan *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih kekuningan, tidak larut dalam *asam nitrat P* tetapi sukar larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 555,0 unit Endotoksin FI per mg hiosin hidrobromida.

pH<1071> Antara 3,5 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 9,0 Larutkan 34,8 g *kalium fosfat dibasa P*, dalam 900 mL air, atur hingga pH 9,0 dengan penambahan *asam hidroklorida 3 N* atau *natrium hidroksida 1 N*, tetapkan secara elektrometrik, jika perlu dengan pengadukan.

Larutan baku internal Larutkan dan encerkan lebih kurang 25 mg homatropin hidrobromida dengan air dalam labu tentukur 50-mL sampai tanda. Larutan dibuat segar tiap hari.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Hiosin Hidrobromida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan dibuat segar tiap hari.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam corong pisah, tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal* dan 5,0 mL dapar pH 9, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* secara hati-hati jangan sampai berlebih. Segera ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 mL *metilen klorida P*, saring ekstrak melalui 1 g *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam gelas piala 50 mL, uapkan dengan aliran nitrogen hingga volume 2,0 mL.

Larutan uji persediaan Masukkan sejumlah volume injeksi yang diukur saksama, setara dengan lebih kurang 10 mg Hiosin hidrobromida ke dalam

labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam corong pisah, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dimulai dengan "tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal"*

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 3% fase cair *G3* pada partikel penyangga *S1AB*. Pertahankan suhu kolom pada 225° dan gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 25 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak homatropin dan Hiosin tidak kurang dari 5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg Hiosin hidrobromida, $C_{17}H_{21}NO_4.HBr.3H_2O$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{A_U}{A_S} \times 1{,}141W$$

A_U adalah perbandingan respons puncak hiosin hidrobromida terhadap baku internal dalam *Larutan uji*; dan A_S adalah perbandingan respons puncak *Hiosin Hidrobromida BPFI* terhadap baku internal dalam *Larutan baku*; *1,141* adalah perbandingan bobot molekul hiosin hidrobromida trihidrat terhadap hiosin hidrobromida anhidrat; *W* adalah bobot *Hiosin Hidrobromida BPFI* dalam mg *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET HIOSIN HIDROBROMIDA
Scopolamine Hydrobromide Tablet

Tablet Hiosin Hidrobromida mengandung Hiosin Hidrobromida, $C_{17}H_{21}NO_4.HBr.3H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Hiosin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Bersifat higroskopik.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 3 mg hiosin hidrobromida ke dalam corong pisah 50 mL, tambahkan 10 mL air dan kocok selama 2 menit. Lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi A* dalam *Injeksi Hiosin Hidrobromida*, mulai dari tambahkan 0,2 mL *amonium hidroksida P*.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 15 menit; lakukan penetapan tanpa menggunakan cakram.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

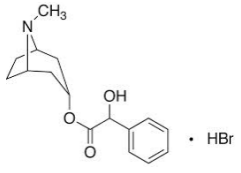
Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1,0 mg hiosin hidrobromida, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 5 mL *Dapar pH 9,0*, tambahkan dengan pipet 2,0 mL *Larutan baku internal* yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Hiosin Hidrobromida*. Atur hingga pH 9,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Ekstraksi 2 kali, tiap kali dengan 10 mL *metilen klorida P*, saring ekstrak ke dalam gelas piala 50 mL melalui 1 g *natrium sulfat anhidrat P* dalam corong bersumbat kapas. Uapkan ekstrak dengan aliran gas nitrogen hingga lebih kurang 2,0 mL. Gunakan larutan ini sebagai *Larutan uji* dan lanjutkan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Hiosin Hidrobromida*. Hitung jumlah dalam mg hiosin hidrobromida, $C_{17}H_{21}NO_4.HBr.3H_2O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{W}{10} \times 1{,}141$$

A_U adalah perbandingan respons puncak hiosin hidrobromida terhadap baku internal dalam *Larutan uji*; dan A_S adalah perbandingan respons puncak *Hiosin Hidrobromida BPFI* terhadap baku internal dalam *Larutan baku*; *W* adalah bobot *Hiosin Hidrobromida BPFI* dalam mg *Larutan baku*; *1,141* adalah perbandingan bobot molekul hiosin hidrobromida trihidrat terhadap hiosin hidrobromida anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

HOMATROPIN HIDROBROMIDA
Homatropine Hydrobromide



1 αH,5αH-Tropan-3α-ol mandelat (ester) hidrobromida [51-56-9]
$C_{16}H_{21}NO_3.HBr$ BM 356,25

Homatropin Hidrobromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{21}NO_3$.HBr, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur putih atau serbuk hablur putih. Dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Homatropin Hidrobromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya; *Skopolamin Hidrobromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Homatropin Hidrobromida BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *Bromida* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 214° dan 217°, disertai sedikit penguraian.

pH <1071> Antara 5,7 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

Tropin Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P*-air (9:1).

Fase gerak Campuran *etil asetat P-asam format anhidrat P*-air (67:16,5:16,5).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,2 mm.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 0,2 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 0,5 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku tropin Buat larutan tropin dengan kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Prosedur Totolkan masing-masing lebih kurang 1 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan baku tropin* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Dragendorff LP*, kemudian dengan *hidrogen peroksida LP* dan segera tutup dengan lempeng kaca ukuran sama. Amati lempeng dalam waktu 5 hingga 10 menit setelah penyemprotan.Tetapkan bercak tropin pada kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku* sesuai dengan bercak utama pada kromatogram *Larutan baku tropin.* Bercak tropin dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dan intensif dibanding bercak tropin dalam *Larutan baku*.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas tertera pada *Tabel*; *cemaran lain*tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 7 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Lanjutkan eluasi selama 2,2 kali waktu retensi puncak homatropin. Abaikan puncak ion bromida, yang terlihat dekat dengan puncak pelarut. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_S adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*.

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Asam mandelat	0,3	0,1
Dehidrohomatropin	0,9	0,5
Skopolamin	1,1	0,1
Atropin	1,9	0,1

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

Dapar Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dan 7 g *natrium 1-heptansulfonat monohidrat P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 2,7 dengan penambahan *asam fosfat 3 M*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (67:33), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Homatropin Hidrobromida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Skopolamin Hidrobromida BPFI* dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 0,5 mL *Larutan baku* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak homatropin dan puncak skopolamin tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 7 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg homatropin hidrobromida, $C_{16}H_{21}NO_3$.HBr, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Homatropin Hidrobromida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak homatropin hidrobromida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat,tidak tembus cahaya.

TETES MATA HOMATROPIN HIDROBROMIDA
Homatropine Hydrobromide Ophthamic Solution

Tetes Mata Homatropin Hidrobromida adalah larutan steril Homatropin Hidrobromida dengan dapar. Mengandung Homatropin Hidrobromida, $C_{16}H_{21}NO_3$.HBr, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Boleh mengandung zat antimikroba yang sesuai.

Baku pembanding *Homatropin Hidrobromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Memenuhi *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Menunjukkan reaksi *Bromida* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,0.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Homatropin Hidrobromida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 100 µg per mL. Larutan ini harus dibuat segar.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan tetes mata setara dengan 50 mg homatropin hidrobromida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

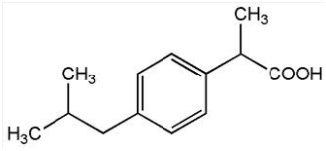
Prosedur Pipet masing-masing 2 mL *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam dua tabung sentrifuga 40 mL bersumbat kaca. Tambahkan ke dalam masing-masing tabung, 3 mL air dan 1 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 100). Panaskan kedua tabung dalam tangas air mendidih selama 20 menit dan biarkan dingin hingga suhu ruang. Pipet masing-masing 2 mL *Larutan baku* dan *Larutan uji*, masukkan ke dalam dua tabung sentrifuga 40 mL bersumbat kaca yang lain, tambahkan masing-masing 4 mL air dan gunakan kedua larutan ini sebagai blangko untuk *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Pada keempat tabung, tambahkan lebih kurang 2 mL *serium(IV) sulfat 0,2 M* dalam larutan *asam sulfat P* (dibuat dengan melarutkan 12,6 g *serium(IV) amonium sulfat* dalam 50 mL air dan 3 mL *asam sulfat P* dan encerkan dengan air hingga 100 mL) dan 20,0 mL *isooktana P*. Kocok secara mekanik selama 15 menit, biarkan memisah dan pisahkan lapisan isooktana dari masing-masing tabung. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm terhadap masing-masing blangko. Hitung jumlah dalam mg homatropin hidrobromida, $C_{16}H_{21}NO_3$.HBr, dalam larutan tetes mata yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}5C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Homatropin Hidrobromida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

IBUPROFEN
Ibuprofen



(±)-2-(p-Isobutilfenil)asam propionat[15687-27-1]
(±)Campuran [58560-75-1]
$C_{13}H_{18}O_2$ BM 206,28

Ibuprofen mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{13}H_{18}O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; berbau khas lemah.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton dan kloroform; sukar larut dalam etil asetat; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Ibuprofen BPFI*; tidak boleh dikeringkan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 4000) dalam *natrium hidroksida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 dan 273 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031>*Metode 1* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan *total cemaran* tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air yang diatur pH nya hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*-*asetonitril P* (1340:680), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah ibuprofen dan valerofenon, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 5 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm, kolom 4 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30° $\pm$ 0,2°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif valerofenon dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak

Prosedur Suntikkan lebih kurang 5 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur luas puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_T}\right)$$

r_i adalah luas masing-masing puncak, selain puncak pelarut dan puncak utama; r_T adalah jumlah respons seluruh puncak, selain puncak pelarut.

Senyawa sejenis C ibuprofen Tidak lebih dari 0,1%. Menggunakan kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen*, seperti yang diperoleh dari *Penetapan kadar*, hitung persentase senyawa sejenis C ibuprofen, $C_{12}H_{16}O$, dengan rumus:

$$10.000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen*; *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak senyawa sejenis C ibuprofen dengan valerofenon yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen*.

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

Fase gerak Larutkan 4,0 g *asam kloroasetat P* dalam 400 mL air, atur hingga pH 3,0 dengan penambahan *amonium hidroksida P*, tambahkan 600 mL *asetonitril P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah valerofenon, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,35 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 12 mg per mL.

Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda, larutan ini mengandung *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI* lebih kurang 0,012 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif baku internal dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 1,4 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif valerofenon dan senyawa sejenis C ibuprofen lebih kurang 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara puncak valerofenon dan senyawa sejenis C ibuprofen tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan masing-masing puncak tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Ibuprofen BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI ORAL IBUPROFEN
Ibuprofen Oral Suspension

Suspensi Oral Ibuprofen mengandung Ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ibuprofen BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI.*

Identifikasi

A. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *n-heksana P-butil asetat P-asam asetat glasial P* (17:3:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Ibuprofen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 200 mg ibuprofen, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 10 mL *kloroform P* dan kocok selama 1 menit. Biarkan hingga lapisan memisah dan saring lapisan kloroform menggunakan penyaring yang mengandung lebih kurang 2 g *natrium sulfat anhidrat P*. Gunakan filtrat sebagai larutan uji. *[Catatan Sisa larutan ini digunakan untuk uji identifikasi B.]*

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm yang telah diaktivasi dengan pemanasan pada suhu 105° selama 30 menit dan biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan dengan aliran udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku.*

B. Uapkan lebih kurang 20 tetes *Larutan uji* dan sisa dari *Larutan baku* pada *Identifikasi A*, hingga kering dengan aliran udara, tanpa pemanasan. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPFI.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat pH 7,2*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah benzofenon, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

*Larutan baku*Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,011 J mg per mL (J adalah jumlah ibuprofen dalam mg per mL yang tertera pada etiket). Pipet 10 mL larutan ini dan 10 mL *Larutan baku internal*, campur dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Larutan uji Saring sejumlah larutan disolusi dan campur 10 mL filtrat dengan 10 mL *Larutan baku internal*. Saring campuran melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Prosedur Pipet 10 mL suspensi oral yang telah dikocok dengan baik, menggunakan siring yang dihubungkan dengan pipa telah ditara dengan saksama dan timbang saksama. *[Catatan Pipa siring ditempatkan pada daerah antara permukaan Media disolusi dan bagian atas dayung berputar.]* Masukkan suspensi oral tersebut ke dalam *Media disolusi*. Timbang kembali siring dan tetapkan bobot, W_U, dalam g suspensi oral yang dimasukkan ke dalam *Media disolusi*. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, terlarut menggunakan rumus:

$$90.000\left(\frac{C}{L}\right)\left(\frac{D}{W_U}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Ibuprofen BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah ibuprofen yang tertera pada etiket dalam mg per mL; *D* adalah bobot jenis dalam g per mL suspensi oral yang ditetapkan seperti tertera pada *Bobot jenis* dalam *Penetapan kadar*; W_U adalah bobot suspensi oral dalam g yang ditambahkan dalam *Media disolusi;*R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{18}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.Untuk suspensi oral dikemas dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 3,6 dan 4,6.

Senyawa sejenis C ibuprofen Tidak lebih dari 0,25%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan baku persediaan dan *Larutan uji persediaan* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis C Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Pipet 3 mL *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL yang kedua, tambahkan 18 mL *Pengencer* dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 µm. Larutan ini mengandung senyawa sejenis C ibuprofen lebih kurang 1,2 µg per mL.

Larutan uji Pipet 20 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 µm.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1,5 mL *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C* dan 9 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 µm. Larutan ini mengandung senyawa sejenis C ibuprofen dan ibuprofen berturut-turut lebih kurang 0,03 dan 0,4 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C ibuprofen dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 1,3 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak ibuprofen dan puncak senyawa sejenis C ibuprofen tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis C ibuprofen dalam suspensi oral, berdasarkan jumlah ibuprofen yang tertera pada etiket dengan rumus:

$$\left(\frac{12.500C}{DL}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis* C *Ibuprofen BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah volume suspensi oral dalam mL yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji persediaan*; *L* adalah jumlah ibuprofen dalam mg per mL suspensi oral yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C ibuprofen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Larutan asam fosfat 0,01 M Encerkan 0,7 mL *asam fosfat P* dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam fosfat 0,01 M-asetonitril P* (63:37), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Larutan baku internal Timbang sejumlah benzofenon, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 3,2 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Larutan baku Pipet 20 mL *Larutan baku persediaan* dan 5 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring. *Larutan baku* ini mengandung lebih kurang 0,48 mg per mL ibuprofen.

Bobot jenis Timbang 50 mL suspensi oral yang telah dikocok dengan baik, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL yang telah ditara. Dari pengamatan bobot terhadap 50 mL suspensi oral, hitung bobot jenis dalam g per mL dari suspensi oral.

Larutan uji persediaan Timbang sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 60 mg ibuprofen dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 20 mL *Larutan uji persediaan* dan 5 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring. *[Catatan Sisa Larutan uji persediaan digunakan untuk uji senyawa sejenis C ibuprofen.]*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif benzofenon dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak benzofenon dan puncak ibuprofen tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg per mL ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$125C\left(\frac{D}{W_U}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Ibuprofen BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah bobot jenis dalam g per mL suspensi oral; W_U adalah bobot dalam g suspensi oral yang digunakan dalam *Larutan uji*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen dan benzofenon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu ruang.

TABLET IBUPROFEN
Ibuprofen Tablet

Tablet Ibuprofen mengandung ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ibuprofen BPFI*; tidak boleh dikeringkan.

Identifikasi

A. Serbuk haluskan 1 tablet, tambahkan lebih kurang 5 mL *kloroform P* dan goyangkan. Saring dan uapkan filtrat dengan dialiri gas *nitrogen P* sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPFI*.

B.Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat pH 7,2*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Ibuprofen BPFI* dalam media yang sama

pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 221 nm. *[Catatan Bila tablet dinyatakan bersalut gelatin, penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$ yang terlarut menggunakan serapan ultraviolet pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm, dikurangi dengan nilai serapan pada panjang gelombang 280 nm dan dibandingkan dengan larutan baku pada pengukuran yang sama.]*

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{18}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031>*Metode 1* Tidak lebih dari 5,0%; kecuali pada etiket dinyatakan tablet bersalut gelatin.

Senyawa sejenis C ibuprofen Tidak lebih dari 0,1% per tablet. Menggunakan kromatogram *Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen* seperti yang diperoleh dari *Penetapan kadar*, hitung persentase senyawa sejenis C ibuprofen, $C_{12}H_{16}O$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$10.000C\left(\frac{A}{WI}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen; A* adalah bobot rata-rata tablet dalam mg; *W* adalah bobot serbuk tablet dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji; I* adalah jumlah ibuprofen dalam mg per tablet yang diperoleh pada *Penetapan kadar;* R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak senyawa sejenis C ibuprofen terhadap respons puncak valerofenon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ibuprofen*.

Larutan baku senyawa sejenis C Ibuprofen Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI*, larutkan ke dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1200 mg ibuprofen, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 100,0 mL *Larutan baku internal*, kocok selama 10 menit. *[Catatan Jika dinyatakan tablet bersalut, masukkan sejumlah tablet yang setara tidak kurang dari 1200 mg ibuprofen ke dalam wadah, pipet sejumlah volume Larutan baku internal hingga kadar larutan uji lebih kurang 12 mg ibuprofen per mL dan lebih kurang 15 manik-manik kaca dan kocok hingga tablet larut sempurna.]*Sentrifus suspensi hingga diperoleh beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ibuprofen dan valerofenon berturut-turut adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak ibuprofen dan puncak valerofenon tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif valerofenon dan senyawa sejenis C ibuprofen berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara puncak valerofenon dan puncak senyawa sejenis C ibuprofen tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku, Larutan uji* dan *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$100C\left(\frac{A}{W}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

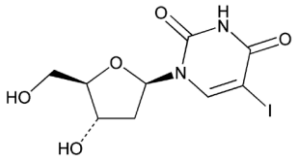
C adalah kadar *Ibuprofen BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; A* adalah bobot rata-rata tablet dalam mg; *W* adalah bobot serbuk tablet yang digunakan dalam *Larutan uji;* R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen dan baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; atau hitung jumlah dalam mg ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{CV}{N}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

V adalah volume *Larutan baku internal* dalam mL, yang digunakan untuk membuat *Larutan uji; N* adalah jumlah tablet yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

IDOKSURIDIN
Idoxuridine



2' – Deoksi-5-iodouridin [54-42-2]
$C_9H_{11}IN_2O_5$ BM 354,10

Idoksuridin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_9H_{11}IN_2O_5$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Idoksuridin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Idoksuridin BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* (35 µg per mL) dalam dapar pH 12,0 (dibuat dari 7,46 g *kalium klorida P* dan 24 mL *natrium hidroksida 1 N* yang dilarutkan dalam 2000 mL air) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Idoksuridin BPFI;* daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering, hanya untuk *Larutan uji,* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 279 nm berbeda tidak lebih dari 2,0%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat yang dikeringkan dalam hampa udara pada suhu 60˚ selama 2 jam.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 20 mL *dimetilformamida P* yang telah dinetralkan dengan *natrium metoksida toluena 0,1 N LV,* tambahkan larutan 3 mg per mL *biru timol P* dalam *metanol P* sebagai indikator. Titrasi dengan *natrium metoksida toluena 0,1 N LV* hingga berwarna biru. Hati-hati terhadap penyerapan karbon dioksida dari udara. Lakukan penetapan blangko dan koreksi jika perlu.

Tiap mL natrium metoksida 0,1 N setara dengan 35,41 mg $C_9H_{11}IN_2O_5$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

SALEP MATA IDOKSURIDIN
Idoxuridine Ophtalmic Ointment

Salep Mata Idoksuridin adalah sediaan steril idoksuridin dalam dasar salep vaselin. Mengandung Idoksuridin, $C_9H_{11}IN_2O_5$ tidak kurang dari 0,45% dan tidak lebih dari 0,55% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Idoksuridin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* yang tertera pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Partikel logam <1061> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Fase gerak Buat campuran *butanol P- kloroform P* (1:5).

Kolom kromatografi Gerus 4 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 4 mL *asam hidroklorida 0,1 N* dalam mortir kaca hingga halus. Masukkan campuran halus ini ke dalam tabung kromatografi berukuran 19 mm × 250 mm yang berisi segumpal wol kaca dan dilengkapi dengan kran pada dasarnya. Padatkan dengan hati-hati hingga merata.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Idoksuridin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. *Larutan baku* ini mengandung lebih kurang 25 µg/mL *Idoksuridin BPFI*.

Larutan uji Gerus 4 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 2 mL *asam hidroklorida 0,1 N* dalam mortir kaca hingga halus. Tambahkan sejumlah salep mata yang ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 5 mg idoksuridin dan campur. Masukkan campuran ke dalam *Kolom kromatografi*. Untuk membilas dan membersihkan mortir dari sisa salep mata, gunakan campuran 2 g *tanah silika untuk kromatografi P* dan 2 mL *asam hidroklorida 0,1 N* yang dicampur sampai dapat mengalir. Masukkan lebih kurang separuh campuran di atas ke dalam *Kolom Kromatografi,* padatkan perlahan-lahan hingga merata. Masukkan lagi separuhnya ke dalam *Kolom kromatografi* dan padatkan seperti

sebelumnya. Bersihkan mortir dengan segumpal wol kaca dan sisipkan pada bagian atas kolom. Alirkan 50 mL *kloroform P* melalui kolom dengan laju alir lebih kurang 1 mL per menit dan buang kloroform. Eluasi dengan 200 mL *Fase gerak* dengan laju alir yang sama, buang 20 mL eluat pertama. Kumpulkan eluat ke dalam labu tentukur 200-mL dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. *Larutan uji* ini mengandung lebih kurang 25 µg/mL idoksuridin.

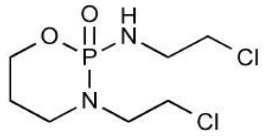
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan sel 1-cm, pada panjang gelombang 320 nm dan pada panjang gelombang serapan maksimum 283 nm. Lakukan penetapan blangko *Fase gerak*. Hitung persentase idoksuridin, $C_9H_{11}IN_2O_5$, dalam salep dengan rumus:

$$\frac{(A_{283} - A_{320})_U}{(A_{283} - A_{320})_S}\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

A_{283} dan A_{320} berturut-turut adalah serapan pada panjang gelombang 283 nm dan 320 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Idoksuridin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji* seperti jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat, pada tempat sejuk.

IFOSFAMID
Ifosfamide



3-(2-Kloroetil)-[(2-kloroetil)amino])tetrahidro-2H-1,3,2-oksazafosforin 2-oksida [3778-73-2]
$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ BM 261,09

Ifosfamid mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$. *[Peringatan Hati-hati dalam menangani Ifosfamid, karena bersifat sitotoksik kuat dan diduga karsinogenik].*

Pemerian Serbuk hablur putih, melebur pada lebih kurang 40°.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam etil asetat, dalam isopropil alkohol, dalam metanol, dan dalam metilen klorida; sangat sukar larut dalam heksan.

Baku pembanding *Ifosfamid BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu tidak lebih dari 25°. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin digunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ifosfamid BPFI.*

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

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,0 dalam larutan zat (1 dalam 10)

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,3%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 0,002%.

Ion Klorida Tidak lebih dari 0,018%.

Larutan baku natrium klorida Timbang saksama lebih kurang 118,7 mg *natrium klorida P,* masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung ion klorida 360 bpj.

Prosedur Pipet 10 mL *Larutan baku natrium klorida* ke dalam gelas piala, tambahkan 90 mL air dan 10 mL *asam asetat P*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,01 N LV* (dibuat segar), tentukan titik akhir secara potensiometri menggunakan elektroda perak dan perak-perak klorida. Catat volume *perak nitrat 0,01 N LV* yang digunakan (V_1). Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 90 mL air dan 10 mL *asam asetat P*. Pipet 10 mL *Larutan baku natrium klorida* masukkan ke dalam gelas piala, dan aduk hingga larut sempurna. Titrasi dengan *perak nitrat 0,01 N LV* seperti prosedur sebelumnya. Catat volume *perak nitrat 0,01 N LV* yang digunakan (V_2). Hitung perbedaan volume *perak nitrat 0,01 N LV* yang digunakan: perbedaan tidak lebih dari 1,0 mL setara dengan ion klorida 0,018%.

Fosfat tidak larut kloroform Tidak lebih dari 0,0415%:

Larutan amonium molibdat [Catatan dibuat segar.] Larutkan 25 g *amonium molibdat P dalam* 300 mL air (*Larutan A*). Secara hati-hati tambahkan *75 mL asam sulfat P,* ke dalam 100 mL air, dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan air hingga 200,0 mL (*Larutan B*). Campur *Larutan A* dan *Larutan B.*

Larutan hidrokuinon Timbang 500 mg *hidrokuinon P*, larutkan dalam 100 mL air, dan tambahkan satu tetes *asam sulfat pekat P [Catatan Jika larutan*

berubah menjadi gelap, buang larutan dan buat baru].

Larutan natrium sulfit Timbang sejumlah *natrium sulfit P* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 200 mg per mL. *[Catatan Larutan dibuat segar.]*

Larutan fosfat persediaan Timbang saksama 0,1824 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan baku fosfat Pipet 10 mL *Larutan fosfat persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Larutan dibuat segar.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 50 mL air, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Pipet 10 mL larutan ini, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 5 mL air. Tambahkan 15 mL *kloroform P*, kocok kuat selama 30 detik, biarkan lapisan terpisah, buang lapisan *kloroform P*. Lakukan ekstraksi sebanyak 4 kali, tiap kali dengan 15 mL *kloroform P,* buang lapisan kloroform setiap kali ekstraksi. Ambil bagian air, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, bilas corong pisah dua kali tiap kali dengan 5 mL air, gabungkan air pembilas dalam labu yang sama. Tambahkan 3 mL *asam sulfat P*, dan panaskan dalam lemari asam hingga timbul asap putih. Pindahkan labu dari pemanas, dan sambil digoyang tambahkan 0,6 mL *hidrogen peroksida P.* Panaskan hingga asap putih timbul kembali. Jika warna larutan belum hilang, ulangi lagi penambahan *hidrogen peroksida P*, dilanjutkan pemanasan hingga warna hilang. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 25 mL air, dan tambahkan secara hati-hati 10 mL *amonium hidroksida P*. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP*, kemudian tambahkan *asam hidroklorida P* tetes demi tetes hingga warna merah jambu hilang sempurna. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Blangko Masukkan 3 mL *asam sulfat P* ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 0,6 mL *hidrogen peroksida P,* lakukan seperti tertera pada *Larutan uji,* mulai dari "Panaskan hingga asap putih timbul kembali".

Prosedur Pipet masing-masing 15,0 mL *Larutan uji, Blangko* dan *Larutan baku fosfat* ke dalam labu tentukur 25-mL yang terpisah. Tambahkan 2,5 mL *Larutan amonium molibdat* ke dalam masing-masing labu, goyang dan diamkan selama 30 detik. Ke dalam tiap labu, tambahkan dengan cepat 2,5 mL *Larutan hidrokuinon* dan *Larutan natrium sulfit.* Encerkan masing-masing labu dengan air sampai tanda, campur dan diamkan selama 30 menit. Segera ukur serapan secara berturut-turut *Larutan uji* dan *Larutan baku fosfat* pada panjang gelombang serapan maksimum 730 nm. Lakukan penetapan *Blangko.* Hitung persentase fosfat tidak larut kloroform dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\times\left(\frac{C}{W}\right)\times 100$$

A_U dan A_S adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku fosfat. C* adalah kadar fosfat dalam µg per mL *Larutan baku fosfat*, *W* adalah bobot ifosfamida yang digunakan.

2-Kloroetilamin hidroklorida tidak lebih dari 0,25%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *2-kloroetilamin hidroklorida*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif jika perlu bertahap dengan *N,N-dimetilasetamid P* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *N,N-dimetilasetamida P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2-mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 10% fase cair *G16* mengandung kalium hidroksida 2% pada partikel penyangga S1A 80-100 mesh. Pertahankan suhu injektor, detektor dan oven berturut-turut pada 200º, 300º dan 140º. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dan laju alir lebih kurang 25 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1,0 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak *2-kloroetilamin hidroklorida*. Hitung persentase *2-kloroetilamin hidroklorida* dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C}{W}\right)\times 1000$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *2-kloroetilamin hidroklorida* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *2-kloroetilamin hidroklorida* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot ifosfamid dalam mg yang digunakan.

Syarat lain Bila pada etiket tertera ifosfamid steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Ifosfamid untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera ifosfamid harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Ifosfamid untuk injeksi*.

Penetapan kadar *[Catatan Ifosfamid terurai dalam larutan. Larutan dibuat segar dan disimpan tidak lebih dari 24 jam. Siapkan larutan baku dan larutan uji secara simultan]*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-*asetonitril P* (70:30). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 50 mg *etilparaben P*, masukkan dalam labu tekukur 100-mL, larutkan dalam 25 mL *etanol P* dan encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg *Ifosfamid BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 1,0 mL *Larutan baku internal,* encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal,* encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 195 nm dan kolom 3,9 mm × 30 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara ifosfamid dan etilparaben tidak kurang dari 6,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ifosfamid, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, dalam zat dengan rumus:

$$250C \times \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ifosfamid BPFI* dalam mg per mL dalam *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ifosfamid terhadap puncak etilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu tidak lebih 25°.

Penandan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket tertera steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

IFOSFAMID UNTUK INJEKSI
Ifosfamid for Injection

Ifosfamid untuk Injeksi mengandung Ifosfamid, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

[Peringatan Hati-hati dalam menangani Ifosfamid, karena bersifat sitotoksik kuat dan diduga karsinogenik].

Baku pembanding *Ifosfamid BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu tidak lebih dari 25°. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin digunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

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

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Fase gerak Campuran *isopropanol P-toluen P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama 20,0 mg *Ifosfamid BPFI*, larutkan dalam 1,0 mL *etanol P* .

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk Ifosfamid untuk injeksi setara dengan 20 mg ifosfamid, larutkan dalam 1,0 mL *etanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* berisi *Fase gerak* yang telah dijenuhkan selama 15 menit. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan selama 5 menit. Tempatkan lempeng kromatografi pada bejana berisi serbuk *iodin P*, amati bercak yang terjadi: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. *[Catatan Untuk deteksi yang lebih baik, semprot bercak iodin dengan campuran etanol-air (1:1).]*

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

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat *Kesempurnaan melarut* dan *kejernihan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,125 unit Endotoksin BPFI per mg iofosfamid.

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,0. Lakukan penetapan 30 menit setelah sediaan direkonstitusi.

Air <1031> *Metode I*, tidak lebih dari 0,3%.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Keseragaman sediaan* <911>.

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

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ifosfamid*.

Larutan uji Ambil sejumlah sediaan iofosfamid untuk injeksi setara dengan lebih kurang 6 g ifosfamid. Larutkan tiap sediaan dengan air dan kumpulkan semua isi dalam labu tentukur 1000-mL. Bilas semua wadah dengan air dan masukkan ke dalam labu tentukur yang sama. Encerkan dengan air sampai tanda, campur. Pipet 10 mL dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 4,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

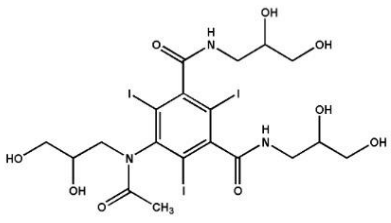
Prosedur Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *ifosfamid*. Hitung jumlah gram ifosfamid dalam tiap wadah iofosfamid untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{Ru}{Rs}\right)\times\left(\frac{C}{N}\right)\times 10$$

R_u dan R_s adalah perbandingan respons puncak ifosfamid terhadap puncak etilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Ifosfamid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *N* adalah jumlah sediaan yang digunakan.

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

IOHEKSOL
Iohexol



N,N'-bis(2,3-dihidroksipropil)-5-[N-(2,3-dihidroksipropil)asetamido]-2,4,6-triiodoisoftalamida [66108-95-0]
$C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$ BM 821,14

Ioheksol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih; dan tidak berbau.

Kelarutan Sangat larut dalam air dan dalam metanol; tidak larut atau praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Ioheksol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, bersifat higroskopis. *Senyawa Sejenis A Ioheksol BPFI; Senyawa Sejenis B Ioheksol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ioheksol BPFI.*

B. Waktu retensi dua puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan kesesuaian sistem* seperti yang diperoleh pada uji *Cemaran organik*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%.

Senyawa ionik Setara dengan 0,01% senyawa ionik dihitung sebagai natrium klorida. *[Catatan Bilas peralatan kaca 5 kali dengan air suling.]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *natrium klorida P*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur konduktivitas *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Iodida bebas Tidak lebih dari 0,001%. Timbang saksama lebih kurang 5,0 g zat, larutkan dalam 20 mL air. Titrasi dengan *perak nitrat 0,001 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri. Hitung persentase iodida bebas dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{V\times N\times F}{W}\right)\times 100$$

V adalah volume titran yang digunakan dalam mL *Larutan uji*; *N* adalah normalitas titran dalam mEq per mL; *F* adalah bobot iodida setara dengan 0,1269 mg per mEq; dan *W* adalah bobot zat dalam mg.

Cemaran organik Senyawa O-alkilasi tidak lebih dari 0,6%; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%; dan total cemaran tidak termasuk senyawa O-alkilasi tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Gunakan *asetonitril P*.

Larutan B Gunakan air.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ioheksol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Ioheksol BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,5 mg per mL dan 0,0075 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	1	99
60	13	87

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara senyawa sejenis A ioheksol dan isomer ekso ioheksol (puncak kedua yang lebih besar dari ioheksol) tidak kurang dari 5,0. *[Catatan Ioheksol memberikan dua puncak tidak terpisah karena adanya isomer ekso-endo. Puncak kecil pada ioheksol juga muncul di awal puncak utama. Puncak kecil ini memiliki waktu retensi relatif lebih kurang 1,2 menit lebih kecil dari puncak utama. Waktu retensi relatif untuk puncak senyawa sejenis A ioheksol, isomer endo ioheksol, isomer ekso ioheksol, dan senyawa O-alkilasi berturut-turut 0,85; 0,96; 1,0 dan 1,1 sampai 1,4.]*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa O-alkilasi dan cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_T adalah jumlah total respons puncak. *[Catatan Abaikan respons puncak kurang dari atau sama dengan 0,03% respons puncak utama.]*

2-Metoksietanol Tidak lebih dari 20 µg per g. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *butil alkohol sekunder P*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan baku persediaan Larutan *metanol P* 0,005 mg per mL dan masing-masing 0,01 mg per mL *isopropil alkohol P*, *butil alkohol sekunder P*, dan *2-metoksietanol P* dalam *Larutan baku internal*.

Larutan baku Masukkan lebih kurang 0,25 g *Ioheksol BPFI* dan 1,0 mL *larutan baku persediaan* ke dalam vial *"headspace"*, tutup vial dengan septum dan *"crimp cap"*.

Larutan uji Masukkan lebih kurang 0,25 g zat dan 1,0 mL *Larutan baku internal* ke dalam vial *"headspace"*, tutup vial dengan septum dan *"crimp cap"*.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan *"headspace autosampler"*, detektor ionisasi nyala dan kolom 0,53 mm x 30 m berisi bahan pengisi *G16* dengan tebal lapisan 1 µm. Pertahankan suhu *autosampler,* jarum injektor, injektor, dan detektor berturut-turut pada 105°, (130°-140°), 150°, dan 200º. Pertahankan suhu kolom seperti tertera pada *Tabel 1*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 11 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Tabel 1

Suhu (°)	Laju suhu (° per menit)	Suhu akhir (°)	Waktu tahan pada suhu akhir (menit)
40	-	40	3
40	8	100	1

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara metanol dan isopropil alkohol tidak kurang dari 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk perbandingan 2-metoksietanol terhadap baku internal tidak lebih dari 10,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif metanol, isopropil alkohol, butil alkohol sekunder, dan 2-metoksietanol berturut-turut 0,5; 0,6; 1,0 dan 1,9.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1,0 mL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah 2-metoksietanol, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right)$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak 2-metoksietanol terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar 2-metoksietanol dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ioheksol dalam g per mL *Larutan uji*.

3-Kloropropan-1,2-diol Tidak lebih dari 0,0025%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 3-Kloropropan-1,2-diol, larutkan, dan encerkan dengan *etil asetat P* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan uji Masukkan 1 g zat ke dalam corong pisah. Larutkan dalam 1 mL air. Ekstraksi 4 kali masing-masing dengan 2 mL *etil asetat P* dan kumpulkan ekstrak. Keringkan kumpulan ekstrak dengan *natrium sulfat anhidrat P*. Saring dan bilas kertas saring dengan sejumlah kecil *etil asetat P*. Kumpulkan bilasan dengan filtrat dan pekatkan filtrat hingga volume 0,7 mL, gunakan tangas air hangat dan aliran nitrogen. Encerkan dengan *etil asetat P* hingga 2 mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler 0,32 mm x 30 m berisi bahan pengisi *G46* dengan tebal lapisan 1 µm. Pertahankan suhu injektor dan detektor berturut-turut pada 230° dan 250º. Pertahankan suhu kolom seperti tertera pada *Tabel 2*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Tabel 2

Suhu (°)	Laju suhu (° per menit)	Suhu akhir (°)	Waktu tahan pada suhu akhir (menit)
80	-	80	2
80	15	275	-
275	-	275	2

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. *[Catatan Waktu retensi puncak 3-kloropropan-1,2-diol lebih kurang 8 menit.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,0 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama: respons puncak utama *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku*.

Amin aromatik bebas Tidak lebih dari 0,05%.

Larutan A Timbang sejumlah *N-(1-naftil) etilendiamin dihidroklorida P*, larutkan dan encerkan dengan campuran *propilen glikol P*-air (70:30) hingga kadar lebih kurang 3 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Ioheksol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL air dan 10,0 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 25-mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 15 mL air, larutkan.

Blangko Masukkan 15 mL air ke dalam labu tentukur 25-mL.

Prosedur Gunakan *Larutan baku, Larutan uji,* dan *Blangko [Catatan Dalam melakukan tahap ini, simpan masing-masing labu dalam air es dan terlindung cahaya sampai semua pereaksi ditambahkan.]* Masukkan masing-masing labu ke dalam *tangas* es selama 5 menit. Ke dalam masing-masing labu tambahkan 1,5 mL *asam hidroklorida 6 N*, aduk, dan 1,0 mL larutan *natrium nitrit P* 20 mg per mL, dan diamkan dalam tangas es selama 4 menit. Angkat labu, tambahkan 1,0 mL larutan *asam sulfamat P* 40 mg per mL, goyang hingga tidak terbentuk gas. *[Catatan Kemungkinan terjadi tekanan.]* Tambahkan 1,0 mL *Larutan A,* encerkan dengan air sampai tanda, dan diamkan selama 5 menit. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* terhadap *Blangko* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 495 nm menggunakan sel 5-cm: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku.*

Warna larutan

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 647,2 mg per mL. Saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,22 µm.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang lebih kurang 400 nm, 420 nm, dan 450 nm, gunakan air sebagai blangko, menggunakan sel 1-cm

Kriteria keberterimaan Seperti tertera pada *Tabel 3*.

Tabel 3

Panjang gelombang (nm)	Batas (au)
400	0,180
420	0,030
450	0,015

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg ioheksol, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat 125-mL, tambahkan 25 mL *natrium hidroksida 1,25 N* dan 500 mg serbuk zink, sambungkan labu Erlenmeyer dengan kondensor refluks, dan refluks selama 1 jam. Dinginkan labu hingga suhu ruang, bilas kondensor dengan 20 mL air, lepaskan labu Erlenmeyer dari kondensor, dan saring campuran. Bilas labu dan penyaring dengan sedikit air, tambahkan bilasan ke dalam filtrat. Tambahkan 5 mL *asam asetat glasial P.* Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometri. Hitung persentase ioheksol, $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{V \times N \times F}{W}\right) \times 100$$

V adalah volume titran yang digunakan dalam mL *Larutan uji*; *N* adalah normalitas titran dalam mEq per mL; *F* adalah bobot ioheksol setara 273,7 mg per mEq; dan *W* adalah bobot zat dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya, pada suhu ruang.

INJEKSI IOHEKSOL
Iohexol Injection

Injeksi Ioheksol adalah larutan steril ioheksol dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Ioheksol, $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, sebagai iodin terikat secara organik. Dapat mengandung sejumlah kecil dapar yang sesuai dan stabilisator dinatrium kalsium edetat. Injeksi ioheksol digunakan secara intravaskular atau intratekal, tidak mengandung antimikroba.

Pemerian Cairan jernih; tidak bewarna hingga kuning pucat.

Baku pembanding *Ioheksol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya, bersifat higroskopis. *Senyawa Sejenis A Ioheksol BPFI; Senyawa Sejenis C Ioheksol BPFI; Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan kesesuaian sistem* seperti yang diperoleh pada *Cemaran organik.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,2 unit Endotoksin FI per 50 mg iodum.

pH <1071> Antara 6,8 dan 7,7.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Iodida bebas Tidak lebih dari 0,02% terhadap kadar ioheksol.

Prosedur Masukkan 5,0 mL volume injeksi ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 20,0 mL air, dan titrasi dengan *perak nitrat 0,001 N LV*, menggunakan elektroda perak dan kombinasi elektroda pembanding yang sesuai.

Tiap mL perak nitrat 0,001 N
setara dengan 0,1269 mg iodum

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Larutan A Gunakan *asetonitril P*.

Larutan B Gunakan air.

Fase gerak Gunakan *Larutan A* dengan peningkatan dari 1% sampai 13% pada kenaikan 0,2% per menit. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ioheksol BPFI, Senyawa Sejenis A Ioheksol BPFI*, dan *Senyawa Sejenis C Ioheksol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,5 mg per mL; 0,0075 mg per mL; dan 0,0069 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A ioheksol dan senyawa sejenis C ioheksol tidak kurang dari 20,0. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk isomer ekso-ioheksol dan senyawa O-alkilasi berturut-turut adalah 1,0 dan antara 1,1 dan 1,4. Respons puncak senyawa sejenis C ioheksol adalah 0,5%±0,1% dibandingkan terhadap jumlah total respons puncak pada kromatogram.]*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa O-akilasi dan puncak cemaran lain dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_T adalah jumlah total respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera *Tabel*.

Tabel

Nama	Batas (%)
senyawa O-akilasi	0,6
Masing-masing cemaran lain	0,1
Total cemaran*	0,3

*Tidak termasuk senyawa O-akilasi
Tidak termasuk puncak dengan waktu retensi antara 0,84 dan 1,0 (relatif terhadap isomer endo ioheksol yaitu respons puncak pertama).

Penetapan kadar

Pipet sejumlah volume zat setara dengan lebih kurang 300 mg iodum, masukkan dalam labu Erlenmeyer 250 mL bersumbat. Tambahkan 25 mL *natrium hidroksida 1,25 N* dan 500 mg serbuk *zink P,* pasang labu ke refluks kondenser, dan refluks selama

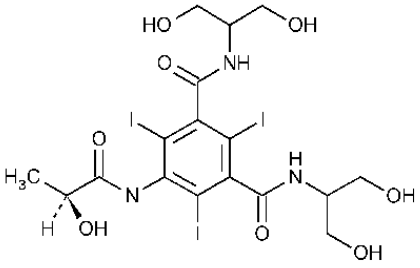
1 jam. Dinginkan labu sampai suhu ruang, bilas kondenser dengan 20 mL air, lepas labu dari kondenser dan saring. Bilas labu dan penyaring dengan sedikit air, tambahkan bilasan ke dalam filtrat. Tambahkan 5 mL *asam asetat glasial P*, dan titrasi dengan *perak nirat 0,1 N LV.*

Tiap mL *perak nitrat 0,1 N*
setara dengan 27,37 mg $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$.

Wadah dan penyimpanan Untuk injeksi intravaskuler atau intratekal, simpan *Dalam wadah dosis tunggal atau ganda*, sebaiknya dari plastik atau gelas tipe I, pada suhu ruang terkendali, terlindung cahaya, jangan dibekukan.

Penandaan Cantumkan untuk langsung membuang bagian yang tidak digunakan; jangan digunakan bila larutan berubah warna atau terdapat endapan. Cantumkan juga cara pemberian. Jika tidak ada dosis spesifik untuk penggunaan secara intratekal, harus dicantumkan "dapat terjadi cedera serius jika digunakan secara intratekal".

IOPAMIDOL
Iopamidol



(S)-N,N'-bis[2-hidroksi-1-(hidroksimetil)etil]-2,4,6-triiodo-5-laktamidoisoftalamida [60166-93-0]
$C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$ BM 777,09

Iopamidol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, Iopamidol, $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sangat larut dalam air; agak sukar larut dalam metanol; praktis tidak larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Iopamidol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; *Senyawa Sejenis A Iopamidol BPFI. Senyawa Sejenis C Iopamidol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Iopamidol BPFI.*

B. Panaskan lebih kurang 500 mg zat pada cawan petri yang sesuai: terbentuk uap ungu.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan identifikasi* sesuai dengan puncak iopamidol pada *Larutan Kesesuaian sistem*, seperti yang diperoleh pada uji *Cemaran organik.*

Rotasi jenis <1081> Antara -4,6 ° dan -5,2°; lakukan penetapan pada suhu 20°, pada panjang gelombang 436 nm. Gunakan larutan zat lebih kurang 400 mg per mL dalam air, jika perlu panaskan dalam tangas air, saring melalui penyaring membran dengan porositas 3 µm atau yang lebih halus.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Amin aromatik bebas Tidak lebih dari 0,02%.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Tambahkan 20 mL air, jika perlu panaskan pada tangas air.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Iopamidol BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 62,5 µg per mL.

Blangko 20 mL air dalam labu tentukur 25-mL.

Prosedur [Catatan Dalam melakukan tahap ini, simpan masing-masing labu dalam air es dan terlindung cahaya sampai semua pereaksi ditambahkan.] Masukkan masing-masing labu ke dalam *tangas* es selama 5 menit, terlindung cahaya. Ke dalam masing-masing labu tambahkan 1 mL *asam hidroklorida P*, aduk, diamkan selama 5 menit, dan tambahkan 1,0 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 50), diamkan dalam selama 5 menit dan 1 mL larutan *ammonium sulfamat P* (3 dalam 25). Kocok, diamkan selama 5 menit *[Catatan Kemungkinan terjadi tekanan.]* Tambahkan 1,0 mL *N-(1-naftil)etilendiamin dihidroklorida P* (1 dalam 1000), campur. Angkat labu, diamkan dalam tangas air lebih kurang 25 ° selama 10 menit. Encerkan dengan air sampai tanda, campur. Segera ukur serapan *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *Blangko* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 500 nm menggunakan sel 1-cm: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku.*

Iodum bebas Timbang saksama lebih kurang 2,0 g zat, masukkan ke dalam tabung sentrifus bersumbat 50-mL. Tambahkan sejumlah air hingga larut, jika perlu panaskan pada tangas air untuk

membantu kelarutan, encerkan dengan air hingga 25 mL. Tambahkan 5 mL *toluen P* dan 5 mL *asam sulfat 2 N*, kocok dan sentrifus: lapisan toluen tidak menunjukkan warna merah.

Iodida bebas Tidak lebih dari 0,001%. Timbang saksama lebih kurang 6,0 g zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 50 mL air, dan tambahkan 2,0 mL *kalium iodida 0,001 M*. Titrasi secara potensiometri dengan *perak nitrat 0,001 N*, gunakan elektroda indikator perak dan elektroda pembanding yang sesuai. Bandingkan dengan blangko, dan buat faktor koreksi.

Tiap mL perak nitrat 0,001 N
Setara dengan 126,9 µg iodida

Asam atau basa bebas Timbang saksama lebih kurang 10,0 g zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 100 mL *air bebas karbon dioksida P*. Gunakan pH meter dan sistem elektroda "*calomel"* berlapis kaca, tambahkan sejumlah volume *asam hidroklorida P 0,01 N* atau *natrium hidroksida 0,01 N LP* hingga pH larutan 7,0: dibutuhkan tidak lebih dari 1,37 mL *natrium hidroksida 0,01 N*, setara dengan asam bebas mengandung 5 mg asam hidroklorida per 100 g, atau tidak lebih dari 0,75 mL *asam hidrokloida 0,01 N*, setara dengan kandungan alkali bebas 3 mg *natrium hiroksida P* per 100 g.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 0,001%.

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

Larutan A Gunakan air.

Larutan B Campuran air-*asetonitril P* (1:1) saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Iopamidol BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Iopamidol BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Iopamidol BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Iopamidol BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 20 µg per mL dan 50 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 0,5 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan air sampai tanda.

Larutan identifikasi Pipet sejumlah *Larutan uji*, encerkan dengan air hingga kadar iopamidol lebih kurang 20 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L11*. Pertahankan suhu kolom pada 60°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Elusi
0-18	100	0	isokratik
18-40	100 → 62	0→ 38	Gradien linier
40-45	62 → 50	38 →50	Gradien linier
45-50	50 → 100	50 → 0	Gradien linier
50-60	100	0	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara senyawa sejenis C iopamidol dan iopamidol tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan untuk masing-masing puncak antara 0,7 dan 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan identifikasi, Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis C iopamidol dan turunan 2-kloro dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_1\times V}{W}\right)\times 100$$

r_i adalah total respons puncak senyawa sejenis C iopamidol dan turunan 2-kloro dari *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak senyawa sejenis C iopamidol dari *Larutan baku;* C_1 adalah kadar senyawa sejenis C iopamidol dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Larutan uji; W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji.* Hitung persentase total cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_2\times V}{W}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak iopamidol dari *Larutan baku;* C_2 adalah kadar iopamidol dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Larutan uji; W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. *[Catatan Jika ditemukan cemaran lain selain cemaran pada tabel, batas cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan*

total cemaran selain senyawa sejenis C iopamidol dan turunan 2-kloro tidak lebih dari 0,20%.]

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Asam monokarboksilat	0,1	0,1
Senyawa sejenis B iopamidol	0,6	0,1
Senyawa sejenis C iopamidol dan turunan 2-kloro	0,9	0,5*
Iopamidol	1,0	-
Isomer 2,3-dihidroksipropil	1,1	0,1
Turunan Diiodo	1,2	0,1
Analog asetil	1,3	0,1
Turunan hidroksietil	1,5	0,1
O-Asetil Iopamidol	2,2	0,1
Turunan N,N-Dimetilamino	2,3	0,1

**Puncak ini, muncul pada waktu retensi 0,9 diintegrasikan bersama untuk menentukan kesesuaian.*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat 125-mL, tambahkan 40 mL *natrium hidroksida 1,25 N* dan 1 g serbuk *zink P*, hubungkan labu Erlenmeyer dengan kondensor refluks, dan refluks selama 30 menit. Dinginkan labu Erlenmeyer hingga suhu ruang, bilas kondensor dengan 20 mL air, lepaskan labu Erlenmeyer dari kondensor, dan saring campuran. Bilas labu dan kertas saring, tambahkan bilasan ke dalam filtrat. Tambahkan 5 mL *asam asetat glasial P* dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N*, tentukan titik akhir secara potensiometri.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 25,90 mg $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya, pada suhu 25º, diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

INJEKSI IOPAMIDOL
Iopamidol Injection

Injeksi Iopamidol adalah larutan steril iopamidol dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung iopamidol, $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung dapar yang sesuai dan dinatrium kalsium edetat sebagai stabilisator. Injeksi iopamidol digunakan secara intravaskular atau intratekal, tidak mengandung zat antimikroba.

Baku pembanding *Iopamidol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; *Senyawa Sejenis A Iopamidol BPFI; Senyawa Sejenis B Iopamidol BPFI; Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Uapkan sejumlah volume zat setara dengan lebih kurang 500 mg iopamidol, pada tangas uap hingga kering. Panaskan residu pada krus yang sesuai: terbentuk uap ungu.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P*-air (60:30:9:1).

Pengencer Campuran *metanol P*-air (9:1).

Larutan uji Pipet sejumlah zat, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Iopamidol BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel* F_{254}. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, biarkan lempeng kering di udara. Amati lempeng di bawah *cahaya ultraviolet* 254 nm: harga R_F bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_F bercak utama *Larutan baku.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,6 unit Endotoksin FI per mg Iodum.

pH <*1071*> Antara 6,5 dan 7,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Amin aromatik bebas Tidak lebih dari 0,05%.

Larutan uji Pipet sejumlah zat setara dengan lebih kurang 500 mg iopamidol, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Tambahkan 20 mL air, campur.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Iopamidol BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 62,5 µg per mL. Masukkan 4,0 mL larutan ini dan 16 mL air dalam labu tentukur 25-mL.

Blangko 20 mL air dalam labu tentukur 25-mL.

Prosedur [Catatan Dalam melakukan tahap ini, simpan masing-masing labu dalam air es dan terlindung cahaya sampai semua pereaksi ditambahkan.] Masukkan masing-masing labu ke dalam *tangas* es selama 5 menit, terlindung cahaya.

Ke dalam masing-masing labu tambahkan 1 mL *asam hidroklorida P*, aduk, diamkan selama 5 menit, dan tambahkan 1,0 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 50), diamkan dalam selama 5 menit dan 1 mL larutan *ammonium sulfamat P* (3 dalam 25). Kocok, diamkan selama 5 menit *[Catatan Kemungkinan terjadi tekanan.]* Tambahkan 1,0 mL *N-(1-naftil)etilendiamin dihidroklorida P* (1 dalam 1000), campur. Angkat labu, diamkan dalam tangas air lebih kurang 25 ° selama 10 menit. Encerkan dengan air sampai tanda, campur. Segera ukur serapan *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *Blangko* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 500 nm menggunakan sel 1-cm: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku.*

Iodum bebas Pipet sejumlah zat, setara dengan lebih kurang 2,0 g iopamidol, masukkan ke dalam tabung gelas bersumbat. Tambahkan 2 mL *asam sulfat 2 N* dan 1,0 mL *toluen P*, kocok dan diamkan hingga lapisan terpisah: lapisan toluen tidak menunjukkan warna merah.

Iodida bebas Tidak lebih dari 3,1 mL *perak nitrat 0,001 N* yang dibutuhkan. Pipet 10 mL zat ke dalam gelas piala, tambahkan 40 mL air, campur. Tambahkan 2,0 mL *kalium iodida 0,001 M*. Titrasi secara potensiometri dengan *perak nitrat 0,001 N*, gunakan elektroda indikator perak dan elektroda pembanding yang sesuai. Bandingkan dengan blangko, dan buat faktor koreksi.

Tiap mL perak nitrat 0,001 N
Setara dengan 126,9 µg iodida

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Larutan A Gunakan air.

Larutan B Campuran air-*metanol P* (3:1) saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah lebih kurang 10,0 mg *Senyawa Sejenis B Iopamidol BPFI* dan *Iopamidol BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Iopamidol BPFI*, larutkan dalam 10 mL air dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah zat, setara dengan lebih kurang 1000 mg iopamidol, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0-6	92,0	8,0
6-18	92,0→ 65,0	8,0 → 35,0
18-30	65,0 → 8,0	35,0 →92,0
30-34	8,0	92,0
34-36	8,0→ 92,0	92,0 → 8,0
36-40	92,0	8,0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara senyawa sejenis B iopamidol dan iopamidol tidak kurang dari 7,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg iopamidol, $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

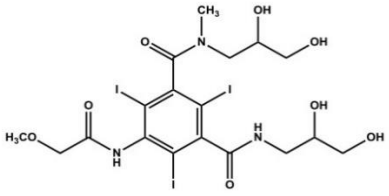
$$12{,}5C \times \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Iopamidol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* r_u dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Injeksi untuk intravaskuler atau intratekal, *Dalam wadah dosis tunggal atau ganda*, sebaiknya gelas tipe I, terlindung cahaya.

Penandaan Cantumkan untuk membuang bagian yang tidak digunakan dan sebelum digunakan periksa adanya bahan partikulat. Cantumkan juga cara pemberian.

IOPROMIDA
Iopromidae



N,N'-bis(2,3-dihidroksipropil)-2,4,6-triiodo-5-(2-metoksiasetamido)-N-metilisoftalamida [73334-07-3]
$C_{18}H_{24}I_3N_3O_8$ BM 791,11

Iopromida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,5%, $C_{18}H_{24}I_3N_3O_8$, dihitung terhadap zat anhidrat bebas pelarut.

Pemerian Serbuk; putih sampai sedikit kuning.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam dimetil sulfoksida; praktis tidak larut dalam etanol, dalam aseton, dan dalam eter.

Baku pembanding *Iopromidaa BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Iopromidaa BPFI. Senyawa Sejenis B Iopromidaa BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Iopromidaa BPFI.*

B. Harga R_f bercak utama pada kromatogram yang dikembangkan dalam *Fase gerak basa* dari *Larutan Uji* sesuai dengan *Larutan Baku* seperti yang diperoleh pada *Cemaran umum*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 0,002%.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,00 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, larutkan, dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 12 mL larutan dan masukkan ke dalam tabung reaksi, tambahkan 2,0 mL *dapar asetat pH 3,5*.

Larutan baku Pipet 1 mL *Larutan baku Timbal* (mengandung timbal 10 µg), masukkan ke dalam tabung reaksi, tambahkan 9,0 mL air, 2,0 mL *Larutan uji*, dan 2,0 mL *dapar asetat pH 3,5.*

Pembanding warna larutan tioasetamida-gliserin basa Campuran 15 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 5 mL air, tambahkan 20 mL gliserin. Pipet 1 mL larutan dan 0,2 mL *tioasetamida LP* ke dalam masing-masing dua tabung pembanding warna, dan panaskan dalam tangas air mendidih selama 20 detik. Gunakan segera.

Prosedur Segera tambahkan *Larutan uji* ke dalam tabung berisi *Pembanding warna larutan tioasetamida-gliserin basa*, dan masukkan *Larutan baku* ke tabung lainnya. Campur, diamkan selama 2 menit. Amati bagian bawah tabung dengan latar belakang bewarna putih: warna *Larutan uji* tidak lebih gelap dari *Larutan baku*.

Iodum bebas Timbang saksama lebih kurang 2,0 g zat, masukkan ke dalam tabung kaca bersumbat, larutkan dalam 20 mL air. Tambahkan 2 mL *toluen P* dan 2 mL *asam sulfat encer LP*, kocok kuat: lapisan toluen tidak menunjukkan warna merah.

Iodida bebas Tidak lebih dari 0,002%. Timbang saksama lebih kurang 10,0 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 150 mL, larutkan dalam 70 mL air. Atur pH hingga 3,5 ± 0,5 dengan penambahan *asam sulfat 0,1 N*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,001 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometri, gunakan elektroda platinum atau perak kombinasi dengan elektroda pembanding yang sesuai.

Tiap mL perak nitrat 0,001 N
setara dengan 126,9 µg iodida

Amin aromatik bebas tidak lebih dari 0,1%.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 20 mL air.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Iopromidaa BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL. Pipet 2 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 18,0 mL air.

Blangko 20 mL air dalam labu tentukur 25-mL.

Prosedur [Catatan Dalam melakukan tahap ini, simpan masing-masing labu dalam air es dan terlindung cahaya sampai semua pereaksi ditambahkan.] Masukkan masing-masing labu ke dalam *tangas* es selama 5 menit, terlindung cahaya. Ke dalam masing-masing labu tambahkan pelan-pelan 1,0 mL *asam hidroklorida 8 N*, aduk, diamkan selama 5 menit, dan tambahkan 1,0 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 50), diamkan selama 5 menit dan tambahkan 0,5 mL larutan *asam sulfamat P* (8 dalam 100) yang dibuat segar. Kocok kuat beberapa kali selama 5 menit hingga tidak terbentuk gas *[Catatan Kemungkinan terjadi tekanan.]* Tambahkan 1,0 mL *N-(1-naftil)etilendiamin dihidroklorida P* (1 dalam 1000), dalam campuran *propilenglikol P*-air (70:30), yang dibuat segar, campur. Angkat labu, diamkan dalam tangas air lebih kurang 25° selama 10 menit. Encerkan dengan air sampai tanda, campur. Awaudarakan dengan sonikasi selama 1 menit. Segera ukur serapan *Larutan baku, Larutan uji,* dan *Blangko* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 495 nm menggunakan sel 1-cm. Serapan *Larutan baku* tidak kurang dari 0,40. Hitung persentase amin aromatik bebas dalam zat dengan rumus:

$$10 \times \left(\frac{W_S}{W_U}\right) \times \left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

W_S jumlah *Senyawa Sejenis A Iopromidaa BPFI* dalam mg *Larutan baku*; W_U jumlah zat, dalam mg *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Etanol Tidak lebih dari 0,4% etanol. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Ukur saksama sejumlah *etanol P*, encerkan dalam *dimetilformamida P* hingga kadar lebih kurang 0,050 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL.

Blangko Gunakan *dimetilformamida P*

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan injektor *"headspace"* dan detektor ionisasi nyala 240 nm dan kolom kapiler berukuran 0,25 mm x 30 m, berisi bahan pengisi *G43* dengan tebal lapisan 1,4 µm. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa, laju alir lebih kurang 27 cm per detik. Pertahankan suhu kolom pada 40° selama 10 menit, kemudian dinaikkan 5° per menit hingga 70° dan kemudian dinaikkan 30° per menit hingga 220°. Pertahankan suhu injektor, *"headspace"* dan detektor berturut-turut pada 160°, 80° dan 250°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi etanol lebih kurang 3 menit dan simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Blangko*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: tidak ada puncak yang muncul selama waktu retensi etanol.

Prosedur [Catatan gunakan respons puncak yang teridentifikasi.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,0 mL) *Larutan uji, Larutan baku* dan *Blangko*, ke dalam vial *"headspace"* terpisah, tambahkan masing-masing 10 µL *asam hidroklorida 1 N*, tutup vial. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama, Hitung kadar alkohol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C}{I}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar alkohol (C_2H_5OH) dalam mg per mL dalam *Larutan baku*; *I* adalah jumlah iopromidaa dalam mg per mL dalam *Larutan uji.* Gunakan persentase yang diperoleh untuk menghitung *Penetapan kadar* bebas pelarut.

Senyawa N-asetil (senyawa sejenis B iopromida) Tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Hitung persentase senyawa sejenis B iopromidaa dalam zat dengan rumus:

$$20\times\left(\frac{W_B}{W_I}\right)\times\left(\frac{A_{Y1}+A_{Y2}}{R_{Y1}+R_{Y2}}\right)$$

W_B adalah jumlah *Senyawa Sejenis B Iopromidaa BPFI* dalam mg *Larutan baku senyawa sejenis B*; W_I adalah jumlah iopromidaa dalam mg *Larutan uji;* A_{Y1} dan A_{Y2} berturut-turut adalah respons puncak Y1- dan Y2- isomer senyawa sejenis B iopromidaa dalam *Larutan uji;* R_{Y1} *dan* R_{Y2} berturut-turut adalah respons puncak Y1- dan Y2- isomer senyawa sejenis B iopromidaa dalam *Larutan baku*.

Cemaran umum <481> Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Lapis tipis *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Fase gerak basa Campuran *dioksan P*-air-*amonium hidroksida P* (85:15:4).

Fase gerak asam Campuran *kloroform P-metanol P*-air-*asam formiat 96%* (62:32:6:2).

Penampak bercak Campuran 10 mL *Larutan A*, 10 mL *Larutan B* dan 2,0 mL *Larutan C*. Gunakan dalam waktu 30 menit.

Larutan baku Buat larutan *Iopromidaa BPFI* dalam campuran *metanol P*-air (1:1) dengan kadar 0,01; 0,05; 0,1 dan 0,2 mg per mL.

Larutan uji Buat larutan zat 10 mg per mL dalam campuran *metanol P*-air (1:1).

Larutan A Timbang saksama lebih kurang 2,7 g *besi(III) klorida P*, larutkan dalam 100 mL *asam hidroklorida 2,4 N*, simpan dalam lemari pendingin.

Larutan B Timbang saksama lebih kurang 3,5 g *kalium besi(III) sianida P*, larutkan dalam 100 mL air, simpan dalam lemari pendingin.

Larutan C Timbang saksama lebih kurang 5,0 g *natrium arsenat P*, larutkan dalam 30 mL *natrium hidroksida 1 N* yang sudah didinginkan hingga 0°. Sambil diaduk, campur dengan 65 mL *asam hidroklorida 2,4 N*, dan simpan pada suhu ruang. Gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah berturut-turut 1 µL dan 2 µL *Larutan uji* dan 1 µL masing-masing *Larutan baku* pada dua lempeng kromatografi. Masukkan satu lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak asam*, dan lempeng kedua ke dalam *Bejana kromatograf* yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak basa*. Biarkan *Fase gerak* pada masing-masing lempeng merambat sampai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada suhu ruang.

Pengamatan Pertama, amati masing-masing lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm; kedua, paparkan dengan uap amonia pada lempeng yang dijenuhkan dengan *Fase gerak asam* selama 10 sampai 30 menit dan keringkan pada udara. Pada masing-masing lempeng paparkan pada cahaya ultraviolet 254 nm tanpa penyaring selama beberapa

menit sampai terjadi bercak utama berwarna kuning. Semprot dengan *Penampak bercak* dan amati dibawah cahaya. Hitung persentase semua bercak lain, kecuali bercak amin aromatik bebas dan senyawa sejenis B iopromidaa.

Batas Jumlah total bercak lain dari *Larutan uji*, kecuali bercak amin aromatik bebas dan senyawa sejenis B iopromida yang didapat pada uji *Senyawa sejenis B iopromida* adalah tidak lebih dari 3,0%.

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

Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Gunakan kromatogram dari *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.* Hitung persentase isomer iopromida E1 dan Z1 dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{E1}+r_{Z1}}{r_{E1}+r_{E2}+r_{Z1}+r_{Z2}}\right)\times 100$$

r_{E1}, r_{E2}, r_{Z1}, dan r_{Z2}, berturut-turut adalah respons puncak isomer iopromidaa E1, E2, Z1 dan Z2 dalam *Larutan uji*; Antara 40,0% dan 51,0% isomer E1 dan Z1. Hitung persentase isomer iopromidaa E2 dan Z2 dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{E2}+r_{Z2}}{r_{E1}+r_{E2}+r_{Z1}+r_{Z2}}\right)\times 100$$

Antara 49,0% dan 60,0% isomer E2 dan Z2.

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

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air (1:1).

Fase gerak [Catatan Gunakan kloroform P, metanol P dan air yang sudah disaring dan diawaudarakan.] Campur 6 g *kloroform P* dengan 59 g *metanol P*, tambahkan 900 g air. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dan tidak boleh digoyang atau diaduk selama digunakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 38 mg *Iopromida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku senyawa sejenis B Timbang saksama lebih kurang 1,9 mg *Senyawa Sejenis B Iopromidaa BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 38 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 20°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan* baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif untuk isomer iopromidaa E1, E2, Z1 dan Z2 berturut-turut adalah 0,70; 0,75; 0,85 dan 1,0; resolusi, *R,* antara isomer iopromida Z1 dan Z2 tidak kurang dari 2,0*;* dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk iopromida tidak lebih dari 2,0 %. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku senyawa sejenis B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif isomer senyawa sejenis B iopromidaa Y1 dan Y2 berturut-turut 0,28 dan 0,31; dan perbandingan *"signal to noise"* isomer senyawa sejenis B iopromida Y2 tidak kurang dari 20.

Tentukan puncak pada kromatogram yang sesuai dengan isomer E sebagai berikut: Pipet sejumlah *Larutan baku* ke dalam vial, tutup dengan *"crimp-top"* dan panaskan hingga 121° selama 15 menit kemudian dinginkan. Suntikkan sejumlah larutan. Bandingkan kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku* yang tidak dipanaskan dan catat waktu retensi dimana respons puncak isomer E bertambah setelah pemanasan.

Prosedur [Catatan Gunakan respons puncak yang teridentifikasi.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku, Larutan baku senyawa sejenis B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Alirkan *Fase gerak* selama tidak kurang dari 60 menit antara tiap *penyuntikan* untuk mencegah gangguan dari puncak elusi amina. Hitung jumlah dalam mg iopromidaa, $C_{18}H_{24}I_3N_3O_8$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$C\times\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Iopromidaa BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S adalah jumlah respons puncak isomer iopromidaa E1, E2, Z1 dan Z2 berturut-turut dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

INJEKSI IOPROMIDA
Iopromidae Injection

Injeksi Iopromida adalah larutan steril iopromida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung iopromida, $C_{18}H_{24}I_3N_3O_8$, tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung sejumlah kecil larutan

dapar yang sesuai dan stabilisator dinatrium kalsium edetat, tidak mengandung antimikroba.

Baku pembanding *Iopromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; *Senyawa Sejenis A Iopromida BPFI; Senyawa Sejenis B Iopromida BPFI; Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Uapkan 3 mL volume injeksi hingga kering, dan pijarkan residu menggunakan krus di dalam lemari asam: terbentuk uap ungu.

B. Harga R_f bercak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Cemaran umum*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,25 unit Endotoksin FI per mL injeksi.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi* dan memenuhi syarat *Cemaran umum* dalam *Iopromida.*

Iodum bebas Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan 2 g iopromida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50-mL, encerkan dengan air hingga 24 mL. Tambahkan 2 mL *toluen P* dan 2 mL *asam sulfat encer LP*, dan kocok: lapisan toluen tidak menunjukkan warna merah.

Iodida bebas Tidak lebih dari 80 µg iodida per g iopromida dari jumlah yang tertera pada etiket. masukkan 10,0 mL injeksi dan 50 mL air, ke dalam labu titrasi 150-mL. Titrasi dengan *perak nitrat 0,001 N*, tentukan titik akhir secara potensiometri, gunakan elektroda platinum atau perak dalam kombinasi dengan elektroda pembanding.

Tiap mL *perak nitrat 0,001 N*
setara dengan 126,9 µg iodida

Amin aromatik bebas tidak lebih dari 0,2%.

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Amin aromatik bebas* dalam *Iopromida*, kecuali penyiapan *Larutan uji.*

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 500 mg iopromida, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan air hingga 20 mL. Hitung persentase amin aromatik bebas dalam injeksi dengan rumus:

$$10 \times \left(\frac{Ws}{CV} \right) \times \left(\frac{A_U}{A_S} \right)$$

W_S adalah jumlah *Senyawa Sejenis A Iopramid BPFI* dalam mg *Larutan baku*; *C* adalah kadar iopromida yang digunakan dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang tertera pada etiket; *V* adalah jumlah volume injeksi yang digunakan dalam mL *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa N-asetil (Senyawa sejenis B iopramid) Tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Gunakan kromatogram dari *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.* Hitung persentase senyawa sejenis B iopramid dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{W_B}{C} \right) \times \left(\frac{A_{Y1} + A_{Y2}}{R_{Y1} + R_{Y2}} \right)$$

W_B adalah jumlah *Senyawa Sejenis B Iopromida BPFI* yang digunakan untuk menyiapkan *Larutan baku senyawa sejenis B*; *C* adalah kadar iopromida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; A_{Y1} dan A_{Y2} berturut-turut adalah respons puncak isomer senyawa sejenis B iopramid Y1 dan Y2 dalam *Larutan uji;* R_{Y1} *dan* R_{Y2} berturut-turut adalah respons puncak isomer senyawa sejenis B iopramid Y1 dan Y2 dalam *Larutan baku senyawa sejenis B*.

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

Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Gunakan kromatogram dari *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.* Hitung persentase isomer iopromida dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_{EI} + r_{E2} + r_{ZI} + r_{Z2}} \right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing isomer iopromida; r_{E1}, r_{E2}, r_{Z1}, dan r_{Z2} adalah respons puncak isomer iopromida E1, E2, Z1 dan Z2 dalam *Larutan uji*; Antara 8,0% dan 12,0% isomer E1; Antara 9,0% dan 14,0% isomer E2; Antara 32,0% dan 40,0% isomer ZI; Antara 38,0% dan 46,0% isomer Z2.

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

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku, Larutan baku senyawa sejenis B dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Iopromida*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,9 mg per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Iopromida*. Hitung jumlah dalam mg, iopromida, $C_{18}H_{24}I_3N_3O_8$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C\times L}{D}\right)$$

r_U dan r_S adalah jumlah respons puncak isomer iopromidaa E1, E2, Z1 dan Z2 berturut-turut dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Iopromidaa BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg per mL injeksi iopromida dari yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar iopromida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan volume injeksi yang digunakan dan faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, terlindung dari cahaya, simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Cantumkan jangan digunakan bila larutan terdapat bahan partikulat dan setelah digunakan buang bagian yang tidak digunakan. Cantumkan tidak digunakan untuk intratekal.

IKHTAMOL
Ikhtiol
Ichtammol

Ikhtamol [8029-68-3]

Ikhtamol diperoleh dengan cara penyulingan destruktif mineral batu bara muda tertentu, sulfonasi destilat dan netralisasi menggunakan amonia. Ikhtamol mengandung tidak kurang dari 2,5% amonia (NH_3) dan tidak kurang dari 10,0% belerang total (S).

Pemerian Cairan kental; coklat kemerahan hingga hitam kecoklatan; berbau khas, kuat.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, gliserin, minyak lemak dan lemak; sebagian larut dalam etanol dan eter.

Identifikasi

A. Encerkan 10 mL dengan 90 mL air dan aduk selama 5 menit menggunakan pengaduk magnetik. Tambahkan 25 mL *asam klorida P* dan campur: terbentuk endapan berat seperti resin. Enaptuangkan beningan, *bilas* endapan dengan *asam klorida 2 N* hingga *bilasan* terakhir hampir tidak berwarna. Pindahkan endapan ke atas kertas serap, biarkan selama 10 menit dan pindahkan 10 mg endapan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL. Ke dalam labu tambahkan 100 mL *eter P*, hubungkan labu dengan pendingin udara, aduk selama 30 menit menggunakan pengaduk magnetik: endapan tidak larut sempurna.

B. Pada larutan (1 dalam 10) tambahkan *natrium hidroksida 1 N*, panaskan hingga mendidih: terjadi gas amoniak.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 50,0%; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 8 jam dan dilanjutkan pada suhu 100° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Batas amonium sulfat Tidak lebih dari 8,0% $(NH_4)_2SO_4$; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 100 mL, tambahkan 25 mL *etanol P*. Aduk, saring dan *bilas* penyaring dengan campuran *eter P* dan *etanol P* volume sama hingga *bilasan* terakhir jernih dan tidak berwarna. Biarkan penyaring dan sisa mengering di udara kemudian lewatkan 200 mL air hangat yang sedikit diasamkan dengan *asam klorida P*. Panaskan filtrat hingga mendidih, tambahkan *barium klorida LP* berlebih dan panaskan selama 1 jam di atas tangas uap. Kumpulkan endapan barium sulfat di atas penyaring, *bilas* dengan baik, keringkan dan pijarkan hingga bobot tetap.

Tiap gram barium sulfat
setara dengan 566,1mg $(NH_4)_2SO_4$

Penetapan kadar amonia Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, larutkan dalam 100 mL air, pindahkan larutan ke dalam labu suling, tambahkan 3 g *parafin P* dan 20 mL larutan *natrium hidroksida P* (4 dalam 10). Hubungkan labu dengan pendingin dan celupkan ujung bawah pendingin ke dalam 30,0 mL *asam sulfat 0,5 N LV*, destilasi perlahan-lahan, kumpulkan lebih kurang 50 mL destilat dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* menggunakan *merah metil LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam sulfat 0,5 N
setara dengan 8,515 mg NH_3

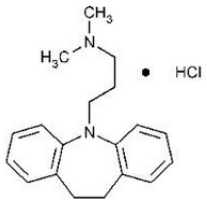
Penetapan kadar belerang total Timbang saksama 500 sampai 800 mg zat, masukkan ke dalam labu Kjehldahl dengan bantuan 20 mL air. Tambahkan 3 g *kalium klorat P* kemudian perlahan-lahan 30 mL *asam nitrat P* dan uapkan campuran di atas lempeng

pemanas hingga lebih kurang 5 mL. Dinginkan, ulangi proses oksidasi dengan 3 g *kalium klorat P* dan 30 mL *asam nitrat P* dan uapkan hingga lebih kurang 5 mL. Tambahkan 25 mL *asam klorida P*, uapkan lagi hingga lebih kurang 5 mL. Tambahkan 100 mL air, panaskan hingga mendidih, saring dan *bilas* dengan baik. Pada filtrat panas tambahkan 25 mL *barium klorida LP* dan panaskan di atas tangas uap selama 1 jam. Kumpulkan barium sulfat dalam krus penyaring yang telah dipijarkan dan ditara, *bilas*, keringkan dan pijarkan, kemudian dinginkan dan timbang.

Tiap gram barium sulfat
setara dengan 137,4 mg S

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

IMIPRAMIN HIDROKLORIDA
Imipramine Hydrochloride



5-[3-(Dimetilamino)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenz(b,f)-azepin monohidroklorida [113-52-0]
$C_{19}H_{24}N_2$.HCI BM 316,88

Imipramin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{24}N_2$.HCI, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan etanol; larut dalam aseton; tidak larut dalam benzen dan eter.

Baku pembanding *Desipramin Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Imipramin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat; *Iminodibenzil BPFI*; lakukan pengeringan dengan silika gel selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Imipramin Hidroklorida BPFI.*

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

C. Larutkan 0,10 g zat dalam 2 mL *etanol P*, tambahkan 1 mL *asam nitrat 2 N* dan 3 tetes *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih, yang larut pada penambahan tetes demi tetes *amonium hidroksida P.*

Suhu lebur <1021> Antara 170º dan 174º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Iminodibenzil Tidak lebih dari 0,1%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Iminodibenzil BPFI*, larutkan dalam *etanol P* dan encerkan bertahap dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL. Masukkan 1,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur aktinik rendah 25-mL, tambahkan 10 mL campuran *asam klorida P-etanol P* (1:1).

Larutan uji Timbang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 25-mL, tambahkan 10 mL campuran *asam klorida P-etanol P* (1:1).

Prosedur Pada kedua labu tentukur di atas yang masing-masing berisi *Larutan baku* dan *Larutan uji* dan labu tentukur 25-mL ketiga yang berisi 10 mL campuran *asam klorida P-etanol P* (1:1) sebagai blangko, tambahkan masing-masing secara perlahan 5 mL larutan *furfural P* 0,4% v/v dalam *etanol P*, campur, tambahkan 5 mL *asam klorida P* dan biarkan dalam tangas air bersuhu tetap 25º selama 3 jam. Encerkan masing-masing labu dengan campuran *asam klorida P-etanol P* (1:1) sampai tanda. Ukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 565 nm. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Cemaran organik Iminodibenzil tidak lebih dari 0,1%; N-(dimetilaminopropil)iminostilben tidak lebih dari 0,1%; cemaran lain tidak lebih dari 0,2%; total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah.]*

Fase gerak, Pelarut, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Imipramin Hidroklorida BPFI* dan *Iminodibenzil BPFI,* larutkan dalam *asetonitril P* dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar masing-masing lebih kurang 2,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 63 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Waktu retensi relatif untuk N-(dimetilaminopropil) iminostilben dan imipramin berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0. Hitung persentase iminodibenzil dalam zat dengan rumus:

$$5\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Iminodibenzil BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak iminodibenzil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$5\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Imipramin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran, tidak termasuk iminodibenzil dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak imipramin dari *Larutan baku.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah.]*

Fase gerak Buat campuran *Larutan natrium perklorat 0,06 M - asetonitril P - trietilamin P* (625:375:1), saring dan awaudarakan, atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *asam perklorat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Buat campuran air-*asetonitril P* (5:3).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 15 mg *Imipramin Hidroklorida BPFI* dan *Desipramin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Imipramin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksamalebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 269 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak imipramin dan puncak desipramin tidak kurang dari 1,3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

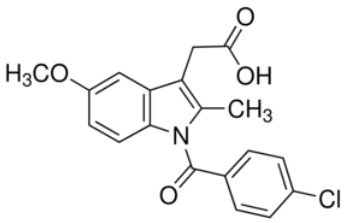
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg imipramin hidroklorida, $C_{19}H_{24}N_2$.HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Imipramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak imipramin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INDOMETASIN
Indomethacin



Asam 1-(p-klorobenzoil)-5-metoksi-2-metilindol-3-asetat [53-86-1]

$C_{19}H_{16}ClNO_4$ BM 357,79

Indometasin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dihitung terhadap zat kering

Pemerian Serbuk hablur, polimorf kuning pucat hingga kuning kecoklatan; tidak berbau atau hampir tidak berbau. Peka terhadap cahaya; meleleh pada suhu lebih kurang 162°.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Indometasin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Indometasin; Senyawa sejenis B Indometasin.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Indometasin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 25 µg per mL dalam campuran *asam hidroklorida P-metanol P* (1 dalam 120) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Indometasin BPFI*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pola difraksi sinar-X seperti tertera pada *Difraksi sinar-X* <811> sesuai dengan *Indometasin BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada tekanan kurang dari 5 mmHg pada suhu 100˚ selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

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

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPFI; Senyawa sejenis A Indometasin* dan *Senyawa sejenis B Indometasin*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar masing-masing 0,002; 0,002 dan 0,01 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5µm. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 30º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B indometasin dan senyawa sejenis A indometasin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk senyawa sejenis A indometasin dan senyawa sejenis B indometasin tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tiap cemaran spesifik dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak cemaran spesifik dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis yang sesuai dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Indometasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar indometasin dalam mg per mL *Larutan uji.* Hitung persentase masing-masing cemaran non-spesifik dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran non-spesifik dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak indometasin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Indometasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar indometasin dalam mg per mL *Larutan uji.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Keberterimaan (%)
Senyawa sejenis A indometasin	0,24	0,1
Senyawa sejenis B indometasin	0,37	0,5
Indometasin	1,0	-
Cemaran lain non-spesifik	-	0,10
Total cemaran	-	1,0

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

Larutan A Gunakan *Asam format 0,1%*.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Campuran *Larutan A-Larutan B* (55:45). Saring dan awaudarakan.

Pengencer Buat campuran *Larutan A-Larutan B* (55:45). Atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,2 N*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPFI,* larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar 0,5 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar 0,5 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Indomestasin BPFI; Senyawa sejenis A Indometasin BPFI* dan *Senyawa sejenis B*

Indometasin BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar masing-masing 2,0; 0,002; dan 0,01 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5µm. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 30º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B indometasin dan senyawa sejenis A indometasin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A indometasin dan senyawa sejenis B indometasin berturut-turut 0,24 dan 0,37].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak indometasin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Indometasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar indometasin dalam mg per mL *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KAPSUL INDOMETASIN
Indomethacin Capsule

Kapsul Indometasin mengandung Indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Indometasin BPFI;* lakukan pengeringan dengan tekanan kurang dari 5 mmHg, pada suhu 100˚ selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah isi kapsul, setara dengan lebih kurang 50 mg indometasin, dengan 10 mL *aseton P* selama lebih kurang 2 menit, saring. Masukkan 5 mL filtrat ke dalam labu bertutup, tambahkan 20 mL air dan kocok selama lebih kurang 2 menit hingga terbentuk endapan dan menghablur. Saring dan kumpulkan hablur. Keringkan hablur di udara, kemudian keringkan pada tekanan kurang dari 5 mmHg pada suhu 100˚ selama 2 jam; spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Indometasin BPFI* yang telah dihablurkan kembali dengan cara sama dari larutan 25 mg per 5 mL *aseton P*.

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan uji Kocok sejumlah isi kapsul setara dengan 25 mg indometasin dalam 25 mL *metanol P*, saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm, keringkan dengan aliran udara. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi campuran *kloroform P-metanol P* (4:1). Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: intensitas dan harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 750 mL campuran *dapar fosfat pH 7,2*-air (1:4).

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Indometasin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPFI*, larutkan dalam campuran *metanol P-dapar fosfat pH 7,0* (1:1) hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan uji Masukkan isi 1 kapsul ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL air dan biarkan selama 10 menit, kocok sesekali. Tambahkan 60 mL *metanol P*, kocok selama 10 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sentrifus. Encerkan sejumlah larutan jernih secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan campuran *metanol P-dapar fosfat pH 7,0* (1:1) hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm terhadap blangko campuran *metanol P-*

dapar fosfat pH 7,0 (1:1). Hitung jumlah dalam mg indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\times\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah Indometasin dalam mg per kapsul seperti yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Indometasin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar indometasin dalam µg per mL *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Indometasin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dalam 2 mL *metanol P* dan encerkan dengan *dapar fosfat pH 7,2* sampai tanda. Pipet 25 mL larutan ke dalam corong pisah dan ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 25 mL *metilen klorida P*. Saring ekstrak melalui kapas, kumpulkan filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL, bilas penyaring dengan *metilen klorida P* dan encerkan dengan *metilen klorida P* sampai tanda. Kadar *Larutan baku* lebih kurang 31 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 25 mg indometasin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 2 mL *metanol P*, kocok selama 10 menit, encerkan dengan *dapar fosfat pH 7,2* sampai tanda. Masukkan lebih kurang 50 mL ke dalam tabung sentrifuga dan sentrifus selama 15 menit. Pipet 25 mL beningan ke dalam corong pisah 125 mL dan ekstraksi 3 kali tiap kali dengan 25 mL *metilen klorida P*. Saring ekstrak melalui kapas ke dalam labu tentukur 100-mL, bilas penyaring dengan *metilen klorida P*, encerkan dengan *metilen klorida P* sampai tanda.

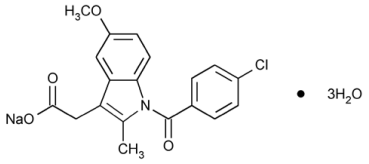
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 318 nm terhadap blangko *metilen klorida P*. Hitung jumlah dalam mg indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dalam kapsul dengan rumus:

$$\frac{A_U}{A_S}\times 0{,}8C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Indometasin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INDOMETASIN NATRIUM
Indomethacin Sodium



Natrium 1-(p-klorobenzoil)-5-metoksi-2-metilindol-3-asetat, trihidrat [74252-25-8]

$C_{19}H_{15}ClNNaO_4.\ 3H_2O$ BM 433,82

Anhidrat BM 379,78

Indometasin Natrium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{19}H_{15}ClNNaO_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur kuning muda.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform dan dalam aseton.

Baku pembanding *Indometasin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan seperti yang tertera pada *Identifikasi B* dalam *Indometasin untuk Injeksi*.

B. Pijarkan di atas kawat platinum dalam nyala api yang tidak berwarna: terbentuk nyala berwarna kuning.

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

Susut pengeringan <1121> Antara 11,5% dan 13,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100° selama 2 jam dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 2 bpj.

Aseton Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Pipet 1 mL *aseton P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda dan kocok. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan air sampai tanda dan kocok, sumbat labu, dinginkan dalam tangas es.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 15 mL, larutkan dalam 1,0 mL air dingin. Vorteks larutan, tambahkan 1,0 mL *asam hidroklorida 0,24 N*, segera sentrifus, pisahkan beningan, saring. Kumpulkan filtrat dalam tabung yang sesuai, tutup dan dinginkan dalam tangas es.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, dan kolom 3 mm × 1,8 m berisi bahan pengisi *S3*. Pertahankan suhu kolom pada 165°, gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k*', aseton antara 4 dan 7; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 3 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama 6 menit, ukur respons puncak. Hitung persentase aseton dalam zat, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{10}{W_U}\right)0{,}79$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; W_U adalah jumlah dalam mg zat yang digunakan dalam *Larutan uji*; 0,79 adalah bobot jenis aseton.

Cemaran organik Asam 4-klorobenzoat dan asam 5-metoksi-2-metil-3-indolasetat tidak lebih dari 0,2%; *cemaran lain*tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%.

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

Fase gerak, *Pengencer*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet 2 mL *Larutan cemaran persediaan* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan kocok. Larutan mengandung asam 4-klorobenzoat dan asam 5-metoksi-2-metil-3-indolasetat masing-masing 0,002 mg per mL.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama 25 menit, dan ukur respons puncak yang memiliki waktu retensi yang sama dengan *Larutan baku*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 5,0%. Hitung persentase asam 4-klorobenzoat dan asam 5-metoksi-2-metil-3-indolasetat dalam zat, dengan rumus:

$$20\,\frac{\left(\frac{r_U}{r_S}\right)}{\left[W_U\,(1{,}00-0{,}01\,L)\right]}$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; W_U adalah jumlah dalam mg zat yang digunakan dalam *Larutan uji* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*; *L* adalah persentase penyusutan bobot pada uji *Susut pengeringan*. Hitung persentase masing-masing puncak selain puncak pelarut, puncak indometasin, puncak asam 4-klorobenzoat dan asam 5-metoksi-2-metil-3-indolasetat pada kromatogram *Larutan uji*, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_T adalah jumlah semua respons puncak, selain puncak pelarut.

Syarat lain Jika pada etiket tertera indometasin natrium steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Pirogen* dalam *Indometasin untuk Injeksi*. Bila dinyatakan pada etiket dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi, memenuhi syarat *Pirogen* seperti tertera pada *Indometasin untuk Injeksi.*

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P*–air–*asetonitril P*–*asam fosfat P* (550:300:150:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (3:1)

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar 0,16 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, kocok. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan cemaran persediaan Timbang sejumlah asam 4-klorobenzoat dan asam 5-metoksi-2-metil-3-indolasetat, larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga diperoleh kadar masing-masing 0,2 mg per mL.

Larutan resolusi Buat campuran *Pengencer* - *Larutan baku*-*Larutan cemaran persediaan* (7:2:1).

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1*, pertahankan suhu kolom pada 35º±1°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam kromatogram dan ukur

respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k*', tidak kurang dari 2,5 untuk puncak indometasin; efisiensi kolom tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,3; resolusi, *R*, antara puncak asam 4-klorobenzoat dan asam 5-metoksi-2-metil-3-indolasetat tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0 %

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, indometasin natrium, $C_{19}H_{15}ClNNaO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{379{,}78}{357{,}79}\right)(500C)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *379,78* dan *357,79* berturut-turut adalah bobot molekul indometasin natrium anhidrat dan indometasin; *C* adalah kadar *Indometasin Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung dari cahaya.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

INDOMETASIN UNTUK INJEKSI
Indomethacin for Injection

Indometasin untuk Injeksi mengandung Indometasin Natrium setara dengan Indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Indometasin BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.* Gunakan detektor *diode array* 200 sampai 400 nm.

Larutan terkonstitusi Saat digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi* <1>, *uji khusus, kelengkapan dan kejernihan larutan.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 20 unit *Endotoksin FI* per mg indometasin. Lakukan penetapan dengan melarutkan Indometasin untuk injeksi dalam Air Pereaksi LAL hingga kadar 1,0 mg per mL indometasin.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air (1 dalam 2000) mengandung 0,3 mL larutan kalium klorida jenuh per 100 mL.

Bahan partikulat dalam injeksi <751> Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi Volume Kecil.*

Senyawa Sejenis B Indometasin Tidak lebih dari 2,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang 0,22 mg *Senyawa Sejenis B Indometasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,22 mg per mL. Pipet 1 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan 150 mL *asetonitril P*, encerkan dengan air sampai tanda dan kocok. Larutan mengandung senyawa sejenis B indometasin 0,00044 mg per mL.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis B indometasin sebagai bagian dari indometasin untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B indometasin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Indometasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar indometasin dalam mg per mL

Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Syarat lain Memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>, *Keseragaman Sediaan* <911>, dan memenuhi persyaratan etiket seperti yang tertera pada *Injeksi <1>*.

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P*–air–*asam fosfat P* (600:400:1), saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air–*asetonitril P*–*asam fosfat P* (700:300:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Indometasin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* sejumlah 30% volume labu, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar *Larutan baku* 0,1 mg per mL indometasin.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah sampel tidak kurang dari 10 wadah, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor *diode array* 200-400 nm pada panjang gelombang analisis 240 nm dan kolom 3,9 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

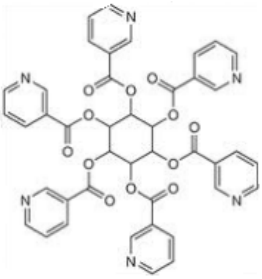
Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase indometasin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, dalam tiap wadah indometasin untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak indometasin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Indometasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar indometasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk padatan steril seperti yang tertera pada *Injeksi*. Simpan pada suhu ruang terkendali, terlindung dari cahaya.

INOSITOL NIKOTINAT
Inositol Nicotinate



meso-Inositol heksanikotinat [6556-11-2]
$C_{42}H_{30}N_6O_{12}$ BM 810,7

Inositol Nikotinat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{42}H_{30}N_6O_{12}$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk; putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, etanol, aseton dan eter; agak larut dalam kloroform; larut dalam asam mineral encer.

Baku pembanding *Inositol Nikotinat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkam maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Inositol Nikotinat BPFI.*

B. Larutkan dan encerkan 50 mg dalam *asam klorida 1 N* hingga 100 mL. Pipet 5 mL larutan dan encerkan dengan air hingga 100 mL. Serapan larutan pada panjang gelombang antara 230 dan 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada 261 nm, serapan pada 261 nm lebih kurang 0,88.

C. Panaskan sejumlah zat dengan *natrium karbonat anhidrat P* sebanyak 4 kali bobot zat: terjadi bau khas piridin.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 5,0% dalam *asam sulfat 1 N.*

Warna dan Akromisitas <1291>*Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V6*; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 5,0% dalam *asam sulfat 1 N*.

Susut pengeringan Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105˚ hingga bobot tetap menggunakan lebih kurang 1,0 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida Tidak lebih dari 350 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Klorida* dalam *Klorokuin Sulfat* menggunakan *Larutan uji* yang dibuat dengan melarutkan 140 mg dalam jumlah secukupnya *asam nitrat 2 N* dan encerkan dengan air hingga 16 mL.

Logam berat <371> *Metode IV* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 4 g zat dan 4 mL *Larutan baku timbal* (10 bpj) sebagai pembanding.

Asam nikotinat bebas Pada 1 g zat tambahkan 75 mL air, kocok selama 15 menit dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,02 N LV* menggunakan indikator *fenolftalein LP*: diperlukan tidak lebih dari 0,8 mL *natrium hidroksida 0,02 N LV* untuk memperoleh warna merah muda pertama.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> dengan cara dua dimensi.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 5%.

Enceran larutan uji I Pipet sejumlah volume *Larutan uji*, encerkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 0,075%.

Enceran larutan uji II Pipet sejumlah volume *Larutan uji*, encerkan dalam campuran *kloroform P-metanol P* (9:1) hingga kadar 0,050%.

Prosedur Totolkan 5 µL *Larutan uji* pada pojok sebelah kanan lempeng kromatografi *silika gel GF 254*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *kloroform P-metanol P* (90:10) hingga merambat 12 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap. Pada eluasi kedua, putar lempeng ke kanan 90˚, totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Enceran larutan uji I* dan *Enceran larutan uji II* pada dasar lempeng sebelah kanan, masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *etil asetat P-asam glasial P-etanol P*-air (50:5:5:5). Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan amati dibawah cahaya ultraviolet 254 nm: bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji I* dan tidak lebih dari satu bercak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji II*.

Aseton

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *butana-2-on P*, larutkan dalam *dimetilformamida P* hingga kadar 0,020%.

Larutan 1 Ukur saksama sejumlah volume *aseton P*, encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar 0,020%.

Larutan 2 Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu bertutup rapat yang sesuai, tambahkan 5,0 mL *dimetilformamida P* dan panaskan di atas tangas air hingga larut, dinginkan.

Larutan 3 Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu bertutup rapat yang sesuai, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, panaskan di atas tangas air hingga larut, dinginkan.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan 1*, *Larutan 2* dan *Larutan 3* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan kolom kaca 4 mm x 1,5 m berisi 10% *polietilen glikol 1000 P* pada partikel penyangga diatome ter*bilas* asam dan tersilanisasi. Pertahankan kolom pada suhu 60˚. Perbandingan luas puncak aseton terhadap luas puncak baku internal dari *Larutan 3* tidak lebih besar dari perbandingan luas puncak aseton terhadap baku internal *Larutan 1*.

Penetapan kadar *Metode 1* Lakukan titrasi bebas air seperti tertera pada *Titrimetri* <711>, menggunakan 200 mg zat uji dan indikator *1-naftobenzein LP*.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 13,51 mg $C_{42}H_{30}N_6O_{12}$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

IODUM
Iodine

Iodum [7553-56-2]
I_2 BM253,81

Iodum mengandung tidak kurang dari 99,8% dan tidak lebih dari 100,5% I.

Pemerian Keping atau granul; berat; hitam keabu-abuan; bau khas; berkilau seperti metal.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam karbon disulfida, dalam kloroform, dalam karbon tetraklorida dan dalam eter; larut dalam etanol dan dalam larutan iodida; agak sukar larut dalam gliserin.

Identifikasi

A. Larutan (1 dalam 1000) dalam *kloroform P* dan dalam *karbon disulfida P* berwarna lembayung.

B. Pada larutan jenuh, tambahkan *kanji-kalium iodida LP*: terjadi warna biru. Bila campuran dididihkan warna akan hilang, tetapi timbul lagi setelah campuran dingin, kecuali dididihkan dalam waktu lama.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan menggunakan 5,0 g zat dalam cawan porselen yang telah ditara, panaskan di atas tangas uap hingga iodum habis menguap dan keringkan pada suhu 105˚ selama 1 jam.

Klorida atau bromida Tidak lebih dari 0,028%, dihitung sebagai klorida; lakukan penetapan sebagai berikut: Gerus 250 mg serbuk halus dengan 10 mL air, saring. Tambahkan tetes demi tetes *asam sulfit bebas klorida P*, yang telah diencerkan dengan beberapa bagian volume air, hingga warna iodum benar-benar hilang. Tambahkan 5 mL *amonium hidroksida 6 N*, kemudian 5 mL *perak nitrat LP* sedikit demi sedikit. Saring, asamkan filtrat dengan *asam nitrat P*; larutan yang terjadi tidak lebih keruh dari larutan pembanding yang dibuat dengan jumlah pereaksi yang sama, ditambah dengan 0,10 mL *asam hidroklorida 0,020 N*, tanpa penambahan *asam sulfit P*.

Penetapan kadar Serbukkan dan timbang saksama lebih kurang 500 mg zat dalam labu bersumbat kaca yang telah ditara, tambahkan 1 g *kalium iodida P* yang dilarutkan dalam 5 mL air. Encerkan dengan air hingga lebih kurang 50 mL, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 3 N*. Titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, menggunakan 3 mL indikator *kanji LP*.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan12,69 mg I

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TINGTUR IODUM
Iodine Tincture

Tingtur Iodum mengandung iodum, I, per 100 mL, tidak kurang dari 1,8 g dan tidak lebih dari 2,2 g. Mengandung natrium iodida, NaI, tidak kurang dari 2,1 g dan tidak lebih dari 2,6 g. Tingtur Iodum dapat dibuat dengan melarutkan 20 g *iodum P* dan 24 g *natrium iodida P* dalam 500 mL *etanol P* kemudian tambahkan air hingga 1000 mL.

Pemerian Cairan jernih, berwarna coklat kemerahan berbau iodum dan etanol.

Identifikasi

A. Tambahkan 1 tetes tingtur ke dalam campuran 1 mL *kanji LP* dan 9 mL air: terjadi warna biru tua.

B. Uapkan beberapa mL tingtur di atas tangas uap hingga kering: residu menunjukkan reaksi nyala pada uji *Natrium* dan reaksi *Iodida* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kandungan etanol <1041> Antara 44,0% dan 50,0% C_2H_5OH.

Penetapan kadar iodum Pipet 10 mL tingtur ke dalam labu 500 mL bersumbat kaca, tambahkan 10 mL air dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*. Tambahkan 3 mL indikator *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir. Lanjutkan titrasi hingga berwarna biru tua. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 12,69 mg I

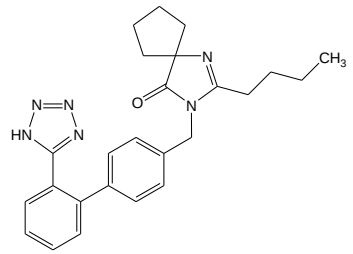
Penetapan kadar natrium iodida Pipet 10 mL tingtur ke dalam labu 500 mL bersumbat kaca, tambahkan 30 mL air dan tambahkan 50 mL *asam hidroklorida P*. Dinginkan hingga suhu ruang. Titrasi dengan *kalium iodat 0,05 M LV* hingga terjadi perubahan warna larutan dari coklat tua menjadi coklat muda. Tambahkan 1 mL *amaran LP*, lanjutkan titrasi secara perlahan hingga terjadi perubahan warna larutan dari merah menjadi kuning. Hitung jumlah mg NaI dalam volume tingtur yang digunakan dengan rumus:

$$14{,}99\left(V_1 - \frac{1}{2}V_2\right)$$

V_1 jumlah *kalium iodat 0,05 M* yang digunakan dalam mL; V_2 adalah *natrium tiosulfat 0,1 N* yang digunakan dalam mL pada *Penetapan kadar iodum*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

IRBESARTAN
Irbesartan



2-Butil-3-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)benzil]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-on. [138402-11-6]
$C_{25}H_{28}N_6O$ BM 428,53

Irbesartan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{25}H_{28}N_6O$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol dan metilen klorida; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Irbesartan BPFI*, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI*.

Identifikasi

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

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

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Azida Tidak lebih dari 10 bpj. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium hidroksida 0,1 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg natrium azida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 250 µL larutan ini ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung natrium azida lebih kurang 0,312 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor konduktimetri dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L31*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* untuk puncak azida tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak azida. Hitung jumlah dalam bpj, azida dalam zat dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{42{,}02}{65{,}01}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar natrium azida dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar irbesartan dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Cemaran organik Senyawa sejenis A irbesartan tidak lebih dari 0,2%; masing-masing cemaran selain senyawa sejenis A irbesartan tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 3,2 dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Larutan kesesuaian sistem* dalam *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak senyawa sejenis A irbesartan. Hitung persentase senyawa sejenis A irbesartan dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar irbesartan dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A irbesartan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Irbesartan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar irbesartan dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak cemaran *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak irbesartan *Larutan baku*.

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

Dapar fosfat pH 3,2 Encerkan lebih kurang 5,5 mL *asam fosfat P* dengan lebih kurang 950 mL air dalam labu tentukur 1000-mL dan atur pH hingga 3,2 dengan penambahan *trietilamina P* tetes demi tetes. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 3,2* - *asetonitril P* (67:33), saring dan awaudarakan. Jika

perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian system Timbang saksama sejumlah *Irbesartan BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Irbesartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera dalam *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A irbesartan dan irbesartan berturut-turut adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak irbesartan dan puncak senyawa sejenis A irbesartan tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Irbesartan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan simpan pada suhu di bawah 30°.

TABLET IRBESARTAN
Irbesartan Tablet

Tablet Irbesartan mengandung Irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Irbesartan BPFI*, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI*.

Identifikasi

A. Masukkan 1 tablet ke dalam vial yang sesuai, tambahkan 10 mL *metanol P*, sonikasi selama 10 menit. Saring melalui penyaring membran serat kaca mikro dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil dan uapkan sampai kering menggunakan aliran *nitrogen P*. Campur lebih kurang 1 mg residu dengan 250 mg *kalium bromida P* hingga diperoleh campuran yang homogen. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Irbesartan BPFI*.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 mL *asam klorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{25}H_{28}N_6O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang telah disaring melalui penyaring akrilik kopolimer berpenyangga nilon dengan porositas 0,45 µm, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Irbesartan BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 244 nm.

Hitung persentase irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, terlarut dengan rumus:

$$1000\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Irbesartan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *1000* adalah volume *Media disolusi* dalam mL; *100* adalah faktor konversi menjadi persen dan *L* adalah jumlah dalam mg irbesartan yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{25}H_{28}N_6O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Senyawa sejenis A irbesartan tidak lebih dari 0,2%; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 15 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan

ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah semua respons puncak.

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

Dapar Encerkan lebih kurang 5,5 mL *asam fosfat P* dengan lebih kurang 950 mL air dalam labu tentukur 1000-mL dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *trietilamina P* tetes demi tetes. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Irbesartan BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Irbesartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 5 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 15 mg irbesartan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 75 mL *metanol P*, sonikasi selama 15 menit sambil diaduk setiap 5 menit, kemudian tambahkan *metanol P* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran serat kaca mikro dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak irbesartan dan puncak senyawa sejenis A irbesartan tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Irbesartan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET IRBESARTAN DAN HIDROKLOROTIAZIDA
Irbesartan and Hydrochlorothiazide Tablet

Tablet Irbesartan dan Hidroklorotiazida mengandung Irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, dan Hidroklorotiazida, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Irbesartan BPFI*, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Hidroklorotiazida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI*; *Senyawa sejenis A Benzotiadiazin BPFI.*

Identifikasi

A. Masukkan 1 tablet yang telah digerus ke dalam vial yang sesuai, tambahkan 5 mL *aseton P*, sonikasi selama 10 menit. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Uapkan hingga kering. Serapan inframerah residu yang didispersikan dengan *kalium bromida* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Irbesartan BPFI.*

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, dan hidroklorotiazida, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 1,36 g per L. Atur pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P* 10%. Larutan stabil selama 3 bulan.

Fase gerak Campuran *Dapar-metanol P - asetonitril P* (9:7:4). Saring dan awaudarakan. Jika

perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan irbesartan (A) Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Irbesartan BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 15 mL *metanol P*, sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan stabil selama 14 hari jika disimpan pada suhu 4°.

Larutan baku persediaan hidroklortiazida (B) Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Hidroklorotiazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan 5 mL *metanol P*, sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan stabil selama 14 hari jika disimpan pada suhu 4°.

Larutan baku Pada hari akan digunakan, siapkan pengenceran dalam *Media disolusi* sebagai berikut:

Irbesartan / hidroklortiazida (mg per tablet) yang tertera pada etiket	Volume *Larutan A* (mL)	Volume *Larutan B* (mL)	Volume akhir (mL)
75/12,5	15	12,5	100
150/12,5	30	12,5	100
300/12,5	60	12,5	100
300/25	60	25,0	100

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Senyawa sejenis A Irbesartan BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 5 mL *metanol P*, sonikasi hingga larut, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5 mL *Larutan A* dan 12,5 mL *Larutan B*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 272 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,4 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak irbesartan dan puncak senyawa sejenis A irbesartan tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif masing-masing untuk puncak irbesartan dan hidroklortiazida pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, dan hidroklorotiazida, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak irbesartan atau hidroklorotiazida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar irbesartan atau hidroklortiazida dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah irbesartan atau hidroklortiazida yang tertera pada etiket dalam mg per tablet dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 1000 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) masing-masing, $C_{25}H_{28}N_6O$, dan ,$C_7H_8ClN_3O_4S_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Air diasamkan, Pengekstraksi, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji, dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A irbesartan dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis A irbesartan dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak irbesartan dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Irbesartan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar irbesartan dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase senyawa sejenis A benzotiadiazin dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\frac{1}{F}\times 100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis A benzotiadiazin dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak hidroklortiazida dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Hidroklorotiazida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar hidroklorotiazida

dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Hitung persentase *cemaran lain*dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masng-masing cemaran lain dari *Larutan uji* dan r_T adalah total respons puncak selain puncak hidroklortiazida dan senyawa sejenis A benzotiadiazin dari *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A benzotiadiazin	0,15	1,3	1,0
Hidroklorotiazida	0,18	–	–
Senyawa sejenis A irbesartan	0,86	1,0	0,3
Irbesartan	1,00	–	–
Cemaran lain	–	1,0	0,2
Total cemaran	–	–	1,5

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

Dapar Timbang 1,36 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 900 mL air, tambahkan 2 mL *trietilamin P*, atur pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar* (13:20:67). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Air diasamkan Pada sejumlah air atur pH hingga 2,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P* (atau jika perlu *natrium hidroksida P*).

Pengekstraksi Campuran *metanol P- Air diasamkan* (7:3).

Larutan baku persediaan irbesartan Timbang saksama sejumlah *Irbesartan BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *metanol P* sejumlah 20% volume labu, encerkan dengan *Pengekstraksi* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL. Sonikasi selama 2 menit.

Larutan baku persediaan hidroklorotiazida Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Hidroklorotiazida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *metanol P* sejumlah 5% volume labu, encerkan dengan *Pengekstraksi* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Sonikasi selama 2 menit.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis A irbesartan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Irbesartan BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Sonikasi selama 2 menit.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis A benzotiazida Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A benzotiazida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. Sonikasi selama 2 menit.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan irbesartan* dan *Larutan baku persediaan hidroklorotiazida*, encerkan dengan *Pengekstraksi* hingga kadar irbesartan dan hidroklorotiazida berturut-turut lebih kurang 0,24 mg per mL dan 0,02 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet dan encerkan dari larutan baku persediaan yang telah dibuat di atas hingga kadar irbesartan, hidroklorotiazida, senyawa sejenis A irbesartan dan senyawa sejenis A benzotiadiazin berturut-turut 0,05 mg per mL; 0,005 mg per mL; 1,0 µg per mL dan 3,0 µg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Air diasamkan* sejumlah 30% volume labu, sonikasi hingga tablet hancur. Tambahkan *metanol P* hingga 90% volume labu, sonikasi selama 5 menit dan kocok. Encerkan dengan *metanol P*, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Kadar irbesartan lebih kurang 0,75 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengekstraksi* hingga diperoleh kadar irbesartan lebih kurang 0,225 mg per mL. *[Catatan Kadar hidroklorotiazida dapat bervariasi tergantung perbandingan antara irbesartan dengan hidroklorotiazida di dalam tablet.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak irbesartan dengan puncak senyawa sejenis A irbesartan; dan antara hidroklorotiazida dengan senyawa sejenis A benzotiadiazin masing-masing tidak kurang dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif masing-masing puncak irbesartan dan hidroklorotiazida pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

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

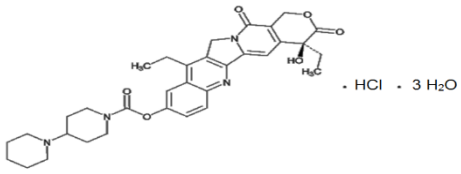
persentase masing-masing irbesartan, $C_{25}H_{28}N_6O$, dan hidroklorotiazida, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak masing-masing irbesartan atau hidroklorotiazida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Irbesartan BPFI* atau *Hidroklorotiazida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar irbesartan atau hidroklorotiazida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

IRINOTEKAN HIDROKLORIDA
Irinotecan Hydrochloride



(+)-7-Etil-10-hidroksikamtotekin 10-[1,4'-bipiperidin]-1'-karboksilat, monohidroklorida, trihidrat [136572-09-3]
$C_{33}H_{38}N_4O_6.HCl.3H_2O$ BM 677,18
Anhidrat BM 623,14

Irinotekan Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{33}H_{38}N_4O_6.HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur kuning pucat sampai kuning.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam larutan organik.

Baku pembanding *Irinotekan Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Irinotekan BPFI*. *Senyawa Sejenis B Irinotekan BPFI*. *Senyawa Sejenis C Irinotekan BPFI*. *Senyawa Sejenis D Irinotekan BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Irinotekan Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan irinotekan (S-enansiomer) pada *Larutan identifikasi* seperti diperoleh pada *Irinotekan Hidroklorida Enansiomer*.

C. Larutan 2 mg per mL menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Batas mikroba <51> Angka lempeng total mikroba aerobik tidak lebih dari 1000 unit koloni per g; angka total kapang dan kamir tidak lebih dari 100 unit koloni per g.

Air <1031> *Metode I* Antara 7,0% dan 9,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Enansiomer Irinotekan Hidroklorida R-enansiomer tidak lebih dari 0,15%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *heksana P-etanol mutlak P-dietilamin P* (250:250:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *etanol mutlak P-dietilamin P* (250:1).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Irinotekan Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Irinotekan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan identifikasi Timbang saksama sejumlah *Irinotekan Hidroklorida,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. *[Catatan Larutan ini digunakan untuk uji identifikasi B].*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Irinotekan BPFI* , larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,5 µg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku,* encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar *Senyawa Sejenis D Irinotekan BPFI* lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 370 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L40* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis D

irinotekan dan irinotekan tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: puncak senyawa sejenis D irinotekan harus terlihat *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis D irinotekan (R-enansiomer) dan irinotekan (S-enansiomer) masing-masing berturut-turut 0,7 dan 1,00].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase R-enansiomer irinotekan, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis D irinotekan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis D Irinotekan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar irinotekan hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji.*

Cemaran organik

Prosedur 1 [Catatan Jika pada penandaan tertera bahan diproses secara sintetik]

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

Fase gerak, Pengencer dan Larutan uji lakukan seperti pada *Penetapan kadar.*

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Irinotekan BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Irinotekan BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar *Senyawa Sejenis B Irinotekan BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Irinotekan BPFI* masing-masing lebih kurang 1,0 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Irinotekan hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,0 µg per mL.

Larutan sensitivitas Timbang saksama sejumlah *Irinotekan hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 255 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak senyawa sejenis B irinotekan dan senyawa sejenis C irinotekan tidak kurang dari 1,1. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Perbandingan *"signal to noise"* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dalam *Larutan Uji;* r_S adalah respons puncak dari irinotekan dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Irinotekan hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar irinotekan hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B irinotekan	0,55	0,15
Senyawa sejenis C irinotekan	0,60	0,10
Irinotekan hidroklorida	1,00	-
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%

Prosedur 2 [Catatan Jika pada penandaan tertera bahan diproses secara semi sintetik]

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

Larutan A Timbang saksama sejumlah *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2,72 g per Liter. Atur pH hingga 3,5 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat encer P* (1 dalam 20).

Larutan B Campuran *asetonitril P-metanol P* (3:2).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Pengencer Campuran *asetonitril P- metanol P-Larutan A* (1:1:2).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Irinotekan hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Irinotekan BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Irinotekan hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
40	30	70
45	30	70
50	80	20
55	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak irinotekan dan senyawa sejenis A irinotekan tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dalam *Larutan Uji;* r_S adalah respons puncak dari irinotekan dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Irinotekan hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar irinotekan hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji. F* adalah faktor respons relatif. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Faktor respon relatif	Batas (%)
7-Desetil irinotekan	0,82	0,77	0,15
Irinotekan	1,00	-	-
Senyawa sejenis A irinotekan	1,15	1,4	0,15
11-Etil irinotekan	1,27	0,63	0,15
Kamtotekin	1,35	1,4	0,15
Senyawa sejenis B irinotekan	1,50	1,3	0,15
7-Etilkamtotekin	1,76	1,2	0,15
7,11-Dietil-10-hidroksikamtotekin	2,05	0,65	0,15
Cemaran tidak spesifik lainnya	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,50

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%

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

Larutan A Timbang saksama sejumlah *natrium fosfat monohidrat monobasa P* dan *garam natrium 1-oktanasulfonat monohidrat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 2,8 dan 1,8 g per Liter.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-metanol P-Larutan A* (17:24:59). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi* <931>

Pengencer Gunakan *Fase gerak*, atur pH hingga 3,65 ± 0,15 dengan penambahan *asam klorida encer.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Irinotekan hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 255 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada *penyuntikan* ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase irinotekan hidroklorida,

$C_{33}H_{38}N_4O_6$.HCl dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Irinotekan hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar irinotekan hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

Penandaan Jika tidak menggunakan *Cemaran organik Prosedur 1,* Cantumkan uji *Cemaran organik* yang digunakan

INJEKSI IRINOTEKAN HIDROKLORIDA
Irinotecan Hydrochloride Injection

Injeksi Irinotekan Hidroklorida adalah larutan steril irinotekan hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung irinotekan hidroklorida, $C_{33}H_{38}N_4O_6$.HCl.$3H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Irinotekan Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis E Irinotekan BPFI. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 4 µg per mL dalam *metanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Irinotekan Hidroklorida BPFI.*

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

Endotoksin bakteri <201>Tidak lebih dari 0,83 unit Endotoksin FI per mg irinotekan hidroklorida.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 3,0 dan 3,8.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat untuk *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Larutan A Larutkan 2 g *Natrium 1-heksanasulfonat P* dan 1 mL *trietanolamin P* dalam 1 Liter air. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P* .

Larutan B Gunakan *asetonitril P.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Pengencer Campuran *asetonitril P-asam fosfat P-Larutan A* (500:15:500).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Irinotekan hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis E Irinotekan BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,2 mg per mL dan 0,4 µg per mL. Sonikasi untuk membantu kelarutan.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Pengencer*, hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 55˚ dan suhu zat uji pada 15˚. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
20	80	20
50	65	35
63	50	50
64	80	20
70	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak irinotekan dan senyawa sejenis E irinotekan tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume *Larutan uji* (lebih kurang 25 µL) ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan Uji;* r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji; F* adalah faktor respons relatif. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Faktor respon relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B irinotekan	0,53	0,74	0,2
Kamtotekin	0,65	-	-
Irinotekan	1,00	-	-
7-Etilkamtotekin	1,16	-	-
Cemaran lain	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	1,0

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

Dapar Larutkan 2 g *natrium 1-heksanasulfonat P* dan 2 mL *trietanolamin P* dalam 1 Liter air.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (34:66). Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi* <931>

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Irinotekan hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL. Sonikasi dan kocok untuk membantu kelarutan.

Larutan uji pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; simpangan baku relatif pada *penyuntikan* ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase irinotekan hidroklorida, $C_{33}H_{38}N_4O_6.HCl.3H_2O$, dalam injeksi dengan rumus:

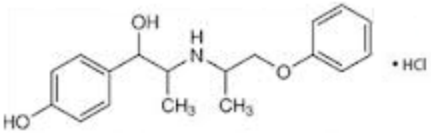
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{M_{r1}}{M_{r2}}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Irinotekan Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar irinotekan hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang tertera pada etiket. M_{r1} adalah bobot molekul irinotekan hidroklorida trihidrat, *677,18;* M_{r2} adalah bobot molekul irinotekan hidroklorida anhidrat, *623,14*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket harus tertera bahwa larutan harus diencerkan dengan *larutan dekstrosa 5%* atau *injeksi natrium klorida 0,9%* yang sesuai sebelum digunakan sebagai larutan infus intravena.

ISOKSUPRIN HIDROKLORIDA
Isoxsuprine Hydrochloride



(±)-(αR)-p-Hidroksi-α-[(1S*)-1-[[(1S*)-1-metil-2-fenoksi-etil]amino]etil]benzil alkohol hidroklorida*
[579-56-6; 34331-89-0]
$C_{18}H_{23}NO_3.HCl$ BM 337,84

Isoksuprin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{18}H_{23}NO_3.HCI$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih; tidak berbau; rasa pahit. Melebur pada suhu lebih kurang 200º disertai penguraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Isoksuprin Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 1 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Isoksuprin Hidroklorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Isoksuprin Hidroklorida BPFI.*

C. Pada 1 mL larutan (1 dalam 100), yang jika perlu dipanaskan, tambahkan 3 mL larutan *natrium nitrit P* dalam *asam sulfat 2N* (1 dalam 15). Tambahkan *amonium hidroksida P* tetes demi tetes: terbentuk endapan kuning yang larut pada penambahan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 5).

D. Pada 1 mL larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 mL larutan *asam fosfomolibdat P* (1 dalam 100): terbentuk endapan kuning pucat hingga putih.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 1 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih 20 bpj.

Cemaran organik Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama 10 mg zat, masukkan ke dalam vial, tambahkan 1 mL *N-trimetilsililimidazol P*, panaskan pada suhu 65º selama 10 menit. Tambahkan 5 mL *isooktana P*, *bilas* dengan 3 mL air dan biarkan lapisan memisah.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kaca 0,3 cm x 2,0 m berisi bahan pengisi 3% fase cair *G2* pada partikel penyangga *S1A*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom berturut-turut pada 250º, 250º dan 215º. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 25 mL per menit.

Prosedur Suntikkan 2 µL larutan isooktana, atur alat hingga diperoleh puncak utama dengan respons skala penuh. Suntikkan lagi 2 µL larutan isooktana dengan mengatur attenuasi 8 kali lebih peka, rekam kromatogram dari 0,5 hingga 1,5 relatif terhadap waktu retensi puncak utama. Ukur luas semua puncak lain selain puncak utama dan lakukan koreksi terhadap pengaturan sensitivitas yang berbeda. Hitung persentase senyawa sejenis dengan rumus:

$$100\left(\frac{A}{B}\right)$$

A adalah jumlah luas semua puncak selain puncak utama yang telah dikoreksi; *B* adalah jumlah luas puncak utama dan puncak lain selain puncak utama yang telah dikoreksi.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isoksuprin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang antara 269 dan 300 nm terhadap blangko air. Hitung dalam mg isoksuprin hidroklorida, $C_{18}H_{23}NO_3$.HCI, dengan rumus:

$$C\left(\frac{A_{U\,269} - A_{U\,300}}{A_{S\,269} - A_{S\,300}}\right)$$

C adalah kadar *Isoksuprin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*: *Au* dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 269 dan 300 nm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI ISOKSUPRIN HIDROKLORIDA
Isoxsuprine Hydrochloride Injection

Injeksi Isoksuprin Hidroklorida adalah larutan steril isoksuprin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung isoksuprin hidroklorida, $C_{18}H_{23}NO_3$.HCl tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isoksuprin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Ke dalam corong pisah 60 mL, masukkan 10 mL larutan dapar pH 9,0 (campur sejumlah volume sama *kalium fosfat monobasa 0,1 M* dan *natrium hidroksida 0,1 N*, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan salah satu larutan di atas), tambahkan 1 mL injeksi, campur. Tambahkan 2 mL *kloroform P*, kocok kuat selama 1 menit, saring ekstrak kloroform melalui segumpal kapas, campur filtrat dengan 500 mg *kalium bromida P*. Uapkan kloroform, masukkan dengan hati-hati residu ke dalam labu vakum kecil. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Isoksuprin Hidroklorida BPFI* yang diperlakukan sama.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 35,70 unit Endotoksin FI per mg zat.

pH <1071> Antara 4,9 dan 6,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar

Dapar sitrat pH 4,0 Campur sejumlah volume sama *asam sitrat 0,5 M* dan *natrium sitrat 0,5 M*. Atur pH hingga 4,0 ± 0,2 dengan penambahan salah satu larutan di atas.

Campuran pelarut Kocok 40 mL *eter P*, 160 mL *isooktana P* dan 10 mL air dalam corong pisah, buang lapisan air dan lewatkan lapisan pelarut melalui segumpal kapas besar untuk menghilangkan sisa air.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Isoksuprin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan *asam sulfat 2 N* sampai tanda dan campur. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam sulfat 2 N* sampai tanda. Tiap mL larutan ini mengandung 80 µg *Isoksuprin Hidroklorida BPFI*.

Kolom kromatografi Lakukan dengan cara *Kromatografi kolom partisi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Isi tabung kromatografi dengan dua lapis bahan pengisi. Lapisan bawah adalah campuran 2 g *Penyangga padat* dan 1 mL *Dapar sitrat pH 4,0*. Lapisan atas adalah campuran seperti tertera pada *Larutan uji*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 4 mg isoksuprin hidroklorida, masukkan ke dalam gelas piala 100 mL, tambahkan 1 mL *dimetil sulfoksida P*, diamkan lebih kurang 10 menit dan sesekali digoyang. Tambahkan 1 mL *Dapar sitrat pH 4,0* dan 3 g *Penyangga padat*, campur seperti tertera pada *Kolom kromatografi* dan masukkan ke dalam kolom. Lewatkan 75 mL *Campuran pelarut* melalui kolom dan buang eluat. Eluasi kolom dengan larutan yang dibuat dari campuran 0,2 mL *bis(2-etil heksil) asam fosfat P* dengan 75 mL *Campuran pelarut*, kumpulkan eluat dalam corong pisah 125 mL. Ekstraksi eluat 2 kali, tiap kali dengan 20 mL *asam sulfat 2 N*. Masukkan ekstrak ke dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *asam sulfat 2 N* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm, gunakan *Campuran pelarut* sebagai blangko yang dilewatkan melalui kolom. Hitung jumlah dalam mg isoksuprin hidroklorida, $C_{18}H_{23}NO_3$.HCl dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

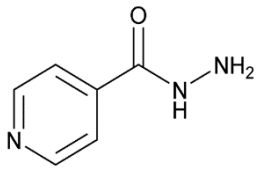
$$0{,}05C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Isoksuprin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan *Dalam wadah dosis tunggal atau ganda*, sebaiknya dari kaca Tipe I.

ISONIAZID

Isoniazid



Asam isonikotinat hidrazida [54-85-3]
$C_6H_7N_3O$ BM 137,14

Isoniazid mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_7N_3O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau putih, atau serbuk hablur putih; tidak berbau, perlahan-lahan dipengaruhi oleh udara dan cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform dan sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Isoniazid BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

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

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

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih 20 bpj.

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

Dapar dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Isoniazid BPFI, isoniasin, isonikotinamida, pikolinohidrazida* dan *isonikotinonitril*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 1,0 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isoniazid BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar [Catatan Kecuali untuk kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 266 nm]*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara pasangan puncak yang berdekatan tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis lain dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak isoniazid dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Isoniazid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji; F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Abaikan semua puncak yang kurang dari 0,05%.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Isoniasin	0,50	0,69	0,1
Isoniazid	1,0	1,0	-
Isonikotinamida	1,4	0,70	0,1
Pikolinohidrazida	2,1	1,2	0,1
Isonikotinonitril	3,9	0,74	0,1
Cemaran yang tidak diketahui	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	2,0

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

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 13,6 g per Liter. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *natrium hidroksida 10 N*. Tambahkan *trietanolamin P* 30 mg per Liter.

Fase gerak Campuran *Dapar-metanol P* (95:5). Saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isoniazid Klorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2 untuk puncak isoniazid dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase isoniazid, $C_6H_7N_3O$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isoniazid dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Isoniazid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan antara 15º dan 30º.

TABLET ISONIAZID
Isoniazid Tablets

Tablet Isoniazid mengandung Isoniazid, $C_6H_7N_3O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isoniazid BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Waktu retensi isoniazid dalam *Larutan uji* sesuai *Larutan baku* diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Masukkan sejumlah serbuk tablet larutkan dan encerkan dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar setara isoniazid 0,1 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 2,0 mL *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda: spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Isoniazid BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *asam klorida 0,01 N*.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_6H_7N_3O$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan *Larutan baku Isoniazid BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_6H_7N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Pengencer Campuran *asam klorida 0,1 N* dan air (3 dalam 100).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isoniazid BPFI*, larutkan dalam air sejumlah yang sama yang digunakan dalam penyiapan Larutan uji, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 10 µg per mL.

Larutan uji Masukkan satu tablet yang telah diserbukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan 200 mL air, kocok secara mekanik selama 30 menit, tambahkan air sampai tanda. Saring dan buang 20 mL filtrat pertama. Encerkan sejumlah filtrat dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar 10 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum 263 nm terhadap blangko air. Hitung persentase isoniazid, $C_6H_7N_3O$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan isoniazid dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Isoniazid BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar isoniazid dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa 0,1 M*, atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *natrium hidroksida 10 N*, tambahkan trietanolamina secukupnya hingga diperoleh larutan dengan kadar trietanolamina 0,2 mM, campur.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (95:5) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isoniazid BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 32 mg isoniazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 40 mL *Fase gerak* dan sonikasi selama 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan sentrifus selama 5 menit.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm dan berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 2,35; efisiensi kolom tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

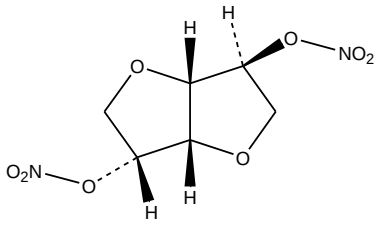
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase isoniazid, $C_6H_7N_3O$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isoniazid dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Isoniazid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar isoniazid dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

ISOSORBID DINITRAT ENCER
Diluted Isosorbide Dinitrate



1,4:3,6-Dianhidro-D-glusitol dinitrat [87-33-2]
$C_6H_8N_2O_8$ BM 236,14

Isosorbid Dinitrat Encer adalah campuran kering lebih kurang 25% isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, dengan laktosa, manitol atau zat tambahan lain yang inert untuk keamanan penggunaan. Dapat mengandung hingga 1,0% penstabil yang sesuai, seperti amonium fosfat. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_6H_8N_2O_8$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Biasanya mengandung lebih kurang 25% isosorbid dinitrat.

[Perhatian Hati-hati, dalam penanganan isosorbid dinitrat yang tidak diencerkan, karena sangat mudah meledak dan dapat meledak pada benturan atau panas berlebih. Dalam jumlah sedikitpun harus diisolasi.]

Pemerian Serbuk putih gading; tidak berbau.

Baku pembanding *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*; campuran 25% isosorbid dinitrat dan *manitol P*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Masukkan sejumlah zat uji setara dengan lebih kurang 50 mg isosorbid dinitrat ke dalam penyaring kaca masir berpori sedang, alirkan *aseton P*, 3 kali, tiap kali sejumlah 5 mL. Uapkan kumpulan ekstrak pada suhu tidak lebih dari 35°, dengan mengalirkan udara secara hati-hati dan keringkan residu dalam hampa udara di atas *kalsium klorida P* pada suhu ruang selama 16 jam: spektrum serapan inframerah larutan residu dalam *kloroform P* (1 dalam 40), menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti larutan residu dari *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *kalsium klorida P* pada suhu ruang selama 16 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

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

Dapar asetat Larutkan 15,4 g *amonium asetat P* dalam air, tambahkan 11,5 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL dan campur. Larutan mempunyai pH lebih kurang 4,7.

Fase gerak Buat campuran air-*Dapar asetat*-*metanol P* (350:100:550). Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air hingga 1000 mL, campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Masukkan sejumlah nitrogliserin encer ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* hingga 60% dari volume labu tentukur, sonikasi selama 5 menit, kocok 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda hingga diperoleh kadar nitrogliserin lebih kurang 3 mg per mL. Biarkan mengendap, saring, masukkan filtrat dalam wadah kedap udara.

Larutan baku [Catatan Buat larutan pada saat akan digunakan.] Timbang saksama lebih kurang 125 mg *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan lebih kurang 30 mL *Fase gerak*, kocok selama 30 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 4,0 mL *Larutan baku internal* dan 4 mL larutan encer *Dapar asetat* (1 dalam 10). Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda (mengandung isosorbid dinitrat 0,25 mg per mL berdasarkan pada jumlah *Isosorbid dinitrat encer BPFI* yang ditimbang dan yang tertera pada etiket). Saring melalui penyaring berpori 0,45 µm.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji yang baru dibuat setara dengan 30 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Lanjutkan penyiapan seperti tertera pada *Larutan baku*, mulai dari ”tambahkan lebih kurang 30 mL *Fase gerak* ”.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak isosorbid dinitrat dan nitrogliserin tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif isosorbid dinitrat dan nitrogliserin masing-masing adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0. Jika terdapat isosorbid dinitrat, waktu retensi relatif adalah 0,38. Hitung jumlah dalam mg isosorbid dinitrat,$C_6H_8N_2O_8$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$125C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Isosorbid Dinitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak isosorbid dinitrat terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET ISOSORBID DINITRAT
Isosorbide Dinitrate Tablet

Tablet Isosorbid Dinitrat mengandung Isosorbid Dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI;* campuran isosorbid dinitrat 25% dan *manitol P*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca, tambahkan 10 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250), kocok agar serbuk menjadi basah, tambahkan 15 mL *heksana P* dan kocok. Sentrifus campuran dan masukkan lapisan atas ke dalam gelas piala. Uapkan, keringkan residu dalam hampa udara di atas *kalsium klorida anhidrat P* pada suhu ruang selama 16 jam: spektrum serapan inframerah sejumlah residu dalam *kloroform P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti larutan residu dari *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI* yang diperlakukan sama.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 mL air.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah isosorbid dinitrat terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *amonium sulfat 0,1 M-metanol P* (50:50), atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam sulfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) filtrat alikot jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan *Larutan baku Isosorbid Dinitrat Encer BPFI* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_6H_8N_2O_8$, yang terlarut dengan membandingkan respons puncak filtrat *Larutan uji* dan respons puncak *Larutan baku* yang diketahui kadarnya.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_6H_8N_2O_8$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Dapar asetat, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Isosorbid Dinitrat Encer*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 12,5 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan lebih kurang 30 mL *Fase gerak*, kocok segera, untuk mencegah terjadi gumpalan. Jika terjadi gumpalan, dispersikan dengan sonikasi atau aduk dengan batang pengaduk selama 30 menit. Tambahkan 8,0 mL *Larutan baku internal*, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 8 mL enceran *Dapar asetat* dalam air (1 dalam 10), encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring dengan penyaring penukar ion.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Isosorbid Dinitrat Encer*. Hitung jumlah dalam mg isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Isosorbid Dinitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak isosorbid dinitrat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET LEPAS LAMBAT ISOSORBID DINITRAT
Isosorbide Dinitrate Extended-Release Tablet

Tablet Lepas Lambat Isosorbid Dinitrat mengandung Isosorbid Dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, tidak kurang dari

90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI; [Perhatian Bahan yang tidak diencerkan, mudah meledak oleh tekanan atau pemanasan berlebih]*, merupakan campuran yang mengandung 25% isosorbid dinitrat dalam manitol, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terhindar dari pemanasan berlebih.

Identifikasi Lakukan seperti pada uji *Identifikasi* dalam *Tablet Isosorbid Dinitrat.* Jika diperlukan pemisahan zat pengganggu, gunakan teknik sebagai berikut: masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg isosorbid dinitrat ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca, tambahkan 10 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250), kocok sampai semua serbuk terbasahi, tambahkan 15 mL *heksan P* dan kocok. Sentrifus dan pindahkan lapisan atas ke dalam gelas piala. Masukkan ke dalam lemari pembeku pada suhu lebih kurang -14°, setelah 30 menit lakukan penyaringan dalam lemari pembeku menggunakan corong bertangkai pendek melalui kapas yang sebelumnya telah di*bilas* dengan *kloroform P* dan dikeringkan, tampung filtrat dalam gelas piala. Uapkan pelarut dan keringkan residu dalam hampa udara di atas *kalsium klorida P* selama 16 jam: Spektrum serapan inframerah residu yang telah dilarutkan dalam 0,4 mL *kloroform P* menggunakan sel 0,1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*. Puncak-puncak utama pada bilangan gelombang lebih kurang 1650 cm^{-1}, 1284 cm^{-1} dan 1275cm^{-1} (doblet), 1106 cm^{1}, dan 844 cm^{-1}.

Disolusi<1231>

UJI 1

Media disolusi: 500 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1, 2, 4 dan 6 jam.

Lakukan penetapan jumlah $C_6H_8N_2O_8$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,0 Timbang lebih kurang 6,6 g *amonium sulfat P* dan tambahkan ke dalam 500 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam sulfat 1 N*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar pH 3,0* (50:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar seperti *Larutan uji.*

Larutan uji Gunakan sejumlah larutan disolusi yang telah disaring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UVdan kolom 5mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* utama. Hitung jumlah isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, yang terlarut.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel penerimaan 2* dalam uji *Disolusi* <1231>. Persentase jumlah $C_6H_8N_2O_8$ yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan tabel di bawah ini.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	antara 15% dan 30%
2	antara 50% dan 70%
4	antara 65% dan 85%
6	tidak kurang dari 75%

UJI 2

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi *Uji Disolusi 2,* lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2* untuk jam pertama; 900 mL *cairan usus buatan tanpa enzim pH 7,5* untuk jam berikutnya.

Alat tipe 2: 50 rpm, dengan '*singker'* berbentuk spiral.

Waktu: 1, 3, 6 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah $C_6H_8N_2O_6$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Isosorbid Dinitrat Encer*.

Larutan baku Buat dua larutan, dalam masing-masing *Media disolusi*. Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan masing-masing *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Saring 5 mL larutan disolusi melalui penyaring dengan porositas 10 µm. Larutan disolusi yang diambil pada jam ke-3 dan 6, ganti dengan *Media disolusi*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Isosorbid Dinitrat Encer*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase kumulatif isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$yang terlarut pada tiap waktu pengambilan sampel, koreksi jumlah yang diambil pada waktu pengambilan sampel sebelumnya (tidak berlaku untuk jam pertama), sebagai berikut:

$$C_U = r_U\left(\frac{C_S}{r_S}\right)$$

Hitung persentase zat terlarut pada jam pertama dengan rumus:

$$C_1 \times \frac{900 \times 100}{1000 \times LC}$$

Hitung persentase zat terlarut pada jam ketiga dengan rumus:

$$\left[C_3 \times \frac{900 \times 100}{1000 \times LC}\right] + \%\ \ terlarut\ \ \ pada\ \ \ jam\ \ \ pertama$$

Hitung persentase zat terlarut pada jam keenam dengan rumus:

$$\frac{900 \times 100}{1000 \times LC} \times \left[C_6 + \left(\frac{5 \times C_3}{900}\right)\right] + \%\ \ terlarut\ \ \ pada\ \ \ jam\ \ \ pertama$$

Hitung persentase zat terlarut pada jam kedua belas dengan rumus:

$$\frac{900 \times 100}{1000 \times LC} \times \left[C_{12} + \left(\frac{5}{900} \times (C_3 + C_6)\right)\right] + \%terlarut\ \ \ jam\ \ \ pertama$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_U adalah kadar sampel dalam µg per mL pada waktu tertentu; C_S adalah kadar *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *900* adalah volume media disolusi dalam mL; *1000* adalah faktor konversi dari µg menjadi mg; *100* adalah faktor konversi persentase; *LC* adalah jumlah isosorbid dinitrat dalam mg per tablet yang tertera pada etiket dan *5* adalah volume dalam mL larutan disolusi yang diambil dan media yang digantikan.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel penerimaan 2* dalam*Uji Disolusi* <1231>. Persentase jumlah $C_6H_8N_2O_8$ yang terlarut pada waktu tertentu sesuai dengan tabel di bawah ini:

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	antara 5% dan 25%
3	antara 30% dan 50%
6	antara 50% dan 80%
12	tidak kurang dari 75%

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Dapar, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Isosorbid Dinitrat Encer*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 12,5 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL kering, tambahkan lebih kurang 30 mL *Fase gerak*, segera kocok untuk mencegah terjadinya gumpalan. Jika terjadi gumpalan, dispersikan dengan bantuan sonikasi atau pecahkan gumpalan dengan batang pengaduk atau hangatkan di atas tangas uap dalam labu tertutup atau diamkan labu sampai gumpalan hilang. *[Catatan Jika gumpalan tetap ada, buang campuran dan ganti dengan larutan yang dibuat sebagai berikut. Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam 15 mL campuran Dapar-air (1:10) dengan cara dipanaskan di atas tangas uap selama 1 jam dan kocok sesering mungkin, kemudian tambahkan 15 mL metanol P.]* Kocok selama 30 menit, tambahkan 8,0 mL *Larutan baku internal*, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 8 mL campuran *Dapar*- air (1:10), encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas mikro.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* pada *Isosorbid Dinitrat Encer*. Hitung jumlah dalam mg isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

TABLET SUBLINGUAL ISOSORBID DINITRAT
Isosorbide Dinitrate Sublingual Tablets

Tablet Sublingual Isosorbid Dinitrat mengandung Isosorbid Dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*, campuran 25% *Isosorbid dinitrat* dalam *manitol*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, hindari paparan panas berlebih.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca, tambahkan 10 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250), kocok agar serbuk menjadi basah, tambahkan 15 mL *heksan P* dan kocok. Sentrifus campuran dan masukkan lapisan atas ke dalam gelas piala. Uapkan, keringkan residu dalam hampa udara di atas *kalsium klorida anhidrat P* pada suhu ruang selama 16 jam. Larutkan residu dalam *kloroform P*: spektrum serapan inframerah larutan residu menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI* yang diperlakukan sama.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 2 menit; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Tablet Sublingual*.

Disolusi <1231> *Prosedur gabungan sampel*

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 20 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_6H_8N_2O_8$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *amonium sulfat 0,1 M-metanol P* (50:50) pH 3,0. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm × 5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase $C_6H_8N_2O_8$ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_6H_8N_2O_8$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Dapar asetat, *Fase gerak*, *Larutan baku internal*, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Isosorbid Dinitrat Encer*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 12,5 mg isosorbid dinitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan lebih kurang 30 mL *Fase gerak*, kocok selama 30 menit. Tambahkan 8,0 mL *Larutan baku internal*, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 8 mL enceran larutan *Dapar asetat* dalam air (1 dalam 10), encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

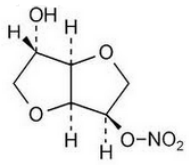
Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Isosorbid Dinitrat Encer*. Hitung jumlah dalam mg, isosorbid dinitrat, $C_6H_8N_2O_8$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ISOSORBID MONONITRAT ENCER
Diluted Isosorbide Mononitrate



1,4:3,6-Dianhidro, D-glusitol 5-nitrat [16051-77-7]
$C_6H_9NO_6$ BM 191,14

Isosorbid Mononitrat Encer adalah suatu campuran kering dari isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dengan laktosa atau zat tambahan yang sesuai untuk penanganan yang aman. Mengandung isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

[Perhatian Hati-hati dalam penanganan isosorbid mononitrat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih. Dalam jumlah yang sangat kecil harus diisolasi.]

Baku pembanding *Isosorbid BPFI*; Untuk penggunaan kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara *Titrimetri.* Setelah ampul dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat; *[Catatan Baku pembanding berikut adalah campuran kering dari suatu zat aktif dan zat tambahan yang sesuai untuk penanganan yang aman. Untuk penggunaan kuantitatif, hitung konsentrasi zat aktif berdasarkan pada kandungan yang tertera pada etiket.] Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*; *[Perhatian Zat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih.]* Campuran ini mengandung isosorbid dinitrat 25% dalam manitol. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari panas berlebih. *Isosorbid Mononitrat EncerBPFI. Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* [1,4:3,5-dianhidro-D-glusitol 2-nitrat ($C_6H_9NO_6$ BM 191,14)].

Identifikasi

A. Kocok sejumlah zat setara dengan lebih kurang 25 mg isosorbid mononitrat, dengan 10 mL *aseton P* selama 5 menit. Saring, uapkan filtrat sampai kering pada suhu di bawah 40°, keringkan residu dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 16 jam: Spektrum serapan inframerah residuyang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI.*

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

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik

UJI 1

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etanol mutlak P-toluen P* (8:2).

Penjerap Silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,0125 mg per mL.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL.

Larutan baku 3 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 200 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 20,0 mL *etanol mutlak P*, sonikasi selama 10 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Penampak bercak Larutkan 1,25 g *kalium permanganat P* dan 10 g *natrium hidroksida P* dalam 500 mL air. Larutan ini dibuat segar untuk tiap lempeng.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 µL *Larutan uji* dan semua *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dengan udara hangat selama lebih kurang 10 menit, masukkan lempeng dalam penampak bercak dan panaskan pada suhu 105° selama 5 menit. Beberapa bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* dengan harga R_f yang sesuai dengan bercak yang diperoleh pada kromatogram semua *Larutan baku*, tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan baku 3:* masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%. Jika intensitas bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* hampir sama seperti bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan baku 3*, encerkan *Larutan uji* dengan *etanol mutlak P* (1:1), ulangi uji dan bandingkan intensitas bercak isosorbid dari enceran *Larutan uji* dengan intensitas bercak dari semua *Larutan baku*, yang telah dikoreksi tingkat persentasenya sesuai pengenceran *Larutan uji.*

UJI 2

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

Fase gerak, *Larutan resolusi*, *Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku isosorbid dinitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, sonikasi dan jika perlu hangatkan. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam air, tambahkan secara kuantitatif sejumlah volume *Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat* dan *Larutan baku isosorbid dinitrat persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar isosorbid mononitrat, senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat berturut-turut lebih

kurang 2,0 mg per mL; 0,005 mg per mL dan 0,005 mg per mL. Saring larutan, buang beberapa mL filtrat pertama.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur repons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat relatif terhadap jumlah isosorbid mononitrat dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{CV}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar senyawa sejenis A isosorbid mononitrat atau isosorbid dinitrat, dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Larutan uji* dalam mL; *W* adalah jumlah isosorbid mononitrat dalam mg, dari isosorbid mononitrat encer yang digunakan untuk membuat *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku:* senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat, masing-masing tidak lebih dari 0,25%. Hitung persentase *cemaran lain*(selain senyawa sejenis A isosorbid mononitrat atau isosorbid dinitrat) dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak *cemaran lain*dari *Larutan uji* dan r_S adalah jumlah semua respons puncak: total cemaran termasuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat tidak lebih dari 0,5%; total cemaran dari hasil *Uji 1* dan *Uji 2*, tidak lebih dari 0,5%.

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

Fase gerak Buat campuran air -*metanol P* (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam air, tambahkan sejumlah volume *metanol P* lebih kurang 4% dari volume labu, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per mL.

Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL. Encerkan secara kuantitatif larutan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan resolusi Pipet 10 mL *Larutan baku Senyawa sejenis A isosorbid mononitrat*, 1 mL *Larutan baku* dan 4 mL *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Saring larutan, buang beberapa mL filtrat pertama.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat yang setara dengan lebih kurang 100 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam lebih kurang 25 mL air. Tambahkan 2 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Campur dan saring, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit, pada menit ke 8,5 naikkan laju alir hingga 3,0 mL per menit untuk memastikan bahwa puncak isosorbid mononitrat sudah tereluasi sempurna. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat, isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat berturut-turut lebih kurang 0,8; 1,0 dan 4,1; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak isosorbid mononitrat. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$CV\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per mL *Larutan baku;V* adalah volume *Larutan uji* dalam mL; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu antara 20° dan 30°.

TABLET ISOSORBID MONONITRAT
Isosorbide Mononitrate Tablet

Tablet Isosorbid Mononitrat mengandung Isosorbid Mononitrat, $C_6H_9NO_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosorbid BPFI;* Untuk penggunaan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara *Titrimetri.* Setelah ampul dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat; *[Catatan Baku pembanding berikut adalah campuran kering dari suatu zat aktif dan zat tambahan yang sesuai untuk penanganan yang aman. Untuk penggunaan kuantitatif, hitung konsentrasi zat aktif berdasarkan pada kandungan yang tertera pada etiket.] Isosorbid Dinitrat Encer BPFI [Perhatian Zat yang tidak diencerkan, mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau pemanasan berlebih.]* Campuran ini mengandung isosorbid dinitrat 25% dalam manitol. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari panas berlebih. *Isosorbid Mononitrat EncerBPFI. Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI.*

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P* (95:5).

Penjerap Silika gel P.

Penampak bercak Larutkan 1 g *kanji P* dalam 100 mL air mendidih, dinginkan, tambahkan 0,5 g *kalium iodida P*, aduk sampai larut.

Larutan baku Larutkan *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* dalam *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 120 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 50 mL *etanol mutlak P*, sonikasi selama 10 menit, sentrifus. Encerkan secara kuantitatif 10 bagian beningan dengan 50 bagian *etanol mutlak P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, biarkan lempeng kering di udara. Amati lempeng di bawah *cahaya ultraviolet* 254 nm dan tandai bercak yang sesuai dengan *Larutan baku*. Semprot bercak dengan penampak bercak dan sinari dengan *cahaya ultraviolet* 254 nm selama lebih kurang 10 menit. Bercak isosorbid mononitrat dan nitrat-nitrat lain terlihat sebagai bercak ungu dengan latar belakang putih sampai ungu muda.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 15 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_6H_9NO_6$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Isosorbid mononitrat encer BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 20 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$ yang terlarut dengan rumus:

$$900\left(\frac{C_S}{LC}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100$$

C_S adalah kadar *Isosorbid mononitrat encer BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; LC* adalah jumlah dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 900 adalah volume *media disolusi* dalam mL; 100 adalah faktor konversi terhadap persentase.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_6H_9NO_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Keseragaman kandungan*.

Cemaran organik

UJI 1

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Penjerap, Larutan baku 1, Larutan baku 2, Larutan baku 3 dan volume penotolan Lakukan seperti tertera pada *UJI 1* dalam Senyawa sejenis pada *Isosorbid Mononitrat Encer*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk

tablet setara dengan lebih kurang 100 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 20,0 mL *etanol mutlak P*, sonikasi selama 10 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Penampak bercak Larutkan 1:25 g *kalium permanganat P* dan 10 g *natrium hidroksida P* dalam 500 mL air. Larutan ini dibuat segar untuk tiap lempeng.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 µL *Larutan uji*, semua *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam *Bejana kromatograf* yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, biarkan lempeng kering dengan aliran udara hangat selama lebih kurang 10 menit, masukkan lempeng dalam *penampak bercak* dan panaskan pada suhu 105° selama 5 menit. Beberapa bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* dengan harga R_f yang sesuai dengan bercak yang diperoleh pada kromatogram semua *Larutan baku*, tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan baku 3:* masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0%. Jika intensitas bercak yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* hampir sama seperti bercak yang diperoleh dalam kromatogram *Larutan baku 3*, encerkan *Larutan uji* dengan *etanol mutlak P* (1:1), ulangi uji dan bandingkan intensitas bercak isosorbid dari *Larutan uji* encer dengan intensitas bercak dari semua *Larutan baku* yang telah dikoreksi tingkat persentasenya sesuai pengenceran *Larutan uji.*

UJI 2

Senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat masing-masing tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan resolusi dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku isosorbid dinitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, sonikasi dan jika perlu hangatkan. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer* BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam air, tambahkan secara kuantitatif sejumlah volume *Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat persediaan* dan *Larutan baku isosorbid dinitrat persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar isosorbid mononitrat, senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per mL; 0,0005 mg per mL dan 0,0005 mg per mL. Saring larutan, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10% untuk puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Bandingkan respons puncak cemaran yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.* Respons puncak rata-rata cemaran *Larutan uji* kurang dari atau sama dengan respons puncak rata-rata dari puncak yang sama *Larutan baku.*

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

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P* (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Buat larutan *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,0005 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 100 mL air, sonikasi selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

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

dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, *rekam kromatogram dan ukur respons puncak* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama**.** Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$200C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu antara 20° dan 30°.

TABLET LEPAS LAMBAT ISOSORBID MONONITRAT
Isosorbide Mononitrate Extended-Release Tablets

Tablet Lepas Lambat Isosorbid Mononitrat mengandung Isosorbid Mononitrat, $C_6H_9NO_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isosorbid BPFI;* Untuk penggunaan kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara *Titrimetri.* Setelah ampul dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat; *[Catatan Baku pembanding berikut adalah campuran kering dari suatu zat aktif dan zat tambahan yang sesuai untuk keamanan penggunaan. Untuk penggunaan kuantitatif, hitung konsentrasi zat aktif berdasarkan pada kandungan yang tertera pada etiket.] Isosorbid Dinitrat Encer BPFI. Isosorbid Mononitrat Encer BPFI. Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI.*

Identifikasi

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

Fase gerak Gunakan campuran *kloroform P-metanol P* (95:5).

Penampak bercak Larutkan 1 g *kanji P* dalam 100 mL air mendidih, dinginkan, tambahkan 0,5 g *kalium iodida P*, aduk sampai larut.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 120 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 50 mL *etanol mutlak P*, sonikasi selama 10 menit, sentrifus. Pipet 10 mL beningan ke dalam labu tentukur 50 mL. Encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, biarkan lempeng kering di udara. Amati lempeng di bawah *cahaya ultraviolet* 254 nm dan tandai bercak yang sesuai dengan *Larutan baku*. Semprot bercak dengan penampak bercak dan sinari dengan *cahaya ultraviolet* 254 nm selama lebih kurang 10 menit. Bercak isosorbid mononitrat dan nitrat-nitrat lain terlihat sebagai bercak ungu dengan latar belakang putih sampai ungu muda.

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

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm, tablet diletakkan dalam *"singker"* berbentuk spiral yang dibuat dari baja tahan karat dengan diameter 0,8 mm, panjang 25,4 cm dengan diameter lingkaran lebih kurang 0,72 cm dan tinggi lebih kurang 2,5 cm.

Waktu: 1, 2, 4, 8 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah isosorbid mononitrat $C_6H_9NO_6$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-*metanol P* (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang L/1000. L adalah jumlah dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah volume alikot melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang 4-6 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Pada waktu *i* jam, hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut (AD_i) dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times V$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada waktu *i* jam; C_S adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL media disolusi dalam bejana disolusi pada tiap pengambilan sampel. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$ yang diambil pada pengambilan sampel sebelumnya dengan rumus:

$$\sum AD \times \left(\frac{V_S}{V_i}\right)$$

AD adalah jumlah dalam mg isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap titik pengambilan sampel; V_S adalah volume dalam mL sampel yang diambil; V_i adalah volume dalam mL media disolusi dalam bejana disolusi pada setiap pengambilan sampel. Hitung persentase isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{AD + AR}{L}\right) \times 100$$

AD adalah jumlah dalam mg isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap titik pengambilan sampel; *AR* adalah jumlah dalam mg isosorbid mononitrat yang diambil pada pengambilan sampel sebelumnya dan *L* adalah jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Persentase jumlah isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$ yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	15-35
2	28-48
4	43-68
8	65-90
12	tidak kurang dari 80

UJI 2 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 2].*

Media disolusi: 500 mL *cairan lambung buatan LP* (tanpa enzim).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1, 2, 6 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-*metanol P* (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Larutan baku Lakukan pengenceran *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 60 µg per mL untuk tablet yang mengandung 30 mg isosorbid mononitrat dan 120 µg per mL untuk tablet yang mengandung 60 mg isosorbid mononitrat.

Larutan uji Saring sejumlah volume alikot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respon puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{U(i)}}{r_S}\right) \times C_S$$

$r_{U(i)}$ adalah respons puncak dari *Larutan uji* pada tiap pengambilan sampel ke-I; r_S adalah respons puncak isosorbid mononitrat dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per mL *Larutan baku*. Hitung persentase isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$Waktu = \left\{C_i\left[V_0 - \left((i-1)V_t\right)\right] + \left(\sum_{j-1}^{i-1} C_j V_t\right)\right\}\frac{100}{L}$$

C_i adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan pada tiap titik waktu *i*, dalam mg per mL*; V_0* adalah volume awal dalam mL media; V_t adalah volume sampel dalam mL yang diambil pada tiap pengambilan sampel; C_j adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan dalam mg per mL, pada waktu *j*; *L* adalah jumlah isosorbid mononitrat dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Persentase jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	25-45
2	35-60
6	65-90
12	tidak kurang dari 80

UJI 3 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 3].*

Media disolusi: 500 mL *cairan lambung buatan LP* (tanpa enzim).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1, 2, 6 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Masukkan lebih kurang 15,4 g *amonium asetat P* dan 11,5 mL *asam asetat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi 500 mL air, atur pH hingga 4,7 dengan penambahan *asam asetat P*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran air-*metanol P*-*Dapar* (6:3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per mL.

Larutan baku Untuk tablet yang mengandung 60 mg isosorbid mononitrat, gunakan *Larutan baku persediaan* tanpa pengenceran. Untuk tablet yang mengandung 30 mg isosorbid mononitrat, pipet 25 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar dalam mg per mL isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{U(i)}}{r_S}\right) \times C_S$$

$r_{U(i)}$ adalah respons puncak *Larutan uji* pada titik waktu *i*; r_S adalah respons puncak *Larutan baku*; C_S adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per mL *Larutan baku*. Hitung persentase isosorbid mononitrat yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$Waktu = \left\{C_i\left[V_0 - \left((i-1)V_t\right)\right] + \left(\sum_{j-1}^{i-1} C_j V_t\right)\right\}\frac{100}{L}$$

C_i adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan pada tiap titik waktu *i*, dalam mg per mL*; V_0* adalah volume awal dalam mL media; V_t adalah volume sampel dalam mL yang diambil pada tiap pengambilan sampel; C_j adalah kadar isosorbid mononitrat yang dilepaskan dalam mg per mL, pada waktu *j*; *L* adalah jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Persentase jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	20-40
2	30-50
6	70-90
12	tidak kurang dari 85

UJI 4 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 4].*

Media disolusi: 500 mL *natrium klorida P 0,2%* dalam *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm, dengan *'singker'* keranjang (lihat gambar 2a pada lampiran *Uji Disolusi* <1231>).

Waktu: 1, 2, 6 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-*metanol P* (820:180), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI,* larutkan dalam *Media disolusi*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang L/500. L adalah jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm, kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar dalam mg per mL isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$ dari bejana pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{U(i)}}{r_S}\right)\times C_S$$

$r_{U(i)}$ adalah respons puncak *Larutan uji* pada titik waktu *i; r_S* adalah respons puncak *Larutan baku; C_S* adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per mL *Larutan baku*. Hitung persentase isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$ yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

Hasil 1

$$C_1\times V\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

Hasil 2

$$\{[C_2\times(V-V_S)]+(C_1\times V_S)\}\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

Hasil 3

$$Waktu\,3=\left(\{C_3\times[V-(2\times V_S)]\}+[(C_2+C_1)\times V_S]\right)\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

Hasil 4

$$Waktu\,4=\left(\{C_4\times[V-(3\times V_S)]\}+[(C_3+C_2+C_1)\times V_S]\right)\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

C_i adalah kadar isosorbid mononitrat yang diambil pada tiap titik waktu *i*, dalam mg per mL*; V* adalah volume media (500 mL); V_S adalah volume sampel dalam mL yang diambil dari media; dan *L* adalah jumlah dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Persentase jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Titik waktu (i)	Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	1	20-40
2	2	30-55
3	6	60-90
4	12	tidak kurang dari 85

UJI 5 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 5].*

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N.*

Alat tipe 2: 50 rpm, dengan *'singker'* berbentuk helik.

Waktu: 1, 2, 4, 6 dan 10 jam.

Lakukan penetapan jumlah $C_6H_9NO_6$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-*metanol P* (850:150), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI,* larutkan dalam *Media disolusi*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,033 mg per mL. Tambahkan *Media disolusi* sampai 60% volume, kocok selama 30 menit, sonikasi selama 5 menit dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI,* larutkan dalam *Media disolusi*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,067 mg per mL. Tambahkan *Media disolusi* sampai 60% volume, kocok selama 30 menit, sonikasi selama 5 menit dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm, kolom 4 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Pada waktu *i* jam, hitung kadar dalam mg per mL isosorbid

mononitrat, $C_6H_9NO_6$ dari bejana pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{U(i)}}{r_S}\right)\times C_S$$

$r_{U(i)}$ adalah respons puncak *Larutan uji* pada titik waktu *i;* r_S adalah respons puncak *Larutan baku;* C_S adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per mL *Larutan baku*. Hitung persentase isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$ yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

Hasil 1

$$C_1 \times V \times \left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

Hasil 2

$$[(C_2 \times V)+(C_1 \times V_S)]\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

Hasil 3

$$\{(C_3 \times V)+[(C_2+C_1)\times V_S]\}\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

Hasil 4

$$\{(C_4 \times V)+[(C_3+C_2+C_1)\times V_S]\}\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

Hasil 5

$$\{(C_5 \times V)+[(C_4+C_3+C_2+C_1)\times V_S]\}\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

C_i adalah kadar isosorbid mononitrat yang diambil pada tiap titik waktu *i*, dalam mg per mL*; V* adalah volume media (900 mL); V_s adalah volume sampel dalam mL yang diambil dari media; dan *L* adalah jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Persentase jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Titik waktu (i)	Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	1	20-40
2	2	30-50
3	4	50-70
4	6	65-85
5	10	tidak kurang dari 80

UJI 6 *[Catatan Jika produk memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan produk memenuhi Disolusi Uji 6].*

Media disolusi, Alat tipe, Waktu, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar dalam mg per mL isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$ dari bejana pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{U(i)}}{r_S}\right)\times C_S$$

$r_{U(i)}$ adalah respons puncak *Larutan uji* pada titik waktu *i;* r_S adalah respons puncak *Larutan baku;* C_S adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per mL *Larutan baku*. Hitung persentase isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$ yang terlarut pada tiap pengambilan sampel dengan rumus:

Hasil 1

$$C_1 \times V \times \left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

Hasil 2

$$[(C_2 \times V)+(C_1 \times V_S)]\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

Hasil 3

$$\{(C_3 \times V)+[(C_2+C_1)\times V_S]\}\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

Hasil 4

$$\{(C_4 \times V)+[(C_3+C_2+C_1)\times V_S]\}\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

Hasil 5

$$\{(C_5 \times V)+[(C_4+C_3+C_2+C_1)\times V_S]\}\times\left(\frac{1}{L}\right)\times 100$$

C_i adalah kadar isosorbid mononitrat yang diambil pada tiap titik waktu *i*, dalam mg per mL*; V* adalah volume media (900 mL); V_s adalah volume sampel dalam mL yang diambil dari media; dan *L* adalah jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel Penerimaan 2* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Persentase jumlah $C_6H_9NO_6$ yang terlarut pada waktu tertentu, sesuai dengan tabel di bawah ini.

Titik waktu (i)	Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	1	15-35
2	2	30-50
3	4	50-70
4	8	75-95
5	12	tidak kurang dari 80

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Keseragaman kandungan*. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali gunakan 1 tablet sebagai pengganti serbuk tablet dalam *Larutan uji.*

Cemaran organik

UJI 1

Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *toluen P-etil asetat P-isopropil alkohol P* (53:32:15).

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,0125 mg per mL.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL.

Larutan baku 3 Timbang saksama sejumlah *Isosorbid BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 20,0 mL *asetonitril P*, sonikasi selama 10 menit, sentrifus. Larutan mengandung isosorbid mononitrat lebih kurang 5 mg per mL. Gunakan beningan.

Penampak bercak Larutkan 1,25 g *kalium permanganat P* dan 10 g *natrium hidroksida P* dalam 500 mL air. Larutan ini dibuat segar untuk tiap lempeng. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 5 menit.

Prosedur Totolkan secara terpisah 20 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, keringkan lempeng dengan udara hangat selama lebih kurang 10 menit, masukkan lempeng dalam penampak bercak dan panaskan lempeng pada suhu 105° selama 5 menit. Beberapa bercak pada kromatogram *Larutan uji* dengan harga R_f yang sesuai dengan bercak pada kromatogram semua *Larutan baku* tidak lebih intensif dari bercak pada kromatogram *Larutan baku 3 [Catatan Harga R_f isosorbid dan isosorbid mononitrat berturut-turut lebih kurang 0,2 dan 0,6]*. Jika intensitas bercak pada kromatogram *Larutan uji* hampir sama seperti bercak pada kromatogram *Larutan baku 3*, encerkan *Larutan uji* dengan *asetonitril P (1:1)*, ulangi uji dan bandingkan intensitas bercak isosorbid dari enceran *Larutan uji* dengan intensitas bercak yang diperoleh dari semua *Larutan baku*, yang telah dikoreksi tingkat persentasenya sesuai pengenceran *Larutan uji.*

UJI 2

Senyawa sejenis A isosorbid mononitrat; isosorbid dinitrat masing-masing tidak lebih dari 0,25%. Total cemaran lain tidak lebih dari 0,25%. Total cemaran termasuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-*metanol P* (75:25), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan baku Isosorbid dinitrat persediaan Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per mL.

Larutan baku persediaan Pipet *Larutan baku senyawa sejenis A isosorbid mononitrat persediaan* dan *Larutan baku Isosorbid dinitrat persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan air hingga kadar masing-masing 6,0 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* setara dengan lebih kurang 24 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku persediaan* dan 20 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* dan 20 mL *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 40 mL *metanol P,* sonikasi selama lebih kurang 30 menit dengan pendinginan. Hangatkan sampai suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus pada lebih kurang 3000 rpm selama 10 menit. Pipet 10 mL beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 1,0. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat, isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat berturut-turut lebih kurang 0,9; 1,0; dan 5,6.]* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*,

rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10% untuk senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak**.** Hitung persentase senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan isosorbid dinitrat dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U adalah respons puncak *Senyawa sejenis A isosorbid mononitrat* atau *isosorbid dinitrat* dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat BPFI* atau *Isosorbid Dinitrat BPFI* dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat BPFI* atau *Isosorbid Dinitrat Encer BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji.* Hitung persentase *cemaran lain*(selain senyawa sejenis A isosorbid mononitrat atau isosorbid dinitrat) dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak *cemaran lain*dari *Larutan uji;* r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*.

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

Fase gerak Campuran air-*metanol P* (8:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per mL.

Larutan baku B Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam air, tambahkan sejumlah volume *metanol P* lebih kurang 20% dari volume labu, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Isosorbid Mononitrat Encer BPFI* setara dengan lebih kurang 30 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Larutkan dalam air, tambahkan 10 mL *Larutan baku A*, tambahkan 50 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung isosorbid mononitrat dan senyawa sejenis A isosorbid mononitrat berturut-turut lebih kurang 0,12 mg per mL dan 0,006 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg isosorbid mononitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *metanol P*, sonikasi selama lebih kurang 30 menit dengan pendinginan. Hangatkan sampai suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus pada lebih kurang 3000 rpm selama 10 menit. Pipet 10 mL beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung lebih kurang 0,12 mg per mL. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A isosorbid mononitrat dan puncak isosorbid mononitrat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase isosorbid mononitrat, $C_6H_9NO_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar isosorbid mononitrat dalam mg per mL *Larutan baku B*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu antara 20° dan 30°.

Penandaan Pada etiket harus di**c**antumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

KALAMIN
Calamine

Kalamin [8011-96-9] BM 265,33

Kalamin adalah zink oksida dengan sebagian kecil besi oksida, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% ZnO, dihitung terhadap zat yang telah dipijarkan.

Pemerian Serbuk halus; merah muda; tidak berbau; praktis tidak berasa.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam asam mineral.

Identifikasi

A. Campurkan 1 g zat dengan 10 mL *asam hidroklorida 3 N* dan saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Zink* seperti tertera pada *Uji identifikasi Umum* <291>.

B. Campurkan 1 g zat dengan 10 mL *asam hidroklorida 3 N*, panaskan hingga mendidih, saring. Pada filtrat tambahkan *amonium tiosianat LP*: terjadi warna kemerahan.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pemijaran pada suhu 500° menggunakan 2 g zat.

Zat tidak larut asam Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 50 mL *asam hidroklorida 3 N*. Zat yang tidak larut saring dengan penyaring yang telah ditara, cuci dengan air, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam, dinginkan dan timbang. Bobot tidak lebih dari 40 mg.

Kebasaan Digesti 1,0 g zat dengan 20 mL air di atas tangas uap selama 15 menit, saring, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP*: untuk menghilangkan warna merah yang terbentuk, dibutuhkan tidak lebih dari 0,20 mL *asam sulfat 0,10 N*.

Kalsium Digesti 1 g zat dengan 25 mL *asam hidroklorida 3 N* selama 30 menit, saring untuk membuang besi(III) oksida yang tidak larut. Pada filtrat tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga endapan yang terbentuk larut kembali, tambahkan 5 mL *amonium hidroksida 6 N*. Pada 10 mL larutan tambahkan 2 mL *amonium oksalat LP*. Terbentuk sedikit kekeruhan.

Kalsium atau Magnesium Pada 10 mL larutan yang diperoleh pada uji *Kalsium* tambahkan 2 mL larutan *natrium fosfat dibasa P*: terbentuk sedikit kekeruhan.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 8 bpj.

Timbal Pada 1 g zat tambahkan 15 mL air, aduk, tambahkan 3 mL *asam asetat glasial P*, hangatkan di atas tangas uap hingga larut, saring. Pada filtrat tambahkan 5 tetes *kalium kromat LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat yang baru dipijarkan, digesti dengan 50,0 mL *asam sulfat 1 N LV*, panaskan hati-hati hingga zat tidak melarut lagi.Saring, cuci residu dengan air panas sampai air cucian bereaksi netral terhadap *kertas lakmus P*. Pada kumpulan filtrat dan air cucian tambahkan 2,5 g *amonium klorida P*; dinginkan. Titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV* menggunakan indikator *jingga metil LP*.

Tiap mL asam sulfat 1 N
setara dengan 40,69 mg ZnO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KALIUM IODIDA
Potassium Iodide

Kalium iodida [7681-11-0]
KI BM 166,00

Kalium Iodida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,5% KI, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur heksahedral; transparan atau tidak berwarna atau agak buram dan putih atau serbuk granul putih; agak higroskopik. Larutan menunjukkan reaksi netral atau basa terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, terlebih dalam air mendidih; mudah larut dalam gliserin; larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan menunjukkan reaksi *Kalium* dan *Iodida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kebasaan Larutkan 1,0 g zat dalam 10 mL air, tambahkan 0,1 mL *asam sulfat 0,1 N* dan 1 tetes *fenolftalein LP*: tidak terjadi warna.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Iodat Tidak lebih dari 4 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 1,1 g zat dalam *air bebas amonia dan karbon dioksida P* secukupnya hingga diperoleh 10 mL, masukkan ke dalam tabung pembanding warna. Tambahkan 1 mL *kanji LP* dan 0,25 mL *asam sulfat 1,0 N*, campur. Bandingkan warna yang terjadi terhadap warna larutan pembanding volume sama yang mengandung 100 mg *kalium iodida P*, 1 mL larutan baku iodat [dibuat dengan mengencerkan 1 mL larutan

kalium iodat P (1 dalam 2500) dengan air sampai 100 mL], 1 mL *kanji LP* dan 0,25 mL *asam sulfat 1,0 N*: warna yang terjadi tidak lebih tua dari warna larutan pembanding.

Nitrat, Nitrit dan Amonia Pada larutan 1 g zat dalam 5 mL air di dalam tabung reaksi 40 mL, tambahkan 5 mL *natrium hidroksida 1 N* dan lebih kurang 200 mg kawat aluminium. Sisipkan segumpal kapas murni pada bagian atas tabung reaksi dan letakkan *kertas lakmus merah P* basah pada mulut tabung reaksi. Panaskan tabung reaksi dalam tangas uap selama 15 menit: tidak terjadi warna biru pada *kertas lakmus merah P*.

Tiosulfat dan Barium Larutkan 500 mg zat dalam 10 mL *air bebas amonia dan karbon dioksida P*, tambahkan 2 tetes *asam sulfat 2 N*: tidak terjadi kekeruhan dalam waktu 1 menit.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj: lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 25 mL air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam lebih kurang 10 mL air dan tambahkan 35 mL *asam hidroklorida P*. Titrasi dengan *kalium iodat 0,05 M LV* sampai larutan warna coklat hitam berubah menjadi coklat pucat. Tambahkan 2 atau 3 tetes *amaran LP*, titrasi perlahan sampai warna merah berubah menjadi kuning.

Tiap mL kalium iodat 0,05 M
setara dengan 16,60 mg KI

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KALIUM KLORIDA
Potassium Chloride

Kalium klorida [7447-40-7]
KCl BM 74,55

Kalium Klorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% KCl, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur bentuk memanjang, prisma atau kubus, atau serbuk granul putih; tidak berbau; tidak berwarna; rasa asin; stabil di udara; larutan bereaksi netral terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan zat (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Kalium* dan *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman atau kebasaan Pada larutan 5,0 g zat dalam 50 mL *air bebas karbon dioksida P*, tambahkan 3 tetes *fenolftalein LP*: tidak terjadi warna merah muda. Kemudian tambahkan 0,30 mL *natrium hidroksida 0,020 N*: terjadi warna merah muda.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Iodida atau Bromida
Iodida Tidak lebih dari 0,005%.

Larutan uji Larutkan 2 g kalium klorida dalam 8 mL air. Tambahkan 1 mL *kloroform P* dan *asam hidroklorida encer P*, kemudian tambahkan 2 tetes larutan *kloramin T* (0,1 dalam 100) dan kocok perlahan. Warna ungu yang terbentuk pada lapisan kloroform tidak lebih tua dari *Larutan baku*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 41 mg *kalium iodida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 1 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan 2,0 mL larutan dengan 8,0 mL air dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari ”Tambahkan 1 mL *kloroform P*”.

Bromida Tidak lebih dari 0,1%.

Larutan uji Larutkan 2 g zat dalam 8 mL air. Tambahkan 1 mL *kloroform P* dan *asam hidroklorida encer P*, kemudian tambahkan 5 tetes larutan *kloramin T* (1 dalam 100) dan kocok perlahan. Warna coklat yang terbentuk pada lapisan kloroform tidak lebih tua dari *Larutan baku*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 32 mg *natrium bromida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan 2,0 mL larutan dengan 8,0 mL air dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari ”Tambahkan 1 mL *kloroform P*”.

Aluminium <315> Tidak lebih dari 1 bpj; Jika pada etiket tertera untuk digunakan dalam hemodialisis, lakukan penetapan dengan menggunakan 2,0 g kalium klorida untuk penyiapan *Larutan uji*.

Kalsium dan Magnesium Pada 20 mL larutan (1 dalam 100), tambahkan 2 mL *amonium hidroksida 6 N*, 2 mL *amonium oksalat LP* dan 2 mL *natrium fosfat dibasa LP*: tidak terjadi kekeruhan dalam waktu 5 menit.

Natrium Larutan (1 dalam 20) pada pembakaran dengan kawat platina tidak menunjukkan nyala kuning jelas hingga nyala yang tidak terang.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan larutan 2,0 g zat dalam 25 mL air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 10 mL air. Tambahkan 10 mL *asam asetat glasial P*, 75 mL *metanol P* dan 3 tetes *eosin Y LP*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga terjadi warna merah muda.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 7,455 mg KCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika digunakan untuk hemodialisis harus tertera pada etiket.

KALIUM KLORIDA DALAM INJEKSI NATRIUM KLORIDA
Potassium Chloride in Sodium Chloride Injection

Kalium Klorida dalam Injeksi Natrium Klorida adalah larutan steril kalium klorida dan natrium klorida dalam *Air untuk Injeksi*. Tidak mengandung zat antimikroba. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% kalium (K) dan klorida (Cl) dan tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% natrium (Na) dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku

Identifikasi

A. Larutan menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Pipet 2 mL injeksi, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5 mL *natrium kobaltinitrit LP*: segera terbentuk endapan kuning. Jika perlu, sentrifus larutan dan uji endapan terhadap kalium.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B*, *C*, dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mL.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,5.

Logam berat <371> Lakukan penetapan sebagai berikut: masukkan sejumlah volume injeksi dalam mL ke dalam wadah yang sesuai. Atur volume dengan penguapan atau penambahan air hingga 25 mL. Hitung dengan menggunakan rumus:

$$\frac{0{,}2}{(G_K L_K) + (G_S L_S)}$$

G_K dan G_S berturut-turut adalah jumlah kalium klorida dan natrium klorida dalam g tiap 100 mL injeksi yang tertera pada etiket; L_K dan L_S berturut-turut adalah batas *Logam berat* dalam persen yang telah ditentukan dalam *Kalium Klorida* dan *Natrium Klorida*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar natrium dan kalium

Larutan natrium persediaan Timbang saksama 14,61 g *natrium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam. Masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kalium persediaan Timbang saksama 18,64 g *kalium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 105°selama 2 jam. Masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan ini mengandung 39,10 mg (1 mEq) kalium.

Larutan baku internal Timbang saksama 1,04 g *litium nitrat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan surfaktan nonionik yang sesuai, kemudian tambahkan air sampai tanda.

Larutan baku persediaan Pipet 0,1 *j* mL *Larutan kalium persediaan* dan 0,1 *j'* mL *Larutan natrium persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan ini mengandung 0,0391 *j* mg kalium (K) dan 0,02299 *j'* mg natrium (Na). *[Catatan j dan j' masing-masing adalah jumlah kalium dan natrium yang tertera pada etiket dalam mEq per liter.]*

Larutan baku Pipet 5,0 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5,0 mL injeksi ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Prosedur Gunakan fotometer nyala yang sesuai, atur hingga pembacaan nol dengan *Larutan baku internal*, ukur bersamaan emisi nyala kalium, natrium, dan litium *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada masing-masing panjang gelombang emisi maksimum lebih kurang 766 nm, 589 nm, dan 671 nm. Hitung jumlah dalam mg kalium (K) dalam tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{R_{U,766}}{R_{U,671}}\right)\left(\frac{R_{S,671}}{R_{S,766}}\right)$$

C adalah kadar kalium dalam mg per mL *Larutan baku persediaan*; $R_{U,766}$ dan $R_{U,671}$ berturut-turut adalah emisi nyala kalium dan litium pada panjang gelombang 766 nm dan 671 nm *Larutan uji;* $R_{S,671}$ dan $R_{S,766}$ berturut-turut adalah emisi nyala litium dan kalium pada

panjang gelombang 671 nm dan 766 nm *Larutan baku.* Tiap mg kalium setara dengan 0,02558 mEq kalium. Hitung jumlah dalam mg natrium (Na) dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$C\left(\frac{R_{U,589}}{R_{U,671}}\right)\left(\frac{R_{S,671}}{R_{S,589}}\right)$$

C adalah kadar natrium dalam mg per mL *Larutan baku persediaan*; $R_{U,589}$ dan $R_{U,671}$ berturut-turut adalah emisi nyala natrium dan litium pada panjang gelombang 589 nm dan 671 nm *Larutan uji;* $R_{S,671}$ dan $R_{S,589}$ berturut-turut adalah emisi nyala litium dan natrium pada panjang gelombang 671 nm dan 589 nm *Larutan baku.* Tiap mg natrium setara dengan 0,04350 mEq natrium.

Penetapan kadar klorida Pipet sejumlah injeksi, setara dengan 55 mg klorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 10 mL *asam asetat glasial P*, 75 mL *metanol P*, dan 3 tetes *eosin Y LP*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* disertai pengocokan sampai terjadi warna merah muda.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg klorida.

Tiap mg klorida setara dengan
0,0282 mEq klorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II atau wadah plastik yang sesuai.

Penandaan Pada etiket dicantumkan jumlah mEq kalium, natrium, dan klorida dalam volume tertentu. Pada etiket juga dicantumkan kadar total osmolar dalam mOsmol per L. Jika volume sediaan kurang dari 100 mL, etiket dapat mencantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per mL.

KALIUM PERMANGANAT
Potassium Permanganate

$KMnO_4$ [7722-64-7] BM 158,03

Kalium Permanganat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $KMnO_4$, dihitung terhadap zat kering.
[Perhatian Penanganan kalium permanganat harus hati-hati, dapat terjadi ledakan yang berbahaya bila terjadi kontak dengan zat organik, atau zat mudah teroksidasi baik sebagai larutan atau dalam keadaan kering.]
Pemerian Hablur; ungu tua, hampir tidak tembus oleh cahaya yang diteruskan dan berwarna biru metalik mengkilap oleh cahaya yang dipantulkan, kadang-kadang disertai warna merah tembaga tua; stabil di udara.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam air mendidih.

Identifikasi Larutan pekat berwarna merah lembayung tua dan larutan sangat encer berwarna merah muda; menunjukkan reaksi *Permanganat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% ; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam.

Zat tak larut Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 2,0 g zat dalam 150 mL air yang telah dihangatkan hingga suhu tangas uap, saring segera dengan krus penyaring porositas medium yang telah ditara. Cuci penyaring tiga kali, tiap kali dengan 50 mL air hangat, keringkan krus penyaring dan residu pada suhu 105º selama 3 jam: residu tidak lebih dari 4 mg.

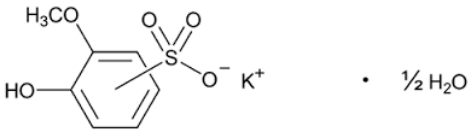
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500 mL. Tambahkan untuk tiap mg kalium permanganat 2,13 mg *natrium oksalat P* yang ditimbang saksama dan telah dikeringkan pada suhu 110º hingga bobot tetap. Tambahkan 150 mL air dan 20 mL *asam sulfat 7 N*, panaskan hingga suhu lebih kurang 80º, titrasi kelebihan asam oksalat dengan *kalium permanganat 0,03 N LV*, hitung presentase kalium permanganat, $KMnO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$[(F_1 \times W_S) - (V_s \times N \times F_2)] \times (100/W)$$

F_1 adalah faktor kesetaraan kalium permanganat 0,4718 mg untuk 1 mg natrium oksalat; W_S adalah bobot natrium oksalat yang digunakan dalam mg; V_S adalah volume titran yang digunakan dalam mL; *N* adalah normalitas titran yang digunakan dalam mEq per mL; F_2 adalah faktor kesetaraan kalium permanganat 31,61 mg per mEq; dan *W* adalah bobot zat uji dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KALIUM GUAIAKOLSULFONAT
Potassium Guaiacolsulfonate



Kalium hidroksimetoksibenzensulfonat hemihidrat [78247-49-1]
Kalium hidroksimetoksibenzensulfonat anhidrat
$C_7H_7KO_5S.½H_2O$ BM 251,30
$C_7H_7KO_5S$ BM 242,30

Kalium guaiakolsulfonat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_7H_7KO_5S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur putih; tidak berbau; rasa pahit. Oleh pengaruh udara dan cahaya, warna perlahan-lahan menjadi merah muda; larutan dalam air memberikan reaksi netral terhadap *lakmus P*.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Kalium Guaiakolsulfonat BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 18 jam dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kalium Guaiakolsulfonat BPFI* pada daerah spektrum antara 7 dan 13 µm.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 µg per mL yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kalium Guaiakolsulfonat BPFI.*

C. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Kalium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031>*Metode I* Antara 3,0% dan 6,0%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj.

Sulfat Pada 10 mL larutan (1 dalam 20) tambahkan 5 tetes *barium klorida LP* dan asamkan dengan *asam hidroklorida P*: tidak terbentuk kekeruhan dalam 1 menit.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 1 mL *asam asetat 1 N*, encerkan dengan air hingga 25 mL.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Guaiakolsulfonat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Blangko* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Blangko campuran air dan *dapar fosfat pH 7,0* (1 dalam 10).

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, larutkan dalam 400 mL air dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda.

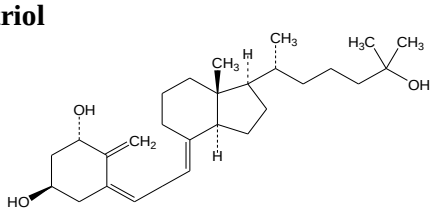
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 279 nm. Hitung persentase kalium guaiakolsulfonat, $C_7H_7KO_5S$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Kalium Guaiakolsulfonat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KALSITRIOL
Calcitriol



(5Z,7E)-9,10-Sekokholesta-5,7,10(19)-triena-1α,3β, 25-triol [32222-06-3]

$C_{27}H_{44}O_3$ BM 416,64

Monohidrat BM 434,65

Kalsitriol berbentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air. Bentuk anhidrat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{44}O_3$, dihitung terhadap zat bebas pelarut. Bentuk monohidrat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{44}O_3$, dihitung terhadap zat anhidrat. *[Catatan Perlakukan dengan hati-hati untuk menghindari terhirup partikel kalsitriol dan terpapar ke kulit.]*

Pemerian Hablur putih atau hampir putih; peka terhadap udara, panas dan cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol; larut dalam eter dan minyak lemak; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Kalsitriol BPFI*, simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya.

Identifikasi

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

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

Air <1031> *Metode I* Antara 3,5% dan 5,5%; untuk bentuk monohidrat.

Kemurnian kromatografi *[Catatan Lakukan penetapan secepat mungkin untuk menghindari larutan terpapar cahaya dan udara.]*

Dapar tris, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 50 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak kalsitriol. Lakukan identifikasi terhadap cemaran seperti tertera pada *Tabel 1* dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons masing-masing puncak selain puncak utama kalsitriol dan pre-kalsitriol dan r_S adalah jumlah semua respons puncak. Tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Abaikan puncak yang kurang dari 0,1%.

Tabel. 1

Cemaran	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Triazolin hasil samping pre-kalsitriol	0,43	0,1
Trans-kalsitriol[1]	0,96	0,25
1β-Kalsitriol[2]	1,15	0,1
Metilen kalsitriol[3]	1,5	0,25
Cemaran lain yang tak teridentifikasi	-	0,1
Jumlah semua cemaran	-	1,0

[1]) (5Z,7E)-9,10-sekokholesta-5,7,10(19)-triena-1α,3β,25-triol
[2]) (5Z,7E)-9,10-sekokholesta-5,7,10(19)-triena-1β,3β,25-triol
[3]) (5Z,7E)-1α,3β- dihidroksi-17-((R)-7-hidroksi-7-metiloktan-2-il)-9,10-sekoandrosta-5,7,10(19)-triena

Penetapan kadar *[Catatan Lakukan penetapan secepat mungkin untuk menghindari larutan terpapar cahaya dan udara.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar tris Timbang 1 g tris (hidroksimetil) aminometan, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL dan larutkan dalam 900 mL air, atur pH hingga 7,0-7,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar tris* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalsitriol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan larutkan dalam *asetonitril P* (tanpa pemanasan) menggunakan sejumlah volume hingga 55% dari volume akhir. Encerkan dengan *Dapar tris* hingga kadar kalsitriol 100 µg per mL. *[Catatan Biarkan larutan mencapai suhu ruang sebelum diencerkan dengan Dapar tris sampai volume akhir.]*

Larutan kesesuaian sistem Panaskan 2 mL *Larutan baku* pada 80º selama 30 menit.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan larutkan dalam *asetonitril P* (tanpa pemanasan) menggunakan sejumlah volume hingga 55% dari volume akhir. Encerkan dengan *Dapar tris* hingga kadar kalsitriol 100 µg per mL. *[Catatan Biarkan larutan mencapai suhu ruang sebelum diencerkan dengan Dapar tris sampai volume akhir.]*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif pre-kalsitriol dan kalsitriol berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak pre-kalsitriol dan kalsitriol tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak kalsitriol dan pre-kalsitriol. Hitung persentase kalsitriol, $C_{27}H_{44}O_3$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

C_S adalah kadar *Kasitriol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar kalsitriol dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak kalsitriol dan pre-kalsitriol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan seperti petunjuk pada etiket.

Penandaan Mencantumkan monohidrat untuk bentuk monohidrat.

KALSIUM FOSFAT DIBASA ANHIDRAT
Kalsium Hidrogen Fosfat Anhidrat
Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate

Kalsium fosfat (1:1) [7757-93-9]
Asam fosfat, garam kalsium (1:1)
$CaHPO_4$ BM 136,06

Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 103,0% kalsium fosfat dibasa anhidrat ($CaHPO_4$).

Pemerian Serbuk putih; tidak berbau dan tidak berasa. Stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; tidak larut dalam alkohol; larut dalam *asam hidroklorida 3 N* dan *asam nitrat 2 N*.

Baku pembanding *Natrium Fluorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 10 mL *asam hidroklorida 2 N* dengan penghangatan, tambahkan 2,5 mL *amonia LP* tetes demi tetes dengan pengocokan, kemudian tambahkan 5 mL *amonium oksalat LP*: terbentuk endapan putih.

B. *Larutan amonium molibdat* Larutkan 21,2 g *amonium molibdat P* dalam air untuk membuat 200 mL larutan 10%. Larutan dibuat segar.
Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 5 mL *asam nitrat encer P*. Hangatkan larutan pada suhu 70° dan tambahkan 2 mL *Larutan amonium molibdat*: terbentuk endapan kuning amonium fosfomolibdat.

Sisa pemijaran <301> Antara 6,6% dan 8,5%; lakukan pemijaran pada lebih kurang 1 g zat pada suhu 800° sampai 825° hingga bobot tetap.

Karbonat Campurkan 1,0 g zat dengan 5 mL *air bebas karbon dioksida P*, segera tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*: tidak terjadi gelembung gas.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,25%; pada 200 mg zat tambahkan 20 mL air dan 13 mL *asam nitrat encer LP* dan hangatkan perlahan jika perlu, sampai tidak lagi melarut. Encerkan hingga 100 mL, saring jika perlu. Pada 50 mL larutan ini, tambahkan 1 mL *perak nitrat LP*: larutan tidak lebih keruh dari yang dihasilkan oleh 0,70 mL *asam hidroklorida 0,01 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,5%; larutkan 500 mg zat dalam 5 mL air dan 5 mL *asam hidroklorida encer P*, encerkan dengan air hingga 100 mL, saring jika perlu. Pada 20 mL filtrat, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida encer P*, encerkan dengan air hingga 50 mL. Tambahkan 1 mL *barium klorida LP*: larutan tidak lebih keruh dari yang dihasilkan oleh 1,0 mL *asam sulfat 0,01 N*.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; larutkan 1,0 g zat dalam 25 mL *asam hidroklorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 55 mL: Larutan memenuhi uji *Batas Arsen* tanpa penambahan 20 mL *asam sulfat 7 N*, seperti tertera pada *Prosedur*.

Barium Didihkan 500 mg zat dalam 10 mL air, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida P* tetes demi tetes, aduk pada setiap penambahan. Biarkan dingin dan saring jika perlu, tambahkan pada filtrat 2 mL *kalium sulfat LP*: Tidak terbentuk kekeruhan selama 10 menit.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 30 bpj; buat larutan uji sebagai berikut: hangatkan 1,3 g zat dengan 3 mL *asam hidroklorida 3 N* sampai tidak lagi melarut, encerkan dengan air hingga volume 50 mL dan saring.

Zat tak larut dalam asam Tidak lebih dari 0,2%; larutkan 5,0 g zat dalam campuran 40 mL air dan 10 mL *asam hidroklorida P* dengan mendidihkan hati-hati selama 5 menit, dinginkan, kumpulkan zat yang tidak larut dalam kertas saring bebas abu, cuci dengan air sampai air cucian terakhir tidak memberikan reaksi *Klorida* (tidak terbentuk kekeruhan dengan penambahan *perak nitrat LP*). Pijarkan residu dan kertas saring bebas abu pada suhu 600 ± 50°. Bobot residu tidak lebih dari 10 mg.

Fluorida Tidak lebih dari 50 bpj *[Catatan Siapkan dan simpan semua larutan dalam wadah plastik.]*

Dapar Larutkan 73,5 g *natrium sitrat dihidrat P* dalam air hingga volume 250 mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Natrium Fluorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,1052 mg per mL. Pipet 20 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi 50 mL *Dapar*, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan ini mengandung 100 µg ion fluorida.

Sistem elektroda Lakukan seperti tertera pada *Penetapan pH* <1071>. Gunakan elektroda penunjuk ion fluorida khusus dan elektroda pembanding perak-perak fluorida yang dihubungkan pada pH meter yang mampu mengukur potensial dengan reprodusibilitas minimum ± 0,02 mV.

Garis respons baku Masukkan 50,0 mL *Dapar* dan 2,0 mL *asam hidroklorida P* ke dalam gelas piala dan tambahkan air hingga 100 mL. Masukkan pengaduk magnetik berlapis plastik, celupkan elektroda ke dalam larutan, aduk selama 15 menit dan baca potensial dalam mV. Lanjutkan pengadukan dan pada setiap interval 5 menit tambah 100, 100, 300 dan 500 µL *Larutan baku*, baca potensial 5 menit setelah tiap penambahan, buat gambar kurva logaritma kumulatif kadar ion fluorida (0,1; 0,2; 0,5 dan 1,0 µg per mL) terhadap potensial dalam mV.

Larutan uji Timbang 2,0 g zat, masukkan ke dalam gelas piala berisi pengaduk magnetik berlapis plastik, tambahkan 20 mL air dan 2 mL *asam hidroklorida P* dan aduk sampai larut. Tambahkan 50,0 mL *Dapar* dan air secukupnya hingga volume 100 mL.

Prosedur Bilas dan keringkan elektroda, masukkan ke dalam *Larutan uji*, aduk selama 5 menit dan baca potensial dalam mV. Ukur potensial dan garis baku respons, tetapkan kadar C dalam µg per mL, dari ion fluorida dalam *Larutan uji*. Hitung persen fluorida dalam zat dengan mengalikan C dengan 0,005.

Penetapan kadar

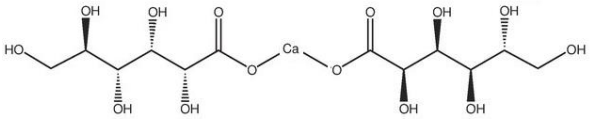
Dapar amonia-amonium klorida pH 10,7 Larutkan 53,5 g *amonium klorida P* dalam air. Tambahkan 570 mL *amonium hidroksida P*. Encerkan dengan air hingga volume larutan 1000 mL.

Prosedur Timbang lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Larutkan dalam 12 mL *asam hidroklorida encer P*, jika perlu dengan bantuan pemanasan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 mL larutan ke dalam larutan yang berisi 25 mL *dinatrium edetat 0,02 M LV*, 50 mL air dan 5 mL *Dapar amonia-amonium klorida pH 10,7*. Tambahkan 25 mg *hitam eriokrom T P -natrium klorida P* dan titrasi kelebihan dinatrium edetat dengan *zink sulfat 0,02 M LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL dinatrium edetat 0,02 M
setara dengan 2,721 mg $CaHPO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KALSIUM GLUKONAT
Calcium Gluconate



Kalsium D-glukonat (1:2) [299-28-5]
$C_{12}H_{22}CaO_{14}$ (anhidrat) BM 430,37
Monohidrat [18016-24-5] BM 448,39

Kalsium Glukonat adalah senyawa anhidrat atau mengandung 1 molekul air hidrat. Bentuk anhidrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_{22}CaO_{14}$, dihitung terhadap zat kering. Bentuk monohidrat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$ jika etiket menunjukkan untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi; tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$ jika etiket menunjukkan tidak untuk penggunaan pembuatan injeksi.

Pemerian Hablur, granul atau serbuk putih; tidak berbau; tidak berasa. Stabil di udara.

Kelarutan Agak sukar (dan lambat) larut dalam air; mudah larut dalam air mendidih; tidak larut dalam etanol. Larutan bersifat netral terhadap lakmus.

Baku pembanding *Kalium Glukonat BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutan 20 mg per mL menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etanol P*-air-*amonium hidroksida P-etil asetat P* (50:30:10:10).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25mm.

Larutan baku Larutan *Kalium Glukonat BPFI* 10 mg per mL.

Larutan uji Larutan zat 10 mg per mL (jika perlu panaskan dalam tangas air pada suhu 60º).

Penampak bercak Larutkan 2,5 g *amonium molibdat P* dalam lebih kurang 50 mL *asam sulfat 2 N* dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 1,0 g *serium(IV) sulfat P*, goyang sampai larut, encerkan dengan *asam sulfat 2 N* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat sampai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada suhu 110º selama 20 menit, biarkan dingin, semprot dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada 110º selama 10 menit. Warna, ukuran dan harga R_F bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0% untuk bentuk anhidrat; Tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk monohidrat jika etiket menunjukkan untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi; Tidak lebih dari 2,0% untuk bentuk monohidrat jika etiket menunjukkan tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 16 jam.

Klorida dan Sulfat <361>

Klorida Lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 g zat: mengandung klorida tidak lebih dari yang terdapat dalam 0,07 mL *asam hidroklorida 0,020 N* (0,005%). Jika dalam etiket dinyatakan tidak untuk sediaan injeksi, larutan 1,0 g zat mengandung klorida

tidak lebih dari yang terdapat dalam larutan 1 mL *asam hidroklorida 0,020 N* (0,07%).

Sulfat Lakukan penetapan menggunakan larutan zat yang dilarutkan dalam air mendidih tidak lebih dari 0,1 mL *asam sulfat 0,020 N* (0,005%). Jika dalam etiket dinyatakan tidak untuk sediaan injeksi, larutan 2,0 g dalam air mendidih mengandung sulfat tidak lebih dari yang terdapat dalam larutan 1 mL *asam sulfat 0,020 N* (0,05%).

Oksalat Tidak lebih dari 0,01%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Kalsium glukonat Jika dalam etiket dinyatakan tidak untuk sediaan injeksi, gunakan air deionisasi.]*

Fase gerak Buat larutan *natrium bikarbonat 0,0017 M* dan *natrium karbonat 0,0018 M* dalam air. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan supresor regenerasi Buat larutan *asam sulfat 0,0125 M*.

Asam hidroklorida encer Encerkan 1 mL *asam hidroklorida P* dengan air hingga volume 1200 mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *natrium oksalat* P, larutkan dalam *Asam hidroklorida encer* hingga kadar lebih kurang 1,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dalam *Asam hidroklorida encer*, jika perlu sonikasi, encerkan dengan *Asam hidroklorida encer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf ion dilengkapi dengan detektor konduktansi dan kolom pelindung 4 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L12* dengan ukuran partikel 15 µm, kolom analisis 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L12* dengan ukuran partikel 15 µm dan kolom supresor anion mikromembran yang terhubung dengan seri kolom pelindung dan analisis. Kolom supresor anion dilengkapi dengan mikromembran yang memisahkan *Fase gerak* dengan *Larutan supresor regenerasi* mengalir berlawanan arah dengan *Fase gerak* dengan laju alir lebih kurang 7 mL per menit. Kondisikan sistem dengan *Fase gerak* selama lebih kurang 15 menit, dengan laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{88{,}03}{134{,}00}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak oksalat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar natrium oksalat dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar kalsium glukonat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *88,03* dan *134,00* berturut-turut adalah bobot molekul oksalat dan natrium oksalat *[Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi,tidak harus memenuhi syarat ini.]*

Fosfat Tidak lebih dari 0,01%.

Larutan baku persediaan 1 Kalium fosfat monobasa 0,716 mg per mL.

Larutan baku persediaan 2 Pipet 1 mL *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 2 mL *Larutan baku persediaan 2* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji persediaan Timbang 10,0 g zat, larutkan dalam 90 mL air panas (70°-80°) dan panaskan sampai mendidih, goyang selama 10 detik sampai larutan jernih.

Larutan uji Pipet 1 mL *Larutan uji persediaan* panas ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ke dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku* tambahkan masing-masing 4 mL *asam sulfomolibdat LP*, campur. Pada kedua larutan tambahkan 0,1 mL campuran segar *asam hidroklorida 3 N-timah(II) klorida pekat asam LP* (10:1), dan campur: setelah 10 menit warna *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku. [Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, tidak harus memenuhi syarat ini.]*

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,005%. Lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0 g zat dalam air mendidih: tidak lebih dari yang terdapat dalam 0,1 mL *asam sulfat 0,020 N* (setara dengan 0,005%). Jika etiket menunjukkan untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, larutan 2,0 g zat dalam air mendidih menunjukkan tidak lebih dari yang terdapat dalam 1 mL *asam sulfat 0,020 N* (setara dengan 0,05%).

Arsen <321>*Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 1,0 g zat dalam campuran 10 mL *asam hidroklorida P* dan 20 mL air dan encerkan dengan air hingga 55 mL: larutan memenuhi *Uji Batas Arsen*, tanpa penambahan 20 mL *asam sulfat 7 N*, seperti tertera pada *Prosedur*.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj; *[Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera*

tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, tidak lebih dari 20 bpj.]

Magnesium dan Logam alkali Tidak lebih dari 0,4%. Timbang 1,0 g zat, larutkan dalam 100 mL air mendidih, tambahkan 10 mL *amonium klorida LP*, 1 mL *amonium hidroksida P* dan 50 mL *amonium oksalat LP* panas yang dipertahankan pada suhu 70º sampai 80º. Diamkan selama 4 jam, encerkan dengan air hingga 200 mL, saring. Uapkan 100 mL filtrat sampai kering dan pijarkan sampai bobot tetap. Bobot residu tidak lebih dari 2 mg. *[Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, tidak harus memenuhi syarat ini.]*

Senyawa mereduksi Tidak lebih dari 1,0%. Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, larutkan dalam 20 mL air panas, dinginkan dan tambahkan 25 mL *tembaga(II) sitrat basa LP*. Tutup, didihkan hati-hati selama tepat 5 menit dan segera dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 25 mL *asam asetat 0,6 N*; 10,0 mL larutan *iodum 0,1 N* dan 10 mL *asam hidroklorida 3 N*, titrasi kembali dengan *natrium tiosulfat 0,1N LV*, tambahkan 3 mL larutan *kanji LP* mendekati titk akhir. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 27 mg senyawa mereduksi (sebagai dekstrosa)

Besi Tidak lebih dari 5 bpj.

Larutan baku Pipet terpisah 2, 4 dan 10 mL *Larutan baku besi*, seperti tertera pada *Uji batas besi* <331> ke dalam labu tentukur100-mL yang berisi 1,37 g *kalsium klorida P*, yang sebelumnya telah diuji dan menunjukkan kadar besi kurang dari 5 bpj. Encerkan dengan *asam hidroklorida 2 N* sampai tanda. Kadar besi larutan ini berturut-turut 0,2; 0,4 dan 1,0 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu kuarsa 100-mL, tambahkan 20 mL *asam nitrat 12 N* dan panaskan sampai mendidih hingga terbentuk asap. Tambahkan 0,5 mL *hidrogen peroksida P* 30% dan panaskan kembali hingga terbentuk asap. Ulangi proses ini sampai volume lebih kurang 5 mL. Dinginkan, tambahkan 1,0 mL *asam perklorat P* dan panaskan sampai mendidih. *[Perhatian Tidak boleh dipanaskan di atas 190º atau diuapkan hingga kering karena bahaya ledakan.]* Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *asam hidroklorida 2 N* sampai tanda.

Larutan blangko Gunakan 0,34 g *kalsium klorida P* yang sebelumnya telah diuji dan menunjukkan kadar besi kurang dari 5 bpj. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara bersamaan pada garis emisi besi 248,3 nm dengan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu "*hollow"* katoda besi dan nyala asetilen– udara. Ukur serapan *Larutan blangko* dan lakukan koreksi. Buat kurva yang menggambarkan hubungan antara serapan *Larutan baku* terhadap kadar besi dalam µg per mL dan tarik garis lurus yang sesuai dengan 3 titik yang mendekati garis lurus. Dari kurva yang diperoleh, tentukan kadar besi (*C*) dalam µg per mL *Larutan uji*. Hitung kadar besi dalam bpj dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{C \times V}{W}$$

C adalah kadar besi dalam *Larutan uji* yang diperoleh dari kurva regresi (µg per mL); *V* adalah volume *Larutan uji* (mL); *W* adalah bobot kalsium glukonat yang digunakan untuk menyiapkan *Larutan uji* (g). *[Catatan Jika pada etiket kalsium glukonat tertera tidak untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, tidak harus memenuhi syarat ini.]*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, larutkan dalam 150 mL air yang mengandung 2 mL *asam hidroklorida 3 N*. Sambil diaduk, sebaiknya menggunakan pengaduk magnetik, tambahkan lebih kurang 30 mL *dinatrium edetat 0,05 M LV* melalui buret 50 mL, kemudian tambahkan 15 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksi naftol LP*, lanjutkan titrasi sampai titik akhir warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 21,52 mg $C_{12}H_{22}CaO_{14}$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Etiket menunjukkan anhidrat atau monohidrat. Jika jumlah kalsium glukonat dinyatakan pada etiket dari sediaan yang mengandung kalsium glukonat, ini merupakan kalsium glukonat anhidrat ($C_{12}H_{22}CaO_{14}$). Kalsium glukonat yang ditujukan untuk pembuatan sediaan injeksi harus dicantumkan dalam etiket. Kalsium glukonat yang tidak ditujukan untuk pembuatan sediaan injeksi harus dicantumkan dalam etiket dan dapat pula ditambahkan untuk pembuatan sediaan oral.

INJEKSI KALSIUM GLUKONAT
Calcium Gluconate Injection

Injeksi Kalsium Glukonat adalah larutan steril kalsium glukonat dalam air untuk injeksi. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah kalsium yang tertera pada etiket. Kalsium tersebut berupa kalsium glukonat, kecuali sejumlah kecil dapat digantikan dengan kalsium yang sama berupa kalsium sakarat, atau garam kalsium yang

sesuai, untuk tujuan stabilisasi. Dapat mengandung penambahan natrium hidroksida untuk pengaturan pH.

Baku pembanding *Kalsium Glukonat BPFI;* Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume larutan injeksi dengan air hingga kadar kalsium glukonat (1 dalam 100). Larutan menunjukkan reaksi uji *B* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Kalsium Glukonat*.

B. Enceran larutan injeksi dengan air (1 dalam 5) menunjukkan reaksi *Kalsium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,17 unit Endotoksin FI per mg kalsium glukonat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,2.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat untuk *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 500 mg kalsium glukonat, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 150 mL. Sambil diaduk, dengan pengaduk magnetik, tambahkan lebih kurang 20 mL *dinatrium edetat 0,05 M LV* melalui buret 50 mL. Tambahkan 15 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *hidroksi naftol biru P*, titrasi hingga titik akhir berwarna biru.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05M
setara dengan 2,004 mg kalsium (Ca)

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.

Penandaan Pada etiket dicantumkan isi, jika ada penambahan garam kalsium lain, dihitung sebagai persentase kalsium di dalam injeksi. Etiket menyatakan kadar osmolar total dalam milli Osmol per liter. Jika isi kurang dari 100 mL, atau jika etiket menyatakan bahwa sediaan bukan untuk injeksi langsung tapi harus diencerkan sebelum digunakan, etiket menyatakan kadar osmolar total dalam milli Osmol per mL. Etiket menyatakan bahwa injeksi harus jernih pada saat akan digunakan dan bila terjadi penghabluran, dapat dihangatkan untuk melarutkan endapan.

KALSIUM HIDROKSIDA
Calcium Hydroxide

Kalsium hidroksida [1305-62-0]
$Ca(OH)_2$ BM 74,09

Kalsium Hidroksida mengandung tidak kurang dari 95,0 % dan tidak lebih dari 100,5 % $Ca(OH)_2$.

Pemerian Serbuk putih; bersifat basa; rasa agak pahit.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam gliserin dan sirop; sangat sukar larut dalam air mendidih; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Campur sejumlah zat dengan air 3 sampai 4 kali bobotnya: akan menjadi bubur halus. Beningan yang jernih bereaksi basa terhadap *kertas lakmus P*.

B. Campur 1 g zat dengan 20 mL air, tambahkan *asam asetat 6 N* secukupnya hingga larut, menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Zat tidak larut asam Tidak lebih dari 0,5 %; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 30 mL *asam hidroklorida 4 N*, panaskan sampai mendidih, saring. Cuci residu dengan air panas dan pijarkan: bobot tidak lebih dari 10 mg.

Karbonat Campur 2 g zat dengan 50 mL air, tambahkan *asam hidroklorida 3 N* berlebih: hanya boleh terbentuk sedikit gelembung udara.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji sebagai berikut: Larutkan 2,0 g zat dalam 20 mL *asam hidroklorida 3 N*, uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 20 mL air, saring. Encerkan filtrat dengan air hingga 40 mL. Pada 20 mL larutan tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, encerkan dengan air hingga 25 mL.

Magnesium dan garam alkali Tidak lebih dari 4,8%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 500 mg zat dalam campuran 30 mL air dan 10 mL *asam hidroklorida 3 N*, lanjutkan penetapan seperti tertera pada *Magnesium* dan *garam alkali* dalam *Kalsium Karbonat* mulai dari "panaskan larutan dan didihkan selama 1 menit": bobot residu tidak lebih dari 12 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 30 mL *asam hidroklorida 3 N* sedikit demi sedikit hingga larut sempurna. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 500-mL, cuci gelas piala, tambahkan cairan cucian ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 mL larutan, ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 100 mL air, 15 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *biru*

hidroksinaftol P. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,705 $Ca(OH)_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

LARUTAN TOPIKAL KALSIUM HIDROKSIDA
Calcium Hydroxide Topical Solution

Larutan Topikal Kalsium Hidroksida adalah larutan yang mengandung tidak kurang dari 140 mg $Ca(OH)_2$ per 100 mL. Larutan topikal kalsium hidroksida dibuat dengan cara menambahkan 3 g *kalsium hidroksida P* pada 1000 mL air dingin, kocok kuat dan berulang kali selama 1 jam. Biarkan kelebihan kalsium hidroksida mengendap. Gunakan beningan.
[Catatan Kelarutan kalsium hidroksida bervariasi tergantung suhu larutan disimpan, lebih kurang 170 mg per 100 mL pada suhu 15° dan berkurang pada suhu yang lebih tinggi. Kadar ditetapkan pada suhu 25°.]
Bagian yang tidak larut tidak dapat digunakan lagi untuk membuat larutan topikal kalsium hidroksida.

Identifikasi

A. Menyerap karbon dioksida dari udara: terbentuk lapisan kalsium karbonat pada permukaan cairan.

B. Jika dipanaskan menjadi keruh, karena terjadi pemisahan kalsium hidroksida.

C. Menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Alkali dan garam karbonat Jenuhkan sejumlah larutan dengan karbon dioksida dan didihkan: larutan bereaksi netral.

Penetapan kadar Pipet 100 mL larutan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, tambahkan 50 mL air, 15 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *biru hidroksi naftol P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga titik akhir berwarna biru.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,705 $Ca(OH)_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terisi penuh pada suhu tidak lebih dari 25º.

KALSIUM KARBONAT
Calcium Carbonate

Kalsium karbonat (1:1) [471-34-1]
$CaCO_3$ BM 100,09

Kalsium Karbonat yang telah dikeringkan pada suhu 200° selama 4 jam mengandung kalsium setara tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $CaCO_3$.

Pemerian Serbuk halus mikro hablur, putih; tidak berbau; tidak berasa; stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; kelarutan dalam air meningkat dengan adanya sedikit garam amonium atau karbon dioksida; adanya alkali hidroksida menurunkan kelarutan; tidak larut dalam etanol; larut dalam *asam asetat 1 N*, *asam hidroklorida 3 N* dan *asam nitrat 2 N* dengan membentuk gelembung gas.

Identifikasi Pada sejumlah zat tambahkan *asam asetat P* terbentuk gelembung gas, setelah dididihkan larutan menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A, B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 200° selama 4 jam.

Senyawa tidak larut asam Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan sebagai berikut: Campur 5,0 g zat dengan 10 mL air, tambahkan *asam hidroklorida P* tetes demi tetes sambil dikocok, sampai tidak terbentuk gelembung gas, kemudian tambahkan air sampai 200 mL dan saring. Cuci residu dengan air hingga air cucian terakhir tidak mengandung klorida dan pijarkan. Bobot residu tidak lebih dari 10 mg.

Fluorida Tidak lebih dari 0,005% *[Catatan Siapkan dan simpan semua larutan dalam wadah plastik.]*

Larutan dapar, *Larutan baku* dan *Sistem elektroda* Lakukan seperti tertera pada uji *Fluorida* dalam *Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat*.

Garis respons baku Lakukan seperti tertera pada *uji Fluorida* dalam *Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat*, gunakan 4,0 mL *asam hidroklorida P* sebagai pengganti 2,0 mL *asam hidroklorida P*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *uji Fluorida* dalam *Kalsium Fosfat Dibasa Anhidrat*, gunakan 4,0 mL *asam hidroklorida P*.

Arsen <321>*Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Larutkan sedikit demi sedikit 1,0 g zat dalam 15 mL *asam hidroklorida P* dan encerkan dengan air hingga 55 mL. Larutan memenuhi *Uji Batas Arsen*, tanpa penambahan 20 mL *asam sulfat 7 N*, seperti tertera pada *Prosedur*.

Barium Celupkan kawat platina ke dalam filtrat yang diperoleh dari uji *Senyawa tidak larut asam*, bakar: nyala tidak berwarna hijau.

Timbal <401> Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Campur 1,0 g zat dengan 5 mL air, tambahkan sedikit demi sedikit 8 mL *asam hidroklorida 3 N*, uapkan di atas tangas uap hingga kering, larutkan residu dalam 5 mL air.

Besi Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: Buat *Larutan uji* dengan melarutkan 40 mg zat dalam 5 mL *asam hidroklorida 2 N*, masukkan ke dalam gelas piala dan encerkan dengan air hingga 10 mL. Buat *Larutan baku* menggunakan 4,0 mL *Larutan baku besi* seperti tertera pada *Uji batas besi* <331> dalam gelas piala dan encerkan dengan air hingga 10 mL. Pada masing-masing gelas piala tambahkan 2 mL larutan *asam sitrat P* (1 dalam 5) dan 2 tetes *asam tioglikolat P*, atur pH hingga 9,5 ± 0,1 dengan penambahan *amonia LP*, encerkan dengan air hingga 20 mL, campur, diamkan selama 5 menit. Encerkan dengan air hingga 50 mL. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 530 nm menggunakan air sebagai blangko: serapan *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku*.

Raksa <381> *Metode IIa* Tidak lebih dari 0,5 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pindahkan 4,0 g zat ke dalam gelas piala 100 mL, larutkan hati-hati dalam 14 mL *asam hidroklorida 6 N*. Gunakan 3 mL *asam hidroklorida 6 N* sebagai pengganti 3 mL *asam sulfat P* pada pembuatan *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Campur 1,0 g zat dalam 5 mL air, tambahkan sedikit demi sedikit 8 mL *asam hidroklorida 3 N* dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 20 mL air, saring dan tambahkan air pada filtrat hingga 25 mL.

Magnesium dan garam alkali Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: Campur 1,0 g zat dengan 35 mL air, tambahkan hati-hati 3 mL *asam hidroklorida P*, panaskan larutan dan didihkan selama 1 menit. Segera tambahkan 40 mL *asam oksalat LP* dan aduk kuat sampai terbentuk endapan. Segera tambahkan pada campuran hangat 2 tetes larutan *merah metil LP* dan tetes demi tetes *amonium hidroksida 6 N* sampai campuran tepat basa, dinginkan hingga suhu ruang. Masukkan ke dalam gelas ukur, encerkan dengan air hingga 100 mL dan diamkan selama 4 jam atau semalam. Saring, masukkan 50 mL filtrat ke dalam cawan platina, tambahkan 0,5 mL *asam sulfat P*, uapkan di atas tangas uap sampai hampir kering. Panaskan perlahan-lahan di atas api bebas sampai kering, lanjutkan pemanasan sampai garam-garam amonium terurai dan menguap. Pijarkan residu sampai bobot tetap. Bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat kering pada suhu 200° selama 4 jam. Masukkan ke dalam gelas piala 250 mL, basahkan dengan beberapa mL air, tambahkan tetes demi tetes *asam hidroklorida 3 N* secukupnya hingga larut sempurna. Tambahkan 100 mL air, 15 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *biru hidroksinaftol P*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 5,004 mg $CaCO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SUSPENSI ORAL KALSIUM KARBONAT
Calcium Carbonate Oral Suspension

Suspensi Oral Kalsium Karbonat mengandung kalsium karbonat, $CaCO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Natrium Fluorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Pada sejumlah zat tambahkan *asam asetat P*, terbentuk gelembung gas, setelah dididihkan larutan menunjukkan reaksi *Kalsium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 7,5 dan 8,7.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj dihitung terhadap kalsium karbonat yang tertera pada etiket; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: larutkan sedikit demi sedikit suspensi oral setara dengan 1,0 g kalsium karbonat dalam 15 mL *asam hidroklorida P* dan encerkan dengan air hingga 55 mL. Larutan memenuhi *Uji Batas Arsen*, tanpa penambahan 20 mL *asam sulfat 7 N*, seperti tertera pada *Prosedur*.

Timbal <401> Tidak lebih dari 3 bpj dihitung terhadap kalsium karbonat yang tertera pada etiket; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: campur sejumlah suspensi oral setara dengan 1,0 g kalsium karbonat dengan 5 mL air, tambahkan sedikit demi sedikit 8 mL *asam hidroklorida 3 N*, uapkan di atas tangas uap hingga kering, larutkan residu dalam 5 mL air.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj dihitung terhadap kalsium karbonat yang tertera pada etiket; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: campur sejumlah suspensi oral setara dengan 1,0 g kalsium karbonat dengan 5 mL air, tambahkan sedikit demi sedikit 8 mL *asam*

hidroklorida 3 N dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 20 mL air, saring dan tambahkan air pada filtrat hingga 25 mL.

Fluorida Tidak lebih dari 50 bpj dihitung terhadap kalsium karbonat seperti yang tertera pada etiket *[Catatan Siapkan dan simpan semua larutan dalam wadah plastik.]*

Larutan A Timbang saksama sejumlah *natrium sitrat dihidrat P*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 294 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Natrium Fluorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,1 mg per mL.

Larutan baku Campur 20,0 mL *Larutan baku persediaan* dan 50,0 mL *Larutan A*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan ini mengandung 100 µg ion fluorida.

Larutan uji Pipet sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 2,0 g kalsium karbonat, masukkan ke dalam gelas piala berisi pengaduk magnetik berlapis plastik, tambahkan 20 mL air dan 4,0 mL *asam hidroklorida P*, aduk hingga larut. Tambahkan 50,0 mL *Larutan A* dan air secukupnya hingga volume 100 mL.

Sistem elektroda Lakukan seperti tertera pada *Penetapan pH* <1071>. Gunakan elektroda penunjuk ion fluorida khusus dan elektroda pembanding perak-perak fluorida yang dihubungkan pada pH meter yang mampu mengukur tegangan dengan reprodusibilitas minimum ± 0,2 mV.

Garis respons baku Masukkan 50,0 mL *Larutan A* dan 4,0 mL *asam hidroklorida P* ke dalam gelas piala dan tambahkan air hingga 100 mL. Masukkan pengaduk magnetik berlapis plastik, celupkan elektroda ke dalam larutan, aduk selama 15 menit dan baca tegangan dalam mV. Lanjutkan pengadukan dan pada setiap interval 5 menit tambahkan 100 µL, 100 µL, 300 µL, dan 500 µL *Larutan baku*, baca tegangan 5 menit setelah tiap penambahan, buat gambar kurva logaritma kumulatif kadar ion fluorida (0,1 µg per mL; 0,2 µg per mL; 0,5 µg per mL; dan 1,0 µg per mL) terhadap tegangan dalam mV.

Prosedur Bilas dan keringkan elektroda, masukkan ke dalam *Larutan uji*, aduk selama 5 menit dan baca tegangan dalam mV. Ukur tegangan dan tetapkan kadar C dalam µg per mL menggunakan kurva baku. Hitung jumlah dalam µg per g fluorida dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$\frac{V \times C}{W}$$

V adalah volume *Larutan uji* dalam mL; *C* adalah kadar fluorida dalam µg per mL *Larutan uji* dan *W* adalah bobot dalam g kalsium karbonat dalam zat yang digunakan.

Batas mikroba <51> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 10^2 koloni per mL. Uji terhadap *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* memberikan hasil negatif.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Titrasi langsung* seperti tertera pada *Titrimetri* <711>.

Blangko Pipet 15 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 5 mL *trietanolamin P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, campur, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 1 g kalsium karbonat (kocok terlebih dahulu), masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, bilas pipet beberapa kali dengan 25 mL air. Tambahkan 20 mL *asam hidroklorida 1 N*, panaskan pada tangas uap selama 30 menit, biarkan dingin. Pindahkan ke labu tentukur 100-mL, bilas gelas piala dengan sejumlah air, encerkan dengan air sampai tanda, campur, dan saring.

Prosedur Pipet 20,0 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, encerkan dengan air hingga 100 mL. Tambahkan 15 mL *natrium hidroksida 1 N*, 5 mL *trietanolamin P* dan 100 mg *biru hidroksi naftol P* sebagai indikator. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga titik akhir berwarna biru terang. Hitung persentase kalsium karbonat dalam *Larutan uji*, dengan rumus:

$$\frac{[(V_S - V_B) \times M \times F]}{W} \times 100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk *Larutan uji;* V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk *Blangko; M* adalah molaritas dalam mmol per mL dinatrium edetat*; F* adalah faktor ekivalensi, 100,09 mg per mmol dan *W* adalah bobot dalam mg kalsium karbonat yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindari pembekuan.

TABLET KALSIUM KARBONAT
Calcium Carbonate Tablets

Tablet Kalsium Karbonat mengandung kalsium karbonat, $CaCO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket. Tablet yang digunakan selain untuk antasida atau ditambahkan pada antasida, mengandung kalsium karbonat, $CaCO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Pada tablet tambahkan *asam asetat 6 N:* terbentuk gelembung gas dan larutan yang dihasilkan setelah dididihkan untuk mengeluarkan karbon dioksida dan dinetralkan dengan *amonium hidroksida 6*

N menunjukkan reaksi *Kalsium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231> Untuk tablet yang digunakan sebagai antasida atau ditambahkan pada antasida.

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

*Alat tipe 2:*75 rpm

*Waktu:*30 menit

Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan lantanum klorida Larutkan 50 mg per mL *lantanum klorida P* dalam *asam hidroklorida 0,1 N.*

Larutan baku persediaan Buat larutan kalsium dalam *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar 100 µg per mL.

Larutan baku Pada labu tentukur 100-mL terpisah berisi 10,0 mL *Larutan lantanum klorida*; pipet 3 mL, 4 mL, 5 mL, dan 6 mL *Larutan baku peresediaan*, encerkan masing-masing dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Larutan mengandung kalsium berturut-turut 3 µg per mL, 4 µg per mL, 5 µg per mL, dan 6 µg per mL.

Larutan uji Saring sejumlah alikot. Pipet sejumlah filtrat dengan perkiraan mengandung 1 mg kalsium dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 25,0 mL *Larutan lantanum klorida* dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda.

Blangko Campuran *Larutan lantanum klorida-asam hidroklorida 0,1 N* (1:9).

Prosedur Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi 422,8 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu *"hollow"* katoda kalsium dan nyala udara-asetilen. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* terhadap kadar kalsium. Dari kurva yang diperoleh hitung kadar kalsium dalam µg per mL dalam *Larutan uji.* Hitung persentase kalsium karbonat, $CaCO_3$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{C \times D \times V}{L}\right)\left(\frac{100{,}09}{40{,}08}\right) \times 100$$

C adalah kadar kalsium hasil pengukuran dalam mg per mL *Larutan uji*; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; V adalah volume *Media disolusi*, 900 mL; *L* adalah kadar kalsium karbonat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; 100,09 dan 40,08 berturut-turut adalah bobot molekul kalsium karbonat dan bobot atom kalsium.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $CaCO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kapasitas penetralan asam <451> Untuk tablet yang digunakan sebagai antasida. Tidak kurang dari 5 mEq asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum yang direkomendasikan dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung berdasarkan rumus:

$$(C \times A_{NC}) \times F$$

C adalah jumlah kalsium karbonat dalam mg zat yang digunakan berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; A_{NC} adalah kapasitas penetralan asam teoritis kalsium karbonat; 0,02 mEq per mg dan *F* adalah faktor penerimaan untuk batas bawah yang diperlukan kapasitas penetralan asam; 0,9.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Titrasi langsung* seperti tertera pada *Titrimetri* <711>.

Blangko Campuran 150 mL air dan 15 mL *natrium hidroksida 1 N.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg kalsium karbonat, masukkan ke dalam krus yang sesuai. Pijarkan hingga bobot tetap. Dinginkan krus, tambahkan 10 mL air, larutkan residu dengan penambahan tetes demi tetes *asam hidroklorida 3 N* secukupnya hingga larut sempurna.

Prosedur Masukkan *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer, encerkan dengan air hingga 150 mL, tambahkan 15 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg *biru hidroksi naftol P* sebagai indikator. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga titik akhir berwarna biru terang. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase kalsium karbonat dalam tablet dengan rumus:

$$\frac{[(V_S - V_B) \times M \times F]}{W} \times 100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk *Larutan uji;* V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk *Blangko; M* adalah molaritas dalam mmol per mL titran*; F* adalah faktor ekivalensi, 100,09 mg per mmol dan *W* adalah bobot dalam mg kalsium karbonat yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket cantumkan penggunaan sebagai antasida atau suplemen makanan atau keduanya.

KALSIUM KLORIDA
Calcium Chloride

Kalsium Klorida dihidrat [10035-04-8]
$CaCl_2.2H_2O$ BM 147,01
Anhidrat [10043-52-4] BM 110,98

Kalsium Klorida mengandung sejumlah $CaCl_2$ setara tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 107,0% $CaCl_2.2H_2O$.

Pemerian Granul atau serpihan putih; keras; tidak berbau.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air mendidih; mudah larut dalam air, etanol, dan etanol mendidih.

Identifikasi Larutan zat (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A, B* dan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 9,2; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 20).

Aluminium <315> *[Catatan Jika pada etiket tertera untuk pemakaian hemodialisis.]* Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 25 mL air.

Besi, aluminium dan fosfat Pada larutan zat (1 dalam 20) tambahkan 2 tetes *asam hidroklorida 3 N* dan 1 tetes *fenolftalein LP*. Tambahkan tetes demi tetes *amonium klorida-amonium hidroksida LP* sampai larutan berwarna merah muda pucat, tambahkan 2 tetes berlebih dan panaskan sampai mendidih: tidak terbentuk kekeruhan atau endapan.

Magnesium dan garam alkali Tidak lebih dari 1,0%; Larutkan 1 g zat dalam 50 mL air, tambahkan 500 mg *amonium klorida P*, lanjutkan penetapan menurut uji *Magnesium dan garam alkali* seperti tertera pada *Kalsium Karbonat* mulai dari ”panaskan larutan dan didihkan selama 1 menit”: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL, larutkan dalam campuran air-*asam hidroklorida 3 N* (100:5). Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 mL larutan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 100 mL air, 15 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol LP*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru tua.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 7,351 mg $CaCl_2.2H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk hemodialisis, harus dinyatakan pada etiket.

INJEKSI KALSIUM KLORIDA
Calcium Chloride Injection

Injeksi Kalsium Klorida adalah larutan steril kalsium klorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung kalsium klorida, $CaCl_2.2H_2O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A, B* dan *Klorida* cara *A, B, C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,2 unit *Endotoksin FI* per mg kalsium klorida.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan injeksi yang tidak diencerkan, kecuali jika kadar lebih besar dari 1 dalam 20, gunakan larutan injeksi yang diencerkan dengan air hingga kadar 1 dalam 20.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

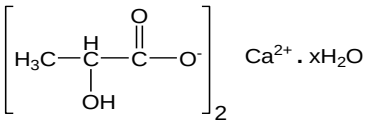
Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 g kalsium klorida, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida 3 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 mL larutan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 100 mL air, 15,0 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol LP* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru tua.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 7,351 mg $CaCl_2.2H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per liter. Jika volume kurang dari 100 mL, atau tertera tidak untuk injeksi langsung tetapi harus diencerkan terlebih dahulu, pada etiket dicantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per mL.

KALSIUM LAKTAT
Calcium Lactate



Kalsium laktat (1:2) hidrat [41372-22-9]
Pentahidrat [5746-47-5] BM 308,30
Anhidrat [814-80-2] BM 218,22
$C_6H_{10}CaO_6.xH_2O$

Kalsium Laktat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_6H_{10}CaO_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk atau granul putih; praktis tidak berbau; bentuk pentahidrat sedikit mekar pada suhu 120° menjadi bentuk anhidrat.

Kelarutan Kalsium laktat pentahidrat larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Kalsium Laktat BPFI*.

Identifikasi

A. Larutan zat (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kalsium Laktat BPFI*.

Keasaman Tidak lebih dari 0,45 % (sebagai asam laktat). Titrasi 20 mL larutan zat (1 dalam 20) dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* mengggunakan indikator *fenolftalein LP*: untuk menetralkan diperlukan tidak lebih dari 0,50 mL *natrium hidroksida 0,1 N*.

Susut pengeringan <1121> Pentahidrat antara 22,0% dan 27,0%; trihidrat antara 15,0% dan 20,0%; monohidrat antara 5,0% dan 8,0% dan bentuk anhidrat tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan menggunakan 1 sampai 2 g zat dengan ketebalan tidak lebih dari 3 mm, panaskan pada suhu 120° selama 4 jam.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat yang dilarutkan dalam 2,5 mL *asam asetat 1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

Magnesium dan garam alkali Tidak lebih dari 1,0%. Campur 1,0 g zat dalam 40 mL air, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida P* sedikit demi sedikit dan didihkan. Lakukan seperti tertera pada *uji Magnesium dan garam alkali* dalam *Kalsium Karbonat*, mulai dari "Segera tambahkan 40 mL *asam oksalat LP*": bobot residu tidak lebih dari 5,0 mg.

Asam lemak mudah menguap Aduk lebih kurang 500 mg zat dengan 1 mL *asam sulfat P*, hangatkan: campuran tidak mengeluarkan bau uap asam lemak.

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 350 mg $C_6H_{10}CaO_6$, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer dan larutkan dalam campuran air-*asam hidroklorida 3 N* (150:2). Sambil diaduk, sebaiknya menggunakan pengaduk magnetik, tambahkan lebih kurang 30,0 mL *dinatrium edetat 0,05 M LV* melalui buret 50 mL, tambahkan 15 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol P* dan lanjutkan titrasi sampai titik akhir berwarna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 10,91 mg $C_6H_{10}CaO_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan bentuk kering atau hidrat; jika bentuk hidrat, harus dicantumkan derajat hidrasinya. Jika pada etiket sediaan tertera mengandung kalsium laktat, diartikan sebagai kalsium laktat pentahidrat $C_6H_{10}CaO_6.5H_2O$.

TABLET KALSIUM LAKTAT
Calcium Lactate Tablets

Tablet Kalsium Laktat mengandung kalsium laktat, $C_6H_{10}CaO_6.5H_2O$ tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 106,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Catatan Kalsium laktat dengan air hidrat yang lebih kecil dapat digunakan untuk menggantikan $C_6H_{10}CaO_6.5H_2O$ dalam pembuatan tablet dengan jumlah kalsium laktat yang setara.]*

Identifikasi

A. Larutkan sejumlah serbuk tablet dalam air (1 dalam 20), saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Larutkan sejumlah serbuk tablet dalam air (1 dalam 20), saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Laktat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231> *Prosedur gabungan sampel*

Media disolusi: 500 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_6H_{10}CaO_6.5H_2O$ yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_6H_{10}CaO_6.5H_2O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

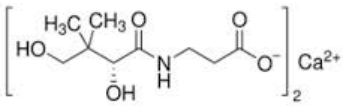
Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 350 mg $C_6H_{10}CaO_6.5H_2O$, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 150 mL air dan 2 mL *asam hidroklorida 3 N*, aduk menggunakan pengaduk magnetik selama 3 sampai 5 menit. Sambil diaduk, tambahkan lebih kurang 20,0 mL *dinatrium edetat 0,05 M LV* melalui buret 50 mL, tambahkan 15 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol P* dan lanjutkan titrasi sampai titik akhir berwarna biru.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 15,42 mg $C_6H_{10}CaO_6.5H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jumlah kalsium laktat yang dicantumkan dalam etiket adalah kalsium laktat pentahidrat.

KALSIUM PANTOTENAT
Calcium Pantothenate



Kalsium D-pantotenat(1:2) [137-08-6]
$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$ BM 476,53

Kalsium Pantotenat adalah garam kalsium isomer asam pantotenat yang memutar bidang polarisasi ke kanan. Kalsium pantotenat mengandung nitrogen (N) tidak kurang dari 5,7% dan tidak lebih dari 6,0% dan mengandung kalsium (Ca) tidak kurang dari 8,2% dan tidak lebih dari 8,6%, keduanya dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk; putih; agak higroskopis; tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam gliserin; praktis tidak larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Kalsium Pantotenat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Beta Alanin BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kalsium Pantotenat BPFI*.

B. Larutan zat (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kebasaan Larutkan 1,0 g zat dalam 15 mL *air bebas karbon dioksida P* dalam labu kecil. Segera setelah melarut sempurna, tambahkan 1,0 mL *asam hidroklorida 0,10 N* dan 0,05 mL *fenolftalein LP*, campur: tidak terjadi warna merah muda dalam waktu 5 detik.

Rotasi jenis <1081> Antara +25,0° dan +27,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0 %; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 g zat dalam 25 mL air.

Cemaran organik <481> Tidak lebih dari 1,0%.

Larutan uji Gunakan pelarut air.

Larutan baku Gunakan pelarut air. Gunakan *Beta Alanin BPFI* sebagai pengganti baku *Kalsium Pantotenat BPFI*.

Fase gerak Campuran *etanol P*-air (13:7).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 4*.

Penetapan kadar nitrogen <581> *Metode I* Lakukan penetapan menggunakan zat yang ditimbang saksama lebih kurang 500 mg.

Penetapan kadar kalsium Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, larutkan dalam 150 mL air yang mengandung 2 mL *asam hidroklorida 3 N*. Tambahkan 15 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol P*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru. Lakukan penetapan blangko.
Hitung persentase kalsium (Ca) dalam zat dengan rumus:

$$\frac{[(V_S - V_B) \times M \times F]}{W} \times 100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi zat uji; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi blangko; M adalah molaritas titran dalam mmol per mL; F adalah faktor ekivalensi (40,08 mg per mmol) dan W adalah bobot zat uji dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KALSIUM SULFAT
Calcium Sulfate

Kalsium sulfat (1:1) [7778-18-9]
$CaSO_4$ BM 136,14
Dihidrat [10101-41-4] BM 172,17

Kalsium Sulfat berbentuk anhidrat atau mengandung 2 molekul air hidrasi. Mengandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 101,0 % $CaSO_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk halus; putih sampai putih kekuningan; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam *asam hidroklorida 3 N*.

Identifikasi Larutkan lebih kurang 200 mg zat dengan penghangatan dalam campuran 4 mL *asam hidroklorida 3 N* dan 16 mL air. Larutan ini menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *A, B* dan *Sulfat* cara *A, B, C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Bentuk anhidrat: tidak lebih dari 1,5 % dan bentuk dihidrat: antara 19,0 % dan 23,0 %. Lakukan pengeringan pada suhu tidak lebih rendah dari 250º hingga bobot tetap.

Besi <331> Tidak lebih dari 0,01 %; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat dalam 8 mL *asam hidroklorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 47 mL.

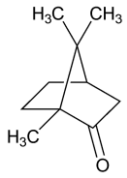
Logam berat <371>*Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: campur 2,0 g zat dengan 20 mL air, tambahkan 25 mL *asam hidroklorida 3 N* dan didihkan sampai larut. Dinginkan dan tambahkan *amonium hidroksida P* sampai pH 7. Saring, uapkan sampai volume lebih kurang 25 mL dan saring kembali jika perlu, hingga diperoleh larutan jernih.

Penetapan kadar Timbang saksama, lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 100 mL air dan 4 mL *asam hidroklorida 3 N*. Jika perlu didihkan untuk melarutkan dan dinginkan sebelum titrasi. Sambil diaduk, sebaiknya dengan pengaduk magnetik, tambahkan secara berurutan: 0,5 mL *trietanolamina P*, 300 mg biru *hidroksinaftol P* dan dari buret 50 mL lebih kurang 30 mL *dinatrium edetat 0,05 M LV*. Tambahkan larutan *natrium hidroksida P* (45 dalam 100) sampai warna merah berubah menjadi biru jelas, kemudian lanjutkan penambahan tetes demi tetes sampai warna berubah menjadi ungu, kemudian tambahkan 0,5 mL lagi sampai pH larutan antara 12,3 dan 12,5. Lanjutkan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir warna biru terang yang mantap selama tidak kurang dari 60 detik.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 6,807 mg $CaSO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAMFER
Camphor



2-Bornanon [76-22-2]
$C_{10}H_{16}O$ BM 152,23

Kamfer adalah suatu keton yang diperoleh dari *Cinnamomum camphora* (Linne) Nees et Ebermaier (Fam *Lauraceae*) (kamfer alam) atau dibuat secara sintetik (kamfer sintetik).

Pemerian Hablur, granul atau masa hablur; putih, atau tidak berwarna; jernih; bau khas tajam; rasa pedas dan aromatik; menguap perlahan-lahan pada suhu ruang;bobot jenis lebih kurang 0,99.

Kelarutan Sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter; mudah larut dalam karbon disulfida, dalam heksan, dalam minyak lemak dan dalamminyak menguap.

Jarak lebur <1021> Antara 174° dan 179°.

Rotasi jenis <1081> Antara +41° dan +43° untuk kamfer alam; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per mL dalam *etanol P*. Kamfer sintetik, tidak optik aktif.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per mL dalam *heksan P*.

Sisa senyawa tidak mudah menguap Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan dengan cara panaskan 2,0 g zat dalam cawan yang telah ditara di atas tangap uap hingga tersublimasi sempurna. Keringkan residu pada suhu 120º selama 3 jam, dinginkan dan timbang: bobot tidak lebih dari 1,0 mg.

Halogen Tidak lebih dari 0,035%; campur 100 mg zat yang telah dihaluskan dengan 200 mg *natrium peroksida P* dalam tabung reaksi kaca keras bersih, kering, diameter dalam lebih kurang 25 mm dan panjang 20 cm. Gantung tabung dengan sudut lebih kurang 45º dengan menjepit tabung pada ujung atas

dan panaskan tabung perlahan-lahan, mulai dekat ujung atas sampai bagian bawah hingga pembakaran sempurna. Larutkan residu dalam 25 mL air hangat, asamkan dengan *asam nitrat P* dan saring ke dalam tabung lain. Cuci tabung reaksi dan penyaring 2 kali, tiap kali dengan 10 mL air panas. Tambahkan hasil cucian ke dalam filtrat. Pada filtrat tambahkan 0,50 mL *perak nitrat 0,10 N*, encerkan dengan air hingga 50 mL: larutan yang diperoleh tidak lebih keruh dari blangko yang dibuat dengan jumlah pereaksi yang sama ditambah 0,050 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindarkan dari panas berlebih.

Penandaan Pada etiket dicantumkan berasal dari sumber alam atau sintetik.

KANAMISIN SULFAT
Kanamycin Sulfate

Kanamisin Sulfat (1:1) (garam) [133-92-6; 25389-94-0]
$C_{18}H_{36}N_4O_{11}.H_2SO_4$ BM 582,58

Kanamisin Sulfat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 750 µg kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$ per mg, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam aseton, etil asetat dan benzen.

Baku pembanding *Amikasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Kanamisin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 10 mg zat dalam 1 mL air, tambahkan 1 mL larutan *ninhidrin P* (1 dalam 500) dalam *n-butanol P* dan 0,5 mL *piridina P*. Panaskan di atas tangas uap selama 5 menit dan tambahkan 10 mL air: terjadi warna ungu kebiruan.

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

C. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg dan suhu 60º selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0% sisa pengarangan dibasahkan dengan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutan *kalium fosfat monobasa P* (7,5 dalam 100), jenuhkan selama 90 menit.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah diaktifkan dengan memanaskan pada suhu 110º selama 1 jam yang segera didinginkan sebelum digunakan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam air hingga kadar 30 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kanamisin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar 30 mg per mL.

Enceran Larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan air hingga kadar 0,90 mg per mL.

Penampak bercak Larutan *ninhidrin P* dalam *butanol P* (1 dalam 100).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 1 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, keringkan lempeng pada suhu 110º selama 10 menit: harga R_F bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_F bercak utama *Larutan baku* dan jika terdapat bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku*.

Syarat lain Jika etiket menyatakan bahwa kanamisin sulfat steril, maka harus memenuhi persyaratan *Sterilitas* dan *Endotoksin Bakteri* seperti tertera pada *Injeksi Kanamisin*. Jika etiket menyatakan bahwa kanamisin sulfat harus dilakukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, maka harus memenuhi persyaratan *Endotoksin Bakteri* pada *Injeksi Kanamisin*.

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

Fase gerak Buat larutan *natrium hidroksida 0,115 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Amikasin BPFI* dan *Kanamisin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar masing-masing berturut-turut lebih kurang 0,02 dan 0,008 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kanamisin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,008 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia, elektroda emas, elektroda pembanding perak-perak klorida, kolom pelindung yang berisi bahan pengisi *L47* dan kolom analitik 4 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L47*. Detektor elektrokimia digunakan dalam mode amperometrik terpadu dengan rentang 300 nC dan keluaran 1 V skala penuh. Potensial diprogram sebagai berikut:

Waktu (detik)	Potensial (V)	Integrasi
0,00	+0,04	
0,30	+0,04	mulai
0,50	+0,04	akhir
0,51	+0,80	
0,70	+0,80	
0,71	-0,80	
0,90	-0,80	

Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif kanamisin dan amikasin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi, *R*, antara kanamisin dan amikasin tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$5000\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kanamisin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah kadar kanamisin dalam *Kanamisin Sulfat BPFI*, dalam µg per mg; *W* adalah bobot dalam mg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kanamisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika ditujukan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI KANAMISIN SULFAT
Kanamycin Sulfate Injection

Injeksi Kanamisin mengandung kanamisin sulfat setara dengan kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung pengawet dan dapar yang sesuai.

Baku pembanding *Amikasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan.Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Kanamisin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan.Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume injeksi dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Larutan ini memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Kapsul Kanamisin Sulfat*.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,67 unit *Endotoksin FI* per mg kanamisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan cara penyaringan membran.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Fase gerak, Larutan resolusi, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kanamisin Sulfat.*

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air, hingga kadar kanamisin lebih kurang 0,006 mg per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kanamisin Sulfat*. Hitung jumlah dalam mg kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CP}{1000}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah dalam mg kanamisin tiap mL injeksi yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar kanamisin dalam mg per mL *Larutan uji*, berdasarkan jumlah per mL seperti tertera pada etiket dan jumlah pengenceran; *C* adalah kadar *Kanamisin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah kadar kanamisin dalam µg per mg *Kanamisin Sulfat BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kanamisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe III.

KAPSUL KANAMISIN SULFAT
Kanamycin Sulfate Capsules

Kapsul Kanamisin Sulfat mengandung kanamisin sulfat setara dengan kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Amikasin BPFI*; tidak boleh dikeringkan.Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya. *Kanamisin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan.Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis* tipis seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fasa gerak Larutan *kalium fosfat monobasa P* (15 dalam 100).

Penjerap Campuran *Silika gel P* setebal 0,25 mm yang telah dipanaskan pada suhu 110° selama 1 jam dan didinginkan segera sebelum digunakan.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam air hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Kanamisin Sulfat BPFI* dalam air hingga kadar 1 mg per mL.

Penampak bercak Larutan *ninhidrin P* dalam *butanol P* (1 dalam 100).

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan selama 18 jam dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Keringkan lempeng pada suhu 110° selama 10 menit: harga R_F bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada suhu 60º selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, yang terlarut dengan cara seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak, Larutan resolusi, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kanamisin Sulfat.*

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 kapsul. Keluarkan semua isi kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul.Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 80 mg kanamisin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 50 mL air, aduk hingga larut. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kanamisin Sulfat*. Hitung jumlah dalam mg kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$125CP\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kanamisin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah kadar kanamisin dalam µg per mg *Kanamisin Sulfat BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kanamisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KANAMISIN SULFAT UNTUK INJEKSI
Kanamycin Sulfate for Injection

Kanamisin Sulfat untuk Injeksi adalah serbuk steril dari kanamisin sulfat. Mengandung tidak kurang dari 65,0% kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, dihitung terhadap zat kering. Mengandung tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% kanamisin, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kanamisin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Kanamisin B BPFI; Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Larutkan 1 mg zat dalam 2 mL air, tambahkan 4 mL larutan *antron P* 0,2% dalam *asam sulfat P*, panaskan di atas tangas air selama 15 menit dan dinginkan: terjadi warna ungu kebiruan.

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

C. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara A, B dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih, jika terbentuk opalesen tidak lebih dari *Suspensi padanan I* ; Lakukan penetapan menggunakan larutan 0,2 gram per mL dari masing-masing isi 5 vial.

Warna dan Akromisitas <1291>*Metode II* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W4* atau *X4*. Lakukan penetapan menggunakan larutan 0,2 gram per mL dari masing-masing isi 5 vial.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol timbang, pada suhu 105º selama 3 jam menggunakan lebih kurang 1 g zat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan 3 g zat dalam 10 mL air.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,40 unit *Endotoksin FI* per mg kanamisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Penyaring Membran* dalam *Uji Sterilitas Produk*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Fase gerak Campuran *asam trifluoroasetat 0,2 M-metanol P* (95:5).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Kanamisin BPFI* dan *Kanamisin B BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing 80 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kanamisin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,10; 0,15; dan 0,20 mg per mL.

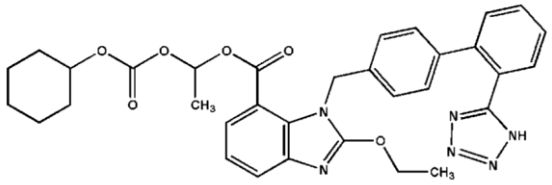
Larutan uji Timbang tidak kurang dari 10 vial. Keluarkan isi semua vial dan campur, bersihkan vial dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi vial. Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan *Evaporative Light Scattering Detector* (ELSD) dan kolom yang berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom eskursi pada 110°. Laju alir 0,3 L per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak kanamisin dan kanamisin B tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada 5 kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Buat analisis regresi linier untuk memperoleh kurva baku, dengan menggunakan respons puncak setiap *Larutan baku* terhadap masing-masing kadar. Koefisien korelasi tidak kurang dari 0,99. Hitung kadar kanamisin dalam serbuk injeksi dengan menggunakan persamaan regresi linier.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada tempat kering.

KANDESARTAN SILEKSETIL
Candesartan Cilexetil



(±)-1-Hidroksietil 2-etoksi-1-[p-(o-1H-tetrasol-5-ilfenil)benzil]-7-benzimidazolkarboksilat, sikloheksilkarbonat (ester) [145040-37-5]

$C_{33}H_{34}N_6O_6$ BM 610,66

Kandesartan sileksetil mengandung tidak kurang dari 98,7% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{33}H_{34}N_6O_6$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Kandesartan Sileksetil BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kandesartan Sileksetil BPFI*. Jika spektrum yang diperoleh berbeda, lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan secara terpisah sejumlah *Kandesartan Sileksetil BPFI* dan *Kandesartan sileksetil* dengan *etanol P. [Catatan Panaskan larutan agar larut sempurna. Dinginkan dalam tangas es, saring hablur, dan keringkan pada suhu 105˚.]*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Cemaran organik.*

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,3%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Cemaran organik Total cemaran tidak lebih dari 0,6%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Campuran *asetonitril P-asam asetat glasial P*-air (57:1:43).

Larutan B Campuran *asetonitril P-asam asetat glasial P*-air (90:1:10).

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (3:2).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi. [Catatan Biarkan mencapai kesetimbangan selama 10 menit diantara waktu penyuntikan.]*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Kandesartan Sileksetil BPFI* dan *asenaften P,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,04 mg per mL dan 0,125 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kandesartan Sileksetil BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
30	0	100

[Catatan Fase gerak yang digunakan untuk uji kesesuaian sistem adalah Larutan A 100% dalam kondisi isokratik].

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam komatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *kandesartan sileksetil* dan *asenaften,* tidak kurang dari 5,0; faktor ikutan *kandesartan sileksetil* tidak lebih besar dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan Uji*; r_S adalah respons puncak kandesartan sileksetil dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Kandesartan Sileksetil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar kandesartan sileksetil dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Etil kandesartan	0,4	0,2
Desetil kandesartan sileksetil	0,5	0,3
Kandesartan sileksetil	1,0	-
N^2-Etil kandesartan sileksetil	2,0	0,2
Masing-masing cemaran lain	-	0,10

[Catatan Hitung total cemaran dari semua puncak yang lebih besar atau sama dengan 0.05%]

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, encerkan dengan *asam asetat glasial P* hingga kadar lebih kurang 8,33 mg per mL, titrasi dengan *asam*

perklorat 0,1 N LV, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 61,07 mg $C_{33}H_{34}N_6O_6$

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

TABLET KANDESARTAN SILEKSETIL
Candesartan Cilexetil Tablets

Tablet kandesartan sileksetil mengandung kandesartan sileksetil, $C_{33}H_{34}N_6O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kandesartan sileksetil BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa sejenis A Kandesartan sileksetil BPFI. Senyawa sejenis B Kandesartan sileksetil BPFI. Senyawa sejenis D Kandesartan sileksetil BPFI. Senyawa sejenis F Kandesartan sileksetil BPFI. Senyawa sejenis G Kandesartan sileksetil BPFI.*

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama *Larutan uji,* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku,* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi:

Untuk tablet yang mengandung 4 mg, 8 mg, dan 16 mg kandesartan sileksetil: gunakan 900 mL *Polisorbat 20 0,35%* dalam *Dapar fosfat 0,05 M,* pH 6,5.

Untuk tablet yang mengandung 32 mg kandesartan sileksetil: gunakan 900 mL *Polisorbat 20 0,70%* dalam *Dapar fosfat 0,05 M,* pH 6,5.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah kandesartan sileksetil, $C_{33}H_{34}N_6O_6$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-asam trifluoroasetat P*-air (550:1:450).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Kandesartan sileksetil BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *asetonitril P,* jika perlu sonikasi hingga larut sempurna, hingga kadar lebih kurang 0,45 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar seperti tertera pada *Tabel 1.*

Tabel 1

Kekuatan (mg)	Kadar (mg/mL)
4	0,0045
8	0,009
16	0,018
32	0,036

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30˚. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih besar dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari 1,8 kali waktu retensi kandesartan sileksetil, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase kandesartan sileksetil, $C_{33}H_{34}N_6O_6$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Kandesartan Sileksetil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL; *L* adalah jumlah kandesartan sileksetil dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) ,$C_{33}H_{34}N_6O_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Larutan A Campuran *asetonitril P-asam trifluoroasetat P*-air (10:0,1:90).

Larutan B Campuran *asetonitril P-asam trifluoroasetat P*-air (90:0,1:10).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan kesesuaian sistem persediaan A Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Kandesartan Sileksetil BPFI, Senyawa Sejenis B Kandesartan Sileksetil BPFI*, *Senyawa Sejenis D Kandesartan*

Sileksetil BPFI, Senyawa Sejenis F Kandesartan Sileksetil BPFI, larutkan, dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan B Timbang saksama sejumlah *Kandesartan Sileksetil BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan C Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis G Kandesartan sileksetil BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan A, Larutan kesesuaian sistem persediaan B,* dan *Larutan kesesuaian sistem persediaan C*, encerkan dengan *asetonitril P* hingga diperoleh kadar *Senyawa Sejenis A Kandesartan Sileksetil BPFI*, *Senyawa Sejenis B Kandesartan Sileksetil BPFI*, *Senyawa Sejenis D Kandesartan Sileksetil BPFI* dan *Senyawa Sejenis F Kandesartan Sileksetil BPFI* masing-masing lebih kurang 0,0015 mg per mL, kadar *Kandesartan Sileksetil BPFI* dan *Senyawa sejenis G Kandesartan Sileksetil BPFI*, berturut-turut lebih kurang 0,001 mg per mL dan 0,005 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan B,* encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar *Kandesartan Sileksetil BPFI* lebih kurang 0,001 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet, masukkan sejumlah serbuk tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *asetonitril P* hingga 60% dari volume labu, sonikasi selama 15 menit sambil sesekali dikocok dalam air dingin. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Larutan mengandung kandesartan sileksetil 1 mg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu penyimpanan zat uji pada 10˚. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	65	35
30	5	95
40	5	95
50	65	35
55	65	35

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam komatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *Senyawa sejenis B Kandesartan Sileksetil BPFI* dan kandesartan sileksetil tidak kurang dari 5,0; Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan *kandesartan sileksetil* tidak lebih besar dari 2,0; simpangan baku relatif puncak kandesartan sileksetil pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dari *Larutan Uji*; r_S adalah respons puncak kandesartan sileksetil dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Kandesartan Sileksetil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar kandesartan sileksetil dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel 2*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Faktor respon relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis G kandesartan sileksetil	0,17	1,30	1,0
Senyawa sejenis A kandesartan sileksetil	0,46	1,16	-
Senyawa sejenis B kandesartan sileksetil	0,77	1,00	1,5
Kandesartan sileksetil	1,0	-	-
Senyawa sejenis D kandesartan sileksetil	1,15	1,00	0,5
Senyawa sejenis F kandesartan sileksetil	1,47	0,88	1,5
Cemaran lain	-	1,00	0,2
Total cemaran	-	-	4,0

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

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (70:30).

Fase gerak Campuran *asetonitril P-asam trifluoroasetat P*-air (550:1:450). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kandesartan Sileksetil BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,8

mg per mL, sonikasi. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masukkan sejumlah tablet tidak kurang dari seperti tertera pada *Tabel 3* ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer* hingga 70% dari volume labu, sonikasi selama 25 menit sambil sesekali dikocok. Biarkan dingin, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Tabel 3

Kekuatan (mg)	Jumlah tablet
4	10
8	10
16	5
32	5

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm *[Catatan Gunakan detektor foto dioda "array" untuk Identifikasi B]* dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 2,7 kali waktu retensi kandesartan sileksetil dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase kandesartan sileksetil, $C_{33}H_{34}N_6O_6$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Kandesartan Sileksetil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar kandesartan sileksetil dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

KAOLIN RINGAN
Light Kaolin

Kaolin ringan adalah aluminium silika hidrat alam; bebas dari sebagian besar cemaran dengan cara elutriasi dan dikeringkan; mengandung zat pendispersi yang sesuai.

Pemerian Serbuk putih, ringan; tidak mengandung butiran kasar; tidak atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam asam mineral.

Identifikasi

A. Ke dalam 0,5 g zat dalam krus logam, tambahkan 1 g *kalium nitrat P* dan 3 g *natrium karbonat P*, panaskan hingga campuran melebur, biarkan dingin. Masukkan 20 mL air mendidih ke dalam residu, kocok dan saring. Bilas residu dengan 50 mL air dan tambahkan 1 mL *asam hidroklorida P* dan 5 mL air, kocok dan saring kembali. Masukkan 1 mL *Larutan natrium hidroksida P* 42% ke dalam filtrat, saring. Pada filtrat tambahkan 3 mL *Larutan amonium klorida P* 10,7%: terbentuk endapan seperti gelatin.

B. Menunjukkan reaksi *silikat* sebagai berikut: timbang lebih kurang 0,25 g zat, masukkan ke dalam krus timbal atau krus platina, tambahkan 10 mg *natrium florida P* dan beberapa tetes *asam sulfat P* aduk dengan bantuan kawat tembaga hingga terbentuk campuran yang kental. Tutup wadah dengan lapisan plastik transparan, tambahkan setetes air dan panaskan dengan hati-hati: terbentuk lingkaran putih dengan cepat di sekitar tetesan air.

C. Gerus 2 g zat dengan 2 mL air: terbentuk campuran yang mudah mengalir.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Susut pemijaran <1111> Tidak lebih dari 15,0%. Lakukan pemijaran pada suhu 600°, menggunakan 1 g zat.

Klorida <361> Tidak lebih dari 330 bpj; Lakukan penetapan sebagai berikut: Didihkan 1,0 g zat dengan 80 mL air dan 20 mL *asam nitrat P 2 N* menggunakan kondensor refluks selama 5 menit, dinginkan dan saring. 15 mL filtrat memenuhi *Uji batas klorida* <361>.

Arsen <321> *Metode III* Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan dengan mendispersikan 500 mg zat dalam 25 mL air.

Logam berat <371>*Metode II* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 12 mL larutan yang dibuat sebagai berikut: Refluks 6,0 g zat dalam 70 mL air dan 10 mL *asam hidroklorida P* di atas tangas air selama 15 menit dan saring. Pada 40 mL filtrat tambahkan 0,5 mL *asam nitrat P* dan uapkan hingga hampir kering. Tambahkan 20 mL air, 2 g *amonium klorida P* dan 2 g *amonium tiosianat P*. Ekstraksi dua

kali, tiap kali dengan 10 mL campuran *amilalkohol P-eter P* volume sama. Pada lapisan air tambahkan 2 g *asam sitrat P* dan encerkan dengan air hingga 60 mL. Gunakan *Larutan baku timbal (1 bpj)* sebagai pembanding.

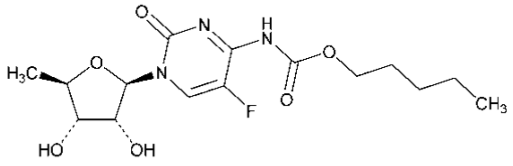
Partikel kasar Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: masukkan 5 g ke dalam tabung tertutup, (ukuran lebih kurang 35 mm x 16 cm), tambahkan 60 mL larutan *natrium pirofosfat P* 1%, kocok kuat dan diamkan selama 5 menit. Pipet 50 mL pada lebih kurang 5 cm di bawah permukaan cairan. Pada sisa cairan, tambahkan 50 mL air, kocok, diamkan selama 5 menit dan pipet 50 mL seperti yang dilakukan sebelumnya. Ulangi dengan cara yang sama hingga diperoleh 400 mL suspensi. Pindahkan sisa cairan ke dalam cawan penguap dan uapkan di atas tangas air hingga kering, kemudian keringkan pada suhu 105º hingga bobot tetap.

Partikel halus Dispersikan 5 g zat dalam 250 mL air dengan pengocokan kuat selama 2 menit dalam labu bertutup, tuang segera ke dalam tabung kaca diameter 5 cm dan pipet 20 mL ke dalam cawan kaca. Uapkan hingga kering dan keringkan pada suhu 105º hingga bobot tetap. Biarkan sisa suspensi pada suhu 20º selama 4 jam dan pipet 20 mL tepat 5 cm di bawah permukaan, tanpa mengganggu sedimen pindahkan ke dalam cawan kaca. Uapkan hingga kering dan keringkan pada suhu 105º hingga bobot tetap. Bobot sisa bagian kedua tidak kurang dari 70% terhadap bobot sisa bagian pertama.

Zat yang larut Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan sebagai berikut: refluks 2 g zat dalam 100 mL *asam hidroklorida 0,2 N* selama 5 menit, dinginkan dan saring. Uapkan 50 mL filtrat hingga kering dan pijarkan residu pada suhu 600º selama 30 menit.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAPESITABIN
Capecitabine



Pentil 1-(5-deoksi-β-D-ribofuranosil)-5-fluoro-1,2-dihidro-2-okso-4-pirimidinkarbamat [154361-50-9]
$C_{15}H_{22}FN_3O_6$ BM 359,35

Kapesitabin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{15}H_{22}FN_3O_6$, dihitung terhadap zat anhidrat bebas pelarut.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; mudah larut dalam metanol; larut dalam asetonitril dan dalam etanol.

Baku pembanding *Kapesitabin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Kapesitabin BPFI. Senyawa Sejenis B Kapesitabin BPFI. Senyawa Sejenis C Kapesitabin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah 2 mg zat yang didispersikan dalam 300 mg *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kapesitabin BPFI.*

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

Rotasi jenis <1081> Antara +96,0º dan +100,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 10 mg per mL zat anhidrat bebas pelarut, pada suhu 20º.

Air <1031> *Metode Ic* Tidak lebih dari 0,3%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan B, Larutan C, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji, dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{100}{F}\right)$$

r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dalam *Larutan Uji*; r_S adalah respons puncak kapesitabin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *kapesitabin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar kapesitabin dalam mg per mL *Larutan uji*. *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A kapesitabin	0,18	1,05	0,3
Senyawa sejenis B kapesitabin	0,19	0,81	0,3
2',3'-Di-O-asetil-5'-deoksi-5-fluorositidin	0,36	0,89	0,1
5'-Deoksi-5-fluoro-N4-(2-metil-1-butiloksikarbonil)sitidin +5'-Deoksi-5-fluoro-N4-(3-metil-1-butiloksikarbonil)sitidin	0,95	1,01	0,5
Kapesitabin	1,00	1,00	-
[1-[5-Deoksi-3-O-(5-deoksi-β-D-ribofuranosil)- β-D-ribofuranosil]-5-fluoro-2-okso-1,2-dihidropirimidin-4-il]-ester pentil asam karbamat	1,06	1,00	0,3
[1-[5-Deoksi-2-O-(5-deoksi-β-D-ribofuranosil)- β-D-ribofuranosil]-5-fluoro-2-okso-1,2-dihidropirimidin-4-il]-ester pentil asam karbamat	1,09	1,00	0,2
Senyawa sejenis C kapesitabin	1,11	0,91	0,3
[1-[5-Deoksi-3-O-(5-deoksi-α-D-ribofuranosil)- β-D-ribofuranosil]-5-fluoro-2-okso-1,2-dihidropirimidin-4-il]-ester pentil asam karbamat	1,20	1,00	0,3
2',3'-Di-O-asetil-5'-deoksi-5-fluoro-N4-(pentiloksikarbonil) sitidin	1,37	0,85	0,1
Cemaran lain	-	1,00	0,1

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

Larutan A Campuran *asam asetat glasial P* dalam air dengan kadar 0,1%.

Larutan B Campuran *metanol P- asetonitril P-larutan A* (7:1:12).

Larutan C Campuran *metanol P-asetonitril P-larutan A* (16:1:3).

Pengencer Campuran *metanol P- asetonitril P-air* (7:1:12).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan B* dan *Larutan C* seperti tertera pada *Sistem kromatografi,* dan sonikasi.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *kapesitabin BPFI, Senyawa Sejenis A Kapesitabin BPFI, Senyawa Sejenis B Kapesitabin BPFI*, dan *Senyawa Sejenis C Kapesitabin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,6 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *kapesitabin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu "*autosampler*" pada 5°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	100	0
5	100	0
20	49	51
30	49	51
31	100	0
40	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam komatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A kapesitabin dan senyawa sejenis B kapesitabin tidak kurang dari 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Identifikasi puncak dan waktu retensi relatif dapat dilihat pada tabel. Waktu retensi relatif dihitung terhadap kapesitabin.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase kapesitabin, $C_{15}H_{22}FN_3O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Kapesitabin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; C_U* adalah kadar kapesitabin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

TABLET KAPESITABIN
Capecitabine Tablets

Tablet kapesitabin mengandung Kapesitabin, $C_{15}H_{22}FN_3O_6$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kapesitabin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Kapesitabin BPFI. Senyawa Sejenis B Kapesitabin BPFI. Senyawa Sejenis C Kapesitabin BPFI.*

.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kapesitabin BPFI*, menunjukkan pita tunggal spektrum pada 1500 cm^{-1} hingga 1760 cm^{-1}. Zat uji dibuat dengan menggerus satu tablet dalam lumpang. Campur 1 mg zat uji dengan 300 mg *kalium bromida P*.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air, awaudarakan

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan presentase kapesitabin, $C_{15}H_{22}FN_3O_6$, yang terlarut dengan cara *Spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku untuk tablet yang mengandung 150 mg kapesitabin Timbang saksama lebih kurang 17 mg *Kapesitabin BPFI*, larutkan, dan encerkan dalam 100 mL *Media disolusi*.

Larutan baku untuk tablet yang mengandung 500 mg kapesitabin Timbang saksama lebih kurang 28 mg *Kapesitabin BPFI*, larutkan, dan encerkan dalam 50 mL *Media disolusi*.

Larutan uji Saring sejumlah volume alikot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{15}H_{22}FN_3O_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji*, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum antara 300 nm dan 330 nm, menggunakan sel kuarsa 1 mm. Hitung persentase kapesitabin, $C_{15}H_{22}FN_3O_6$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S \times \left(\frac{V}{L}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Kapesitabin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 900 mL; L adalah jumlah kapesitabin dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), kapesitabin, $C_{15}H_{22}FN_3O_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Total produk yang terdegradasi tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Larutan C, Pengencer, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji, dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{100}{F}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak kapesitabin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *kapesitabin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar kapesitabin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. F adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Faktor respon relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A kapesitabin	0,18	1,05	1,0
Senyawa sejenis B kapesitabin	0,19	0,81	1,0
2',3'-Di-O-asetil-5'-deoksi-5-fluorositidin*	0,36	0,89	-
5'-Deoksi-5-fluoro-N4-(2-metil-1-butiloksikarbonil) sitidin + 5'-Deoksi-5-fluoro-N4-(3-metil-1-butiloksikarbonil) sitidin*	0,95	1,01	-
Kapesitabin	1,00	1,00	-
[1-[5-Deoksi-3-O-(5-deoksi-β-D-ribofuranosil)- β-D-ribofuranosil]-5-fluoro-2-okso-1,2-dihidropirimidin-4-il]-ester pentil asam karbamat*	1,06	1,00	-
[1-[5-Deoksi-2-O-(5-deoksi-β-D-ribofuranosil)- β-D-ribofuranosil]-5-fluoro-2-okso-1,2-dihidropirimidin-4-γl]-ester pentil asam karbamat*	1,09	1,00	-
Senyawa sejenis C kapesitabin	1,11	0,91	0,5
[1-[5-Deoksi-3-O-(5-deoksi-α-D-ribofuranosil)- β-D-ribofuranosil]-5-fluoro-2-okso-1,2-dihidropirimidin-4-il]-ester pentil asam karbamat*	1,20	1,00	-
2',3'-Di-O-asetil-5'-deoksi-5-fluoro-N4-(pentiloksikarbonil)sitidin*	1,37	0,85	-
Cemaran lain	-	1,00	0,1

* Cemaran ini adalah cemaran proses tidak diikutkan dalam total produk yang terdegradasi

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

Larutan A Campuran *asam asetat glasial P* dalam air dengan kadar 0,1%.

Larutan B Campuran *metanol P- asetonitril P- Larutan A* (7:1:12).

Larutan C Campuran *metanol P-asetonitril P- Larutan A* (16:1:3).

Pengencer Campuran *metanol P- asetonitril P*-air (7:1:12).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan B* dan *Larutan C* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*, dan sonikasi.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *kapesitabin BPFI, Senyawa Sejenis A kapesitabin BPFI, Senyawa Sejenis B kapesitabin BPFI*, dan *Senyawa Sejenis C kapesitabin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,6 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *kapesitabin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL. *[Catatan Saring melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu "*autosampler*" pada 5°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	100	0
5	100	0
20	49	51
30	49	51
31	100	0
40	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam komatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A kapesitabin dan senyawa sejenis B kapesitabin tidak kurang dari 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih besar dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Identifikasi puncak dan waktu retensi relatif dapat dilihat pada tabel 1. Waktu retensi relatif dihitung terhadap kapesitabin.]*

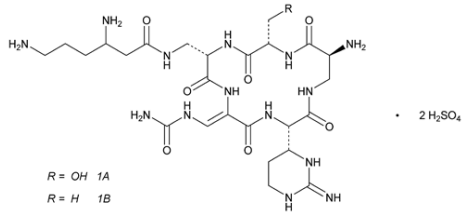
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase kapesitabin, $C_{15}H_{22}FN_3O_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Kapesitabin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar kapesitabin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

KAPREOMISIN SULFAT
Capreomycin Sulfate



Kapreomisin sulfat [1405-37-4]
Kapreomisin 1A (basa bebas)
$C_{25}H_{44}N_{14}O_8$ BM 668,71
Kapreomisin 1B (basa bebas)
$C_{25}H_{44}N_{14}O_7$ BM 652,71

Kapreomisin Sulfat adalah garam kapreomisin disulfat, sebuah campuran polipeptida yang dihasilkan oleh *Streptomyces capreolus*, sesuai untuk penggunaan parenteral. Kapreomisin Sulfat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 700 µg per mg dan tidak lebih dari 1050 µg per mg kapreomisin.

Pemerian Serbuk amorf; putih atau praktis putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam pelarut organik.

Baku pembanding *Kapreomisin Sulfat BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis. Setelah wadah dibuka, simpan dalam desikator. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan kesesuaian sistem* seperti yang diperoleh pada uji *Kapreomisin 1.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,35 unit Endotoksin FI per mg kapreomisin jika digunakan untuk sediaan injeksi.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 30 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan menggunakan 100 mg zat dalam hampa udara pada suhu 100° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 3,0%. Sisa pengarangan dibasahi dengan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Syarat lain Jika pada etiket tertera kapreomisin sulfat steril, memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Kapreomisin 1 Tidak kurang dari 90%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan amonium bisulfat 0,4 mg per mL. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan A* (2:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Kapreomisin Sulfat BPFI*. Masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 268 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Waktu eluasi 5 kali waktu retensi puncak kapreomisin 1A. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B berturut-turut adalah lebih kurang 0,85 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak utama (kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B) tidak lebih dari 3,5.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase kapreomisin 1 dalam kapreomisin sulfat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{(r_{1A} + r_{1B})}{r_T} \times 100$$

r_{1A} dan r_{1B} berturut-turut adalah respons puncak kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B; r_T adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses sterilisasi untuk pembuatan sediaan injeksi.

KAPREOMISIN UNTUK INJEKSI
Capreomycin for Injection

Kapreomisin untuk Injeksi mengandung kapreomisin sulfat setara dengan kapreomisin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kapreomisin Sulfat BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis. Setelah wadah dibuka, simpan dalam desikator. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan kesesuaian sistem* seperti yang diperoleh pada uji *Kapreomisin 1*.

Larutan konstitusi Saat digunakan, memenuhi syarat *Larutan konstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,35 unit Endotoksin FI per mg kapreomisin jika digunakan untuk sediaan injeksi.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 30 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan menggunakan 100 mg zat dalam hampa udara pada suhu 100° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 3,0%. Sisa pengarangan dibasahi dengan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Logam berat <371> *Metode III*; Tidak lebih dari 30 bpj.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi*.

Kapreomisin 1 Tidak kurang dari 90,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *amonium bisulfat P* 0,4 mg per mL. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan A* (2:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Kapreomisin Sulfat BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 268 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Waktu eluasi 5 kali waktu retensi puncak kapreomisin 1A. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak utama (kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B) tidak lebih dari 3,5. *[Catatan Waktu retensi relatif kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B berturut-turut lebih kurang 0,85 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase kapreomisin 1 dalam kapreomisin untuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

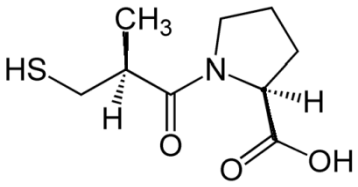
$$\frac{(r_{1A} + r_{1B})}{r_T} \times 100$$

r_{1A} dan r_{1B} berturut-turut adalah respons puncak kapreomisin 1A dan kapreomisin 1B; r_T adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk *Padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

KAPTOPRIL
Captopril



1-[(2S)-3-Merkapto-2-metilpropionil]-L-prolina
[62571-86-2]
$C_9H_{15}NO_3S$ BM 217,29

Kaptopril mengandung tidak kurang dari 97,5 % dan tidak lebih dari 102,0 % $C_9H_{15}NO_3S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih; bau khas seperti sulfida. Melebur pada suhu 104º sampai 110º.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam metanol, dalam etanol, dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Kaptopril BPFI***;** Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Kaptopril disulfida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kaptopril BPFI***.**

Rotasi jenis <1081> Antara -125º dan -134º, lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol mutlak P* yang mengandung 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatrografi* <931>.

Larutan A Buat campuran *tetrahidrofluran* dalam *metanol P* (9 dalam 100), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat larutan asam fosfat (1 dalam 2000), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-Larutan B* (33:67). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama *Kaptopril BPFI, Kaptopril disulfida BPFI dan asam 3-asetiltio-2-metilpropanoat*, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing 0,1 mg per mL. Pipet larutan ini, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing 10 µg per mL.

Larutan baku [Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah]. Timbang saksama sejumlah *Kaptopril disulfida BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji [Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah]. Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, dan segera digunakan

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kaptopril dan *asam 3-asetiltio-2-metilpropanoat* tidak kurang dari 3,0; waktu retensi relatif kaptopril, *asam 3-asetiltio-2-metilpropanoat* dan kaptopril disulfida berturut-turut 0,32; 0,42; dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase kaptopril disulfida dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kaptopril disulfida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Kaptopril disulfida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar kaptopril dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Kaptopril disulfida tidak lebih dari 1%. Bandingkan respons puncak selain pelarut, kaptopril dan kaptopril disulfida dari *Larutan uji* dengan respons puncak utama *Larutan baku*: respons puncak masing-masing cemaran tidak lebih dari 40% respons puncak utama *Larutan baku* (0,2%), total semua respons puncak cemaran tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku* (0,5%).

Penetapan kadar

Titran kalium iodat 0,1 N Larutkan 3,567 g *kalium iodat P* yang telah dikeringkan pada 110º hingga bobot tetap, dalam air hingga 1000,0 mL.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bertutup kaca berisi 100 mL air, larutkan, tambahkan 10 mL *asam sulfat 3,6 N*, 1 g *kalium iodida P* dan 2 mL *kanji LP*. Titrasi dengan *Titran kalium iodat 0,1 N* sampai warna biru lemah yang bertahan selama tidak kurang dari 30 detik. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap mL kalium iodat 0,1 N
setara dengan 21,73 mg $C_9H_{15}NO_3S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KAPTOPRIL
Captopril Tablets

Tablet Kaptopril mengandung kaptopril**,** $C_9H_{15}NO_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kaptopril BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Kaptopril Disulfida BPFI*.

Identifikasi Lakukan uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kaptopril ke dalam labu bulat. Tambahkan 25 mL *metanol P*, aduk selama 30 menit menggunakan pengaduk magnetik dan sentrifus. Gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4 mg per mL.

Volume penotolan 50 µL.

Fase gerak Campuran *toluen P-asam asetat glasial P- metanol P* (75:25:1).

Penampak bercak Buat campuran segar dari 1 bagian volume *amonium hidroksida P* dan 6 bagian volume larutan *5,5-ditiobis (asam 2-nitrobenzoat) P* 0,04% dalam *metanol P*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Tandai bercak pada kromatogram dengan menyemprotkan *Penampak bercak.*

Disolusi <1231> *[Catatan Media disolusi diawaudarakan secara sempurna untuk mengurangi paparan udara terhadap kaptopril dan segera lakukan analisa.]*

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*.

Alat tipe 1: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah kaptopril, $C_9H_{15}NO_3S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Kaptopril BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 205 nm.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_9H_{15}NO_3S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kaptopril disulfida Tidak lebih dari 3,0%. *[Catatan Lindungi larutan dari paparan udara. Gunakan dalam waktu 8 jam setelah pembuatan.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFI* dan *Kaptopril Disulfida BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak,* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg per mL dan 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kaptopril disulfida BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg kaptopril, masukkan dalam tabung sentrifuga yang sesuai. Tambahkan 25,0 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 15 menit dan sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji.* Kadar kaptopril 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif kaptopril dan kaptopril disulfida berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R,* antara kaptopril dan kaptopril disulfida tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase kaptopril disulfida dalam zat uji dengan rumus:

$$2500\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kaptopril Disulfida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; W* adalah jumlah mg kaptopril dalam serbuk tablet yang digunakan untuk *Larutan uji;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kaptopril disulfida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Penetapan kadar *[Catatan Lindungi larutan dari paparan udara. Persiapan dan pengujian tidak lebih dari 8 jam.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 550 mL *metanol P* dan 450 mL air yang mengandung 0,50 mL *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFI* dan *Kaptopril Disulfida BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 mg per mL dan 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 tablet, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Fase gerak* lebih kurang 50% volume labu dan sonikasi selama 15 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok secara mekanik selama 15 menit dan saring. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar kaptopril lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan kandungan hidrokarbon lebih kurang 15%. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif kaptopril dan kaptopril disulfida berturut-turut adalah 0,5 dan 1,0; resolusi, *R,* antara kaptopril dan kaptopril disulfida tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

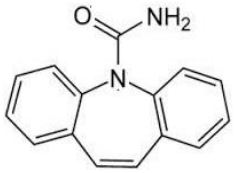
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg kaptopril, $C_9H_{15}NO_3S$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus :

$$\left(\frac{L}{D}\right)C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah mg kaptopril dalam tiap tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar kaptopril dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Kaptopril BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kaptopril dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KARBAMAZEPIN
Carbamazepine



5H-Dibenz[b,f]azepina-5-karboksamida [298-46-4]
$C_{15}H_{12}N_2O$ BM 236,27

Karbamazepin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{12}N_2O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam aseton.

Baku pembanding *Karbamazepin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI; Senyawa Sejenis B Karbamazepin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karbamazepin BPFI*.

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

Difraksi sinar–X <811> Difraksi sinar-X menunjukkan pola yang sama seperti pada *Karbamazepin BPFI.*

Keasaman Tambahkan 2,0 g zat ke dalam 40,0 mL air, kocok selama 15 menit dan saring melalui kertas saring. Pipet 10,0 mL filtrat, tambahkan 1 tetes *fenolflalein LP* sebagai indikator, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV*. Lakukan penetapan blangko dan koreksi jika perlu: tidak lebih dari 1,0 mL *natrium hidroksida 0,01 N* diperlukan untuk tiap 1,0 g karbamazepin.

Kebasaan Pada 10,0 mL filtrat di atas tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *asam hidroklorida 0,01 N LV*, lakukan penetapan blangko dan koreksi jika perlu : tidak lebih dari 1,0 mL *asam hidroklorida 0,01 N* diperlukan untuk setiap 1,0 g zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Klorida dan sulfat <361> *Klorida* Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dalam 20,0 mL air, didihkan selama 10 menit, dinginkan, tambahkan air hingga 20,0 mL dan saring: 10,0 mL filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 0,10 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatrografi* <931>.

Larutan A, *Larutan B*, *Fase gerak*, dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI; Senyawa sejenis A Karbamazepin BPFI* dan *Senyawa sejenis B Karbamazepin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* sejumlah 50% volume akhir dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing 0,02 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar masing-masing 0,002 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* sejumlah 50% volume akhir, encerkan dengan air hingga diperoleh kadar 1,0 mg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,2 µm atau yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 1,8 µm. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 40º. Laju alir lebih kurang 0,3 mL per menit. Kromatograf diprogram seperti pada tabel berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0,0	80	20
3,0	80	20
12,0	60	40
18,0	45	55
20,0	45	55
20,1	80	20
23,0	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A karbamazepin dan karbamazepin tidak kurang dari 1,7 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran spesfik dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak masing-masing baku pembanding yang sesuai dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar baku pembanding yang sesuai dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar karbamazepin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran tidak spesifik dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran tidak spesifik dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak karbamazepin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar karbamazepin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A karbamazepin	0,96	0,2
karbamazepin	1,00	-
Senyawa sejenis B karbamazepin	1,45	0,2
Cemaran lain	-	0,2
Total cemaran	-	0,5

Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,05%

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

Larutan A Tambahkan 0,5 mL *trietilamin P* dan 0,5 mL *asam format P* dengan air hingga 1000 mL.

Larutan B Tambahkan 0,25 mL *asam format P* dengan *metanol P* hingga 1000 mL.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P-air (50:50).*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI,* larutkan dalam *metanol P* sejumlah 50% volume akhir, encerkan dengan airhingga diperoleh kadar 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sejumlah 50% volume akhir, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,02 µm atau yang sesuai.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sejumlah 50% volume akhir, encerkan dengan air hingga kadar masing-masing 0,02 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar karbamazepin dan senyawa sejenis A karbamazepin masing-masing lebih kurang 0,002 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 1,8 µm. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 40°. Laju alir lebih kurang 0,3 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0,0	80	20
3,0	80	20
12,0	60	40
18,0	45	55
20,0	45	55
20,1	80	20
23,0	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A karbamazepin dan karbamazepin tidak kurang dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$,dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak karbamazepin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI ORAL KARBAMAZEPIN
Carbamazepine Oral Suspension

Suspensi Oral Karbamazepin mengandung karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Karbamazepin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI*; *Senyawa Sejenis B Karbamazepin BPFI.*

Identifikasi

A. Masukkan 5 mL suspensi oral ke dalam corong pisah yang berisi 20 mL *natrium hidroksida 0,1 N* dan ekstraksi dengan 25 mL *kloroform P*. Lewatkan ekstrak melalui kertas saring yang berisi *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam gelas piala. Bilas *natrium sulfat anhidrat* dengan 10 mL *kloroform P* dan tambahkan bilasan ke dalam ekstrak. Uapkan ekstrak *kloroform* dengan bantuan aliran *nitrogen P* sampai kering. Larutkan residu dalam 10 mL *metilen klorida P*. Spektrum serapan inframerah larutan ini menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karbamazepin BPFI.*

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

Batas mikroba <51> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 100 koloni per g, uji terhadap *Salmonella sp* dan *Escherichia coli* memberikan hasil negatif.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

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

Larutan A, *Larutan B*, *Fase gerak* dan *Pengencer*, lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI, Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Karbamazepin BPFI.* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,002 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral yang baru dikocok setara dengan lebih kurang 50 mg karbamazepin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan lebih kurang 35 mL *Pengencer*, kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit, sonikasi selama lebih kurang 2 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan kocok selama 5 menit, saring melalui penyaring dengan porositas 0,2 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 1,8 µm Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,3 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0,0	80	20
3,0	80	20
12,0	60	40
18,0	45	55
20,0	45	55
20,1	80	20
23,0	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A karbamazepin dan karbamazepin tidak kurang dari 1,7; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis B karbamazepin, dalam suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B karbamazepin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa sejenis B Karbamazepin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar karbamazepin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak karbamazepin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar karbamazepin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A karbamazepin	0,96	-
Karbamazepin	1,00	-
Senyawa sejenis B karbamazepin	1,45	0,2
Cemaran lain	-	0,2
Total Cemaran	-	0,5

Abaikan respons puncak cemaran yang lebih kecil dari 0,05%.

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

Larutan A Tambahkan 0,5 mL *trietilamina P* dan 0,5 mL *asam format P* ke dalam 1000 mL air.

Larutan B Tambahkan 0,25 mL *asam format P* ke dalam 1000 mL *metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi* <931> .

Pengencer Gunakan *metanol P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah volume suspensi oral yang baru dikocok setara dengan lebih kurang 20 mg karbamazepin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan lebih kurang 140 mL *Pengencer*, kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit, sonikasi selama lebih kurang 2 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,2 µm.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,002 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 1,8 µm Pertahankan suhu kolom pada 40º. Laju alir lebih kurang 0,3 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0,0	80	20
3,0	80	20
12,0	60	40
18,0	45	55
20,0	45	55
20,1	80	20
23,0	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A karbamazepin dan karbamazepin tidak kurang dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, dalam suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak karbamazepin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar karbamazepin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, hindari pembekuan dan panas berlebih.

TABLET KARBAMAZEPIN
Carbamazepine Tablets

Tablet Karbamazepin mengandung karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 108,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Karbamazepin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI*; *Senyawa Sejenis B Karbamazepin BPFI; 9-Metilakridina BPFI.*

Identifikasi

A. Sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 250 mg karbamazepin, masukkan ke dalam gelas piala 50 mL, tambahkan 15 mL *aseton P*, didihkan selama 5 menit. Saring selagi panas ke dalam gelas piala ke dua, cuci penyaring 2 kali, tiap kali dengan 5 mL *aseton P* panas. Uapkan dengan aliran *nitrogen P* hingga lebih kurang 5 mL dan dinginkan dalam tangas es sampai terbentuk hablur. Saring hablur, cuci dengan 3 mL *aseton P* dingin dan keringkan dalam hampa udara pada suhu 70º selama 30 menit: Spektrum serapan inframerah hablur yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karbamazepin BPFI.*

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

Disolusi <1231>

UNTUK TABLET KUNYAH 100 mg

UJI 1 Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 1.

Media disolusi: 900 mL air yang mengandung *natrium lauril sulfat P* 1%.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan

alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Karbamazepin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 288 nm. *[Catatan Dapat digunakan sejumlah metanol P tidak lebih dari 1% dari jumlah volume akhir Larutan baku untuk melarutkan karbamazepin]*. Hitung persentase karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, yang terlarut dengan rumus :

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per mL *larutan baku*; *V* adalah volume *Media disolusi* (900 mL); *L* adalah jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan *Tabel Penerimaan* seperti tertera pada *Uji Disolusi* <1231>, dengan pengecualian sebagai berikut: pada S_2 tidak satu unit pun yang kurang dari Q-5%; pada S_3 tidak satu unit pun yang kurang dari Q-10% dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang kurang dari Q-5%.

UNTUK TABLET 200 mg

UJI 2 Jika memenuhi uji ini, pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 2.

Media disolusi, Alat dan *Prosedur* lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Waktu : 15 dan 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$ yang terlarut seperti tertera pada *Uji 1*. Hitung kadar (C_i) karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$ yang terlarut dari setiap labu pada masing-masing waktu sampling (*i*) dengan rumus :

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.* Hitung persentase karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$ yang terlarut pada masing-masing waktu sampling (*i*) dengan rumus:

i = 15 menit

$$C_i \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

i = 60 menit

$$[(C_2 \times V_2) + (C_1 \times V_S)] \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

C_1 adalah kadar karbamazepin dalam mg per mL pada waktu sampling 1; *V* adalah volume *Media disolusi* (900 mL)*; L* adalah jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; V_2 adalah volume *Media disolusi* dalam mL pada waktu sampling 2; V_S adalah volume *Larutan uji* pada setiap waktu sampling.

Toleransi Lihat *Tabel 1*.

Tabel 1

Sampling	Waktu (menit)	Jumlah zat terlarut (%)
1	15	45 - 75
2	60	Tidak kurang dari 75

Gunakan *Tabel Penerimaan 2* seperti tertera pada *Uji disolusi* <1231> dengan pengecualian berikut: untuk waktu 15 menit, pada *L2* tidak satu unit pun yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; pada *L3*, tidak satu unit pun lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan. Untuk waktu 60 menit pada *L2* tidak satu unit pun yang kurang dari Q-5%; pada *L3* tidak satu unit pun yang kurang dari Q-10%; dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang kurang dari Q-5%.

UJI 3 Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 3.

Media disolusi, Alat dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Waktu: 15 dan 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$ yang terlarut seperti tertera pada *Uji 1*. Hitung kadar (C_i) karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$ yang terlarut dari setiap labu pada masing-masing waktu sampling (*i*) dengan rumus :

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per mL *larutan baku.* Hitung persentase karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$ yang terlarut pada masing-masing waktu sampling (*i*) dengan rumus:

i = 15 menit

$$C_1 \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

i = 60 menit

$$[(C_2 \times V_2) + (C_1 \times V_S)] \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

C_1 adalah kadar karbamazepin dalam mg per mL pada waktu sampling 1; *V* adalah volume *Media disolusi* (900 mL); *L* adalah jumlah dalam mg per tablet seperti

tertera pada etiket; V_2 adalah volume *Media disolusi* dalam mL pada waktu sampling 2; V_S adalah volume *Larutan uji* dalam mL pada setiap waktu sampling.

Toleransi Lihat *Tabel 2.*

Tabel 2

Sampling	Waktu (menit)	Jumlah zat terlarut (%)
1	15	60 – 85
2	60	Tidak kurang dari 75

Gunakan *Tabel Penerimaan 2* seperti tertera pada *Uji disolusi* <1231> dengan pengecualian berikut: untuk waktu 15 menit, pada *L2* tidak satu unit pun yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; pada *L3* tidak satu unit pun lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang peneriman yang dinyatakan. Untuk waktu 60 menit pada *L2* tidak satu unit pun yang kurang dari Q-5%; pada *L3* tidak satu unit pun yang kurang dari Q-10% dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang kurang dari Q-5%.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, *Pengencer* dan *Larutan kesesuaian sistem*, lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI, Senyawa Sejenis B Karbamazepin BPFI dan 9-metilakridina BPFI.* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,02 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi untuk membantu kelarutan.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,001 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer* lebih kurang 50% dari volume akhir labu. Sonikasi selama 15 menit, biarkan dingin sampai suhu ruang. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL, saring melalui menyaring yang sesuai, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A karbamazepin dan karbamazepin tidak kurang dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang, masing-masing untuk karbamazepin, senyawa sejenis B karbamazepin dan 9-metilakridina tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 3,5 kali waktu retensi karbamazepin dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis B karbamazepin dan 9-metilakridina, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah adalah respons puncak senyawa sejenis B karbamazepin atau 9-metilakridina dari *Larutan uji;* r_S adalah adalah respons puncak senyawa sejenis B karbamazepin atau 9-metilakridina dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa sejenis B Karbamazepin BPFI* atau *9-metilakridina* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar karbamazepin dalam mg per mL *Larutan uji.* Hitung persentase masing-masing cemaran tidak spesifik dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran tidak spesifik dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak karbamazepin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah nominal kadar karbamazepin dalam mg per mL *Larutan uji.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel3.*

Tabel 3

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
9-metilakridina	0,54	0,2
Senyawa sejenis A karbamazepin	0,87	-
Karbamazepin	1,0	-
Senyawa sejenis B karbamazepin	3,1	0,2
Cemaran lain	-	0,2
Total Cemaran	-	0,30

Abaikan respons puncak cemaran yang kurang dari 0,05%.

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

Fase gerak Buat campuran 1000 mL *metanol P*-*tetrahidrofuran P*-air (12:3:85) tambahkan 0,22 mL *asam format P*, campur, kemudian tambahkan 0,5 mL *trietilamina P* dan campur. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P*-air (50:50).

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Karbamazepin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing berturut-turut lebih kurang 0,1 dan 0,5 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi untuk meningkatkan kelarutan.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem persediaan,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda hingga kadar masing-masing berturut-turut lebih kurang 0,01 dan 0,05 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Karbamazepin BPFI,* Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi untuk meningkatkan kelarutan.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda hingga kadar 0,2 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* hingga 80% dari volume akhir labu, sonikasi selama lebih kurang 15 menit. Biarkan dingin sampai suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring, buang sejumlah mL filtrat pertama. Nominal kadar karbamazepin lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,0 atau 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L10*, dengan ukuran partikel 7 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukurrespons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A karbamazepin dan karbamazepin tidak kurang dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi tidak kurang dari 1,6 kali waktu retensi karbamazepin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

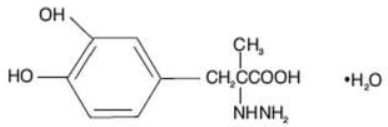
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dari kaca. Terlindung cahaya dan kelembapan. Simpan dalam suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan uji disolusi yang digunakan.

KARBIDOPA
Carbidopa



Asam(-)-L-*α-hidrazino-3,4-dihidroksi-α-metilhidrosinamat monohidrat* [38821-49-7]
$C_{10}H_{14}N_2O_4.H_2O$ BM 244,25
Anhidrat [28860-95-9] BM 226,23

Karbidopa mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{10}H_{14}N_2O_4.H_2O$.

Pemerian Serbuk putih sampai putih krem; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan metanol; mudah larut dalam *asam hidroklorida 3 N*; praktis tidak larut dalam etanol, aseton, kloroform dan eter.

Baku pembanding *Karbidopa BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; pada sebagian bahan lain lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° hingga bobot tetap dan gunakan sebagai koreksi pada analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Karbidopa BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Metildopa BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karbidopa BPFI.*

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

Rotasi jenis <1081> Antara -21,0° dan -23,5° dihitung sebagai monohidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL dalam larutan *aluminium klorida P* 0,7 g per mL (dibuat dari garam aluminium heksahidrat) yang telah disaring dan diatur pH

hingga1,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,25 N*.

Susut pengeringan <1121> Tidak kurang dari 6,9% dan tidak lebih dari 7,9%; lakukan pengeringan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Metildopa dan Cemaran organik A Karbidopa Masing-masing tidak lebih dari 0,5%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku cemaran Timbang saksama sejumlah *Metildopa BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Karbidopa BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 2,5 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku cemaran* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif metildopa, karbidopa dan senyawa sejenis A karbidopa berturut-turut lebih kurang 0,8; 1,0 dan 1,8. Hitung persentase metildopa dan senyawa sejenis A karbidopa dalam zat dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

C_S adalah kadar *Metildopa BPFI* atau *Senyawa Sejenis A Karbidopa BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku cemaran*; C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak metildopa atau senyawa sejenis A karbidopa dari *Larutan uji* dan *Larutan baku cemaran.*

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

Fase gerak Buat campuran *etanol P-natrium fosfat monobasa 0,05 M* (1:19), atur pH hingga 2,7 dengan penambahan *asam fosfat P* dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian system Buat larutan *Karbidopa BPFI* dan *Metildopa BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karbidopa BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. *[Catatan Jika perlu lakukan pemanasan hati-hati dan ultrasonifikasi untuk melarutkan.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian system*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif metildopa dan karbidopa berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara karbidopa dan metildopa tidak kurang dari 0,9. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

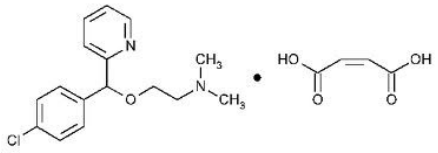
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase karbidopa, $C_{10}H_{14}N_2O_4.H_2O$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

C_S adalah kadar *Karbidopa BPFI* sebagai monohidrat dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KARBINOKSAMIN MALEAT
Carbinoxamine Maleate



2-[p-Kloro-α-[2-(dimetilamino)etoksi]benzil]piridin maleat (1:1) [3505-38-2]
$C_{16}H_{19}ClN_2O.C_4H_4O_4$ BM 406,86

Karbinoksamin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{19}ClN_2O.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering pada suhu 105° selama 2 jam.

Pemerian Serbuk hablur putih; tidak berbau.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan kloroform; sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Karbinoksamin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karbinoksamin Maleat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Karbinoksamin maleat BPFI*. Serapan masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 260 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 116° dan 121°; lakukan penetapan menggunakan zat kering.

pH <1071> Antara 4,6 dan 5,1; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Larutan baku Gunakan pelarut *kloroform P*.

Larutan uji Gunakan pelarut *kloroform P*.

Fase gerak Buat campuran *sikloheksana P-kloroform P-dietilamina P* (75:15:10).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 1*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat kering, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 1 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna hijau biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 20,34 mg $C_{16}H_{19}ClN_2O.C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KARBOKSIMETILSELULOSA NATRIUM
Carboxymethylcellulose Sodium

Garam selulosa karboksilmetil eter natrium
[9004-32-4]

Karboksimetilselulosa Natrium adalah garam natrium dari polikarboksimetil eter selulosa, mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 9,5% natrium (Na) dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk atau granul putih sampai krem; higroskopik.

Kelarutan Mudah terdispersi dalam air membentuk larutan koloidal; tidak larut dalam etanol, eter dan pelarut organik lain.

Identifikasi

Larutan uji Tambahkan 1 g zat pada 50 mL air sambil diaduk hingga terdispersi homogen. Lanjutkan pengadukan hingga diperoleh larutan jernih dan gunakan larutan ini untuk pengujian sebagai berikut:

A. Encerkan 1 mL *Larutan uji* dengan 1 mL air dalam tabung reaksi kecil, tambahkan 5 tetes *1-naftol LP*. Miringkan tabung dan tuangkan 2 mL *asam sulfat P* dengan hati-hati melalui dinding tabung: terjadi warna merah ungu pada bidang batas antara dua lapisan.

B. Pada 5 mL *Larutan uji*, tambahkan 5 mL *barium klorida LP*: terbentuk endapan halus putih.

C. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj; tambahkan 1 mL larutan *hidroksilamina hidroklorida P* (1 dalam 5) ke dalam larutan residu.

Penetapan kekentalan <1051> Tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari yang tertera pada etiket untuk kadar larutan 2%; tidak kurang dari 75,0% dan tidak lebih dari 140,0% dari yang tertera pada etiket; timbang saksama sejumlah zat yang tidak dikeringkan dan bila dilarutkan setara dengan 200 g larutan zat, yang telah dikeringkan, pada konsentrasi yang dinyatakan. Tambahkan zat sedikit demi sedikit sambil diaduk ke dalam lebih kurang 180 mL air dalam botol bermulut lebar yang telah ditara. Lanjutkan pengadukan dengan cepat hingga seluruhnya basah. Tambahkan air secukupnya hingga berat 200 g, biarkan sambil sekali-kali diaduk hingga larut sempurna. Ukur kekentalan pada suhu 25° ± 0,2° menggunakan viskosimeter rotasi, sistem mencapai kesetimbangan sebelum pembacaan akhir.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 80 mL *asam asetat glasial P*, panaskan di dalam tangas air mendidih selama 2 jam,

dinginkan hingga suhu ruang dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 2,299 mg Na

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket mencantumkan kekentalan dalam larutan yang dinyatakan konsentrasinya.

KARBON DIOKSIDA
Carbon Dioxide

Karbon dioksida [124-38-9]
CO_2 BM 44,01

Karbon Dioksida mengandung tidak kurang dari 99,0% CO_2.
[Catatan Pengujian berikut ini dirancang untuk menyatakan kualitas karbon dioksida dalam kedua fase yaitu uap dan cairan yang berada dalam silinder yang sebelumnya belum pernah dibuka. Kurangi tekanan wadah sedemikian rupa dengan alat pengatur. Lakukan pengambilan zat uji secara benar sehingga terlepasnya karbon dioksida dari peralatan pengambilan contoh sekecil mungkin. Ukur gas dengan volume meter gas aliran menurun dari tabung detektor untuk memperkecil kontaminasi atau berubahnya zat uji. Lakukan pengujian dengan urutan sesuai daftar. Jenis tabung detektor yang digunakan dalam pengujian ini tertera pada Pereaksi dalam Pereaksi, Indikator dan Larutan.]

Identifikasi Alirkan 100 mL ± 5 mL yang dilepaskan dari fase uap dari isi wadah melalui *tabung detektor karbon dioksida* dengan kecepatan yang ditetapkan untuk tabung: perubahan indikator menjagkau seluruh kisaran indikasi tabung.

Karbon monoksida Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 10 bpj; alirkan 1050 mL ± 50 mL yang dilepaskan dari fase uap dari isi wadah melalui *tabung detektor karbon monoksida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Hibidrogen sulfida Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 1 bpj; alirkan 1050 mL ± 50 mL yang dilepaskan dari fase uap melalui *tabung detektor hidrogen sulfida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Nitrogen oksida Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 2,5 bpj; alirkan 550 mL ± 50 mL yang dilepaskan dari fase uap melalui *tabung detektor nitrogen oksida-nitrogen dioksida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Nitrogen dioksida Perubahan indikator menunjukkan tidak lebih dari 2,5 bpj; atur wadah sedemikian rupa hingga jika katup dibuka, isi bagian fase cair dilepas melalui tabung yang cukup panjang untuk dapat menguapkan semua cairan pada saat melewati saluran tersebut dan untuk mencegah pembekuan pada bagian dalam tabung detektor. Lepaskan ke dalam aliran cairan secukupnya untuk memperoleh 550 mL spesimen uap, ditambahkan kelebihan guna menjamin pengusiran udara dari sistem. Alirkan 550 mL ± 50 mL gas ini melalui *tabung detektor nitrogen oksida-nitrogen dioksida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Amonia Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 25 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada uji *Nitrogen dioksida*, menggunakan zat uji sejumlah 1050 mL ± 50 mL yang dilewatkan melalui *tabung detektor amonia* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

Belerang dioksida Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada uji *Nitrogen dioksida* menggunakan zat uji sejumlah 1050 mL ± 50 mL yang dilewatkan melalui *tabung detektor belerang dioksida* pada kecepatan yang ditetapkan untuk tabung.

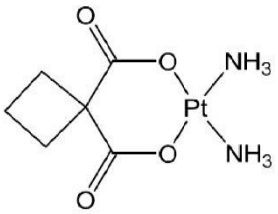
Air Perubahan indikator menunjukkan setara dengan tidak lebih dari 150 mg per m^3. Bilas regulator yang telah dibilas dengan 5 liter atau lebih gas uji. Lewatkan 50 ± 5 liter gas yang dilepaskan dari fase uap melalui *tabung detektor uap air* yang dihubungkan dengan regulator memakai pipa logam atau polietilena dengan panjang minimum. Ukur gas yang melalui tabung detektor dengan alat pengukur aliran gas pada laju alir 2 liter per menit.

Penetapan kadar *[Catatan Pengambilan zat uji untuk penetapan kadar dapat dilakukan dari fase uap untuk kemudahan, tetapi akibatnya akan menambah volume residu. Jika spesifikasi 1 mL berlebih dari fase uap, dapat digunakan sediaan uji cairan.]* Hubungkan buret gas 100 mL yang dilengkapi dengan pelampung gelembung dan kran 2 arah ke pipet serapan gas dengan kapasitas yang sesuai dengan cara menghubungkan pipet dengan salah satu saluran keluar buret. Isi buret dengan air yang sedikit diasamkan (dengan jingga metil menjadi merah muda). Isi pipet dengan larutan *kalium hidroksida P* (1 dalam 2). Dengan menyesuaikan pelampung gelembung dan pelampung air, dorong larutan kalium hidroksida untuk mengisi pipet dan sambungkan kapiler sampai kran, kemudian isi buret dengan pelampung air dan dorong melalui kran yang lain sedemikian sehingga semua gelembung gas dihilangkan dari sistem. Dorong ke dalam buret 100,0 mL zat uji yang diambil dari fase cair seperti tertera

pada uji *Nitrogen dioksida*. Dengan menaikkan pelampung botol, paksakan dengan mendorong zat uji ke dalam pipet. Serapan dapat dibantu dengan mengosok-gosok pipet atau dengan mengalirkan zat uji antara pipet dan buret. Dorong setiap sisa gas ke dalam buret dan ukur volumenya: tidak lebih dari 1 mL gas yang tinggal.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah silinder.

KARBOPLATIN
Carboplatin



cis-Diamina(1,1-siklobutanadikarboksilato)- platinum
[41575-94-4]
$C_6H_{12}N_2O_4Pt$ BM 371,25

Karboplatin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, dihitung terhadap zat kering.
[Perhatian: Hati-hati dalam menangani Karboplatin karena diduga karsinogenik.]

Pemerian Hablur putih.

Kelarutan Larut dalam air.

Baku pembanding *Karboplatin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A**.** Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karboplatin BPFI.*

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

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air yang mengandung lebih kurang 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan menggunakan 1 g zat pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Transmitan Tidak kurang dari 97%. Larutan karboplatin dalam air 10 mg per mL. Ukur persentase transmitan menggunakan sel 1-cm pada panjang gelombang 440 nm, dengan air sebagai blanko.

Zat tidak larut air Tidak lebih dari 0,5%. Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 150 mL. Tambahkan 100 mL air dan larutkan dengan cara mengaduk menggunakan batang pengaduk selama 30 menit. Dengan bantuan penghisap, saring melalui penyaring kaca masir yang telah ditara. Bilas gelas piala dengan air dan pindahkan bilasan ke dalam penyaring. Keringkan penyaring pada suhu 130 ± 10° hingga bobot tetap.

Asam 1,1-siklobutanadikarboksilat Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Larutkan 8,5 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* dalam 80 mL air. Tambahkan 3,4 mL *asam fosfat P* dan atur pH hingga 7,55 dengan penambahan *natrium hidroksida 10 N* .

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A*-Air (100:20:880), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah asam 1,1-siklobutanadikarboksilat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Campur 1,0 mL *Larutan baku* dengan 1,0 mL *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar.* Larutan ini mengandung 2,5 µg per mL *asam 1,1-siklobutanadikarboksilat* dan 0,5 mg per mL karboplatin dalam *Fase gerak*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif lebih kurang 0,65 untuk karboplatin dan 1,0 untuk asam 1,1-siklobutanadikarboksilat; resolusi, *R*, antara puncak karboplatin dan asam 1,1-siklobutanadikarboksilat tidak kurang dari 2,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak asam 1,1-siklobutanadikarboksilat. Hitung persentase asam 1,1-siklobutanadikarboksilat dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_u dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam 1,1-siklobutanadikarboksilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar asam 1,1-siklobutanadikarboksilat dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar karboplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Enceran larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku* encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2,5 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 2,5 kali waktu retensi puncak karboplatin dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak karboplatin dari *Enceran larutan baku;* C_S adalah kadar *Karboplatin BPFI* dalam mg per mL *Enceran larutan baku*; C_U adalah kadar karboplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Sisplatin	0,3	0,25
Karboplatin	1,0	-
Cemaran lain	-	0,25
Total cemaran	-	0,5

Abaikan respons puncak kurang dari 0,05%.

Kandungan platina Antara 52,0% dan 53,0%, dihitung terhadap zat kering.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 0,2 g zat yang diperoleh dari *Susut pengeringan* dalam cawan porselen yang telah ditara. Pijarkan pada suhu lebih kurang 800±50° hingga bobot tetap dan timbang residu. Hitung persentase platinum dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{W_U}{W_S}\right) \times 100$$

W_U adalah bobot platinum; W_S adalah bobot zat uji.

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

Fase gerak Campuran *asetonitril P*–air (87:13), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karboplatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L8* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, karboplatin, $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karboplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar karboplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan pada suhu ruang.

INJEKSI KARBOPLATIN
Carboplatin Injection

Injeksi Karboplatin adalah larutan steril karboplatin dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung karboplatin, $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Karboplatin BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering dan dingin. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi,

gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. *[Catatan Gunakan Larutan uji dan Larutan baku dalam 2 jam setelah penyiapan.]*

Penjerap Gunakan lempeng *silika gel P*.

Fase gerak Campuran air-*aseton P* (20:80).

Penampak bercak Larutkan 5,6 g *timah(II) klorida P* ke dalam 10 mL *asam hidroklorida P [Catatan Tidak perlu semua logam larut, saring jika perlu.]*, tambahkan 90 mL air dan 1 g *kalium iodida P* dan aduk. Dibuat segar.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan air hingga kadar karboplatin lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karboplatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan keringkan dengan aliran udara selama 2 jam, semprot dengan *Penampak bercak*, panaskan pada suhu 100° selama 10 menit. Amati bercak pada kromatogram secara visual: harga R_f ,warna, dan intensitas bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku.*

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

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,4 unit Endotoksin FI per mg karboplatin.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Asam siklobutana-1,1-dikarboksilat Tidak lebih dari 1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 8,5 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* dalam 80 mL air. Tambahkan 3,4 mL *asam fosfat P* dan atur pH hingga 7,55 dengan penambahan *natrium hidroksida 10 N*.

Fase gerak Campuran *Larutan A*-*asetonitril P*-air (20:100:880), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan air hingga kadar karboplatin lebih kurang 1 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam.]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Siklobutana-1,1-Dikarboksilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Campur 1,0 mL *Larutan uji* dengan 1,0 mL *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak karboplatin dan asam siklobutana-1,1- dikarboksilat tidak kurang dari 2,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan uji* dan *larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama: respons puncak asam siklobutana-1,1-dikarboksilat tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku* (1%).

Cemaran organik dan Kandungan platina Persyaratan dan Penetapan dilakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dan *Kandungan platina* dalam *Karboplatin*.

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

Fase gerak Campuran air-*asetonitril P* (130:870), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan air hingga kadar karboplatin lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karboplatin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L8* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k',* tidak kurang dari 4,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase karboplatin, $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karboplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar karboplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya dan bebas logam.

KARBOPLATIN UNTUK INJEKSI
Carboplatin for Injection

Karboplatin untuk Injeksi adalah campuran terliofilisasi steril dari karboplatin dan manitol, mengandung karboplatin, $C_6H_{12}N_2O_4Pt$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.
[Perhatian Hati-hati dalam menangani Karboplatin karena diduga karsinogenik.]

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

Larutan konstitusi Pada saat pemakaian, larutan terkonstitusi yang disiapkan dari karboplatin untuk injeksi memenuhi syarat *Larutan konstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Identifikasi

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

Penjerap Lempeng *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Fase gerak Campuran *aseton P*-air (80:20).

Penampak bercak Tambahkan 5,6 g *timah(II) klorida P* ke dalam 10 mL *asam hidroklorida P* dan aduk selama 5 menit. *[Catatan Tidak perlu semua logam larut.]* Tambahkan 90 mL air dan 1 g *kalium iodida P* dan aduk. Larutan dibuat segar setiap hari.

Larutan baku Timbang sejumlah *Karboplatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji Larutkan seluruh isi dari satu wadah dengan air hingga kadar karboplatin lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dijenuhkan *Fase gerak* selama 2 jam hingga *Fase gerak* merambat lebih kurang 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap, keringkan di udara pada suhu ruang selama 2 jam. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan pada suhu 110° selama 10 menit: harga R_F dan warna bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

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

Sterilitas <71> Memenuhi syarat*;* lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,54 unit Endotoksin FI per mg karboplatin.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan dalam larutan konstitusi seperti tertera pada etiket, gunakan *Air Steril untuk Injeksi.*

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 3,0%. Lakukan seperti tertera pada *Air* dalam *Sisplatin untuk Injeksi.*

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Asam 1,1-siklobutanadikarboksilat Tidak lebih dari 1,0 %. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Asam 1,1-siklobutanadikarboksilat* dalam *Karboplatin*.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah asam 1,1-siklobutanadikarboksilat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan baku B Timbang saksama sejumlah asam 1,1-siklobutanadikarboksilat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan uji Larutkan secara kuantitatif isi satu wadah karboplatin untuk injeksi dalam *Fase gerak* hingga kadar karboplatin lebih kurang 1 mg per mL. *[Catatan Selesaikan analisa larutan secara kromatografi dalam waktu 2 jam.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku A* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak asam 1,1-siklobutanadikarboksilat. Hitung persentase asam 1,1-siklobutanadikarboksilat dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam 1,1-siklobutanadikarboksilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku A;* C_S adalah kadar asam 1,1-siklobutanadikarboksilat dalam mg per mL *Larutan baku A*; C_U adalah kadar karboplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Karboplatin.*

Larutan uji Larutkan secara kuantitatif isi satu wadah dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. *[Catatan Selesaikan analisa larutan secara kromatografi dalam waktu 2 jam.]*

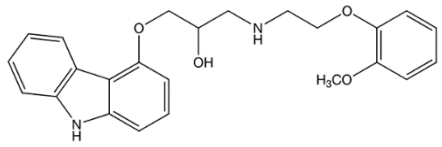
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, karboplatin, $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Karboplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar karboplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk *Padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*, terlindung cahaya.

KARVEDILOL
Carvedilol



(±)-1-(Karbazol-4-iloksi)-3-[[2-(o-metoksifenoksi) etil]amino]-2-propanol [72956-09-3]
$C_{24}H_{26}N_2O_4$ BM 406,47

Karvedilol mengandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{26}N_2O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam air dan asam encer.

Baku pembanding *Karvedilol BPFI. Senyawa Sejenis A Karvedilol BPFI. Senyawa Sejenis B Karvedilol BPFI. Senyawa Sejenis C Karvedilol BPFI. Senyawa Sejenis D Karvedilol BPFI. Senyawa Sejenis E Karvedilol BPFI. Campuran Kesesuaian Sistem Karvedilol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karvedilol BPFI.*

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

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik *[Catatan Berdasarkan proses, cemaran sejenis dilakukan sesuai Uji 1 atau Uji 2. Uji 2 direkomendasikan jika Senyawa sejenis F karvedilol adalah cemaran potensial.]*

UJI 1 Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*; Total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Karvedilol BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Karvedilol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karvedilol BPFI, Senyawa sejenis A Karvedilol BPFI, Senyawa sejenis B Karvedilol BPFI, Senyawa sejenis C Karvedilol BPFI, Senyawa sejenis D Karvedilol BPFI* dan *Senyawa sejenis E Karvedilol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,001 mg per mL untuk *Karvedilol BPFI, Senyawa Sejenis A, B, D* dan *E Karvedilol BPFI* dan 0,2 µg per mL untuk *Senyawa Sejenis C Karvedilol BPFI*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor dengan dua panjang gelombang (220 nm digunakan untuk penentuan senyawa sejenis E karvedilol dan 240 nm untuk karvedilol dan senyawa sejenis yang lain) dan kolom 4,6-mm x 15-cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 55º. Lakukan

kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak karvedilol dan puncak senyawa sejenis C karvedilol tidak kurang dari 17.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A, B, C, D dan E karvedilol dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

C_S adalah kadar masing-masing cemaran dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar karvedilol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*;* r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain, dengan C_S adalah kadar *Karvedilol BPFI* dalam *Larutan baku.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis A karvedilol[1]	0,52	0,1
Senyawa Sejenis B karvedilol[2]	8,5	0,1
Karvedilol	1,0	-
Senyawa Sejenis C karvedilol[3]	3,6	0,02
Senyawa Sejenis D karvedilol[4]	5,0	0,1
Senyawa Sejenis E karvedilol[5]	0,35	0,1
Tiap cemaran lain	-	0,10

[1] *1-(4-(2-hidroksi-3-(2-(2-metoksifenoksi)etilamino) propoksi) -9-H-karbazol-9-il)-3-(2-(2-fenoksi) etilamino)propan-2-ol.*
[2] *3,3'-(2-(2-metoksifenoksi)etilazandiil)bis(1-9H-karbazol-4-iloksi)propan-2-ol.*
[3] *(1-9H-karbazol-4-iloksi)-3-(benzil(2-(2-metoksifenoksi)etil)amino)propan-2-ol.*
[4] *4-(Oksiran-2-ilmetoksi)-9H-karbazol.*
[5] *2-(2-metoksifenoksi)etil amin.*
[Catatan Abaikan cemaran yang kurang dari 0,01%, dihitung terhadap Larutan baku.]

UJI 2 Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel;* Total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran *asetonitril P-asam trifluoroasetat P* (100:0,1).

Larutan B Buat campuran air-*asam trifluoroasetat P* (100:0,1).

Pengencer Buat campuran air-*asetonitril P-asam trifluoroasetat P* (78:22:0,1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Kesesuaian Sistem Karvedilol BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan uji Buat larutan zat dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L68* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,4 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-20	22	78	Isokratik
20-33	22→38	78→62	Gradien Linier
33-45	38	62	Isokratik
45-55	38→55	62→45	Gradien Linier
55-65	55	45	Isokratik
65-68	55→22	45→78	Gradien Linier
68-80	22	78	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak karvedilol dan puncak senyawa sejenis F karvedilol tidak kurang dari 1,8.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume tertentu (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis karvedilol dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis F Karvedilol[1]	1,2	0,1*
Senyawa Sejenis C Karvedilol[2]	1,8	0,02
Karvedilol	1,0	-
N,O-Bis-karvedilol[3]	0,7	0,1
N,N-Bis-karvedilol[4]	2,1	0,1
N-isopropilkarvedilol[5]	1,6	0,1
Biskarbazol[6]	3	0,1
Tiap cemaran lain	-	0,1

[1] *1-(2-(2-metoksifenoksi)etilamino)-3(6,7,8,9-tetrahidro-5H-karbazol-4-iloksi)propan-2-ol.*
[2] *1-(9H-karbazol-4-iloksi-3-benzil[[2-(2-metoksifenoksi)etil]amino]-2-propanol.*
[3] *1-[9-[3-[2-(2-metoksifenoksi)etilamino]-2-hidroksipropil]-9H-karbazol-4-iloksi]-3-[2-(2-metoksifenoksi)etilamino]-2- propanol.*
[4] *1,1'-[2-(2-metoksifenoksi)etil]iminobis[3(9-H-karbazol-4-iloksi)-2-propanol.*
[5] *1-(H-karbazol-4-iloksi)-3-[[2-(2-metoksifenoksi)etil]N-isopropilamino]-2-propanol.*
[6] *1,3-Bis-(9H-karbazol-4-iloksi)-2-propanol.*

**Cemaran ini dihitung menggunakan Uji Senyawa sejenis F Karvedilol*

Cemaran organik F Karvedilol (Jika ada) Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran air-*asam trifluoroasetat P* (100:0,5).

Larutan B Buat campuran *metanol P-asam trifluoroasetat P* (100:0,5).

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-Larutan B* (65:35) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-*asetonitril P* (1:1).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Kesesuaian Sistem Karvedilol BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan lebih kurang 1,9 mL *Pengencer* per mg zat. Sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan pengencer hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 226 nm dan kolom 4,6 mm x 3 cm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak karvedilol dan puncak senyawa sejenis F karvedilol tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis F karvedilol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{100}{F}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons relatif sama dengan 1,1; r_i adalah respons puncak senyawa sejenis F karvedilol dari *Larutan uji*; r_S adalah jumlah respons puncak karvedilol dan senyawa sejenis F karvedilol dari *Larutan uji.*

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

Dapar Timbang saksama 2,72 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 1000 mL air dan atur pH hingga 2,0 dengan penambahan larutan *asam fosfat P* (69 dalam 1000).

Fase gerak Buat campuran *dapar-asetonitril P* (69:31), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Karvedilol BPFI* dan *Senyawa sejenis A Karvedilol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karvedilol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 240 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit dan waktu analisis lebih kurang 60 menit. Pertahankan suhu kolom pada 55º. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak karvedilol dan puncak senyawa sejenis A karvedilol tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan karvedilol tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

C_S adalah kadar *Karvedilol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar karvedilol dalam mg per mL *Larutan uji* berasarkan bobot yang ditimbang; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

Penandaan Cantumkan uji *Senyawa sejenis* yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

TABLET KARVEDILOL
Carvedilol Tablets

Tablet Karvedilol mengandung karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Karvedilol BPFI* .

Identifikasi

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

B. Masukkan 10 tablet ke dalam tabung polipropilen 150 mL dan hancurkan dalam *metanol P* (lebih kurang 100 mL untuk tablet dengan kadar 3,125; 6,25 dan 25 mg dan lebih kurang 50 mL untuk tablet dengan kadar 12,5 mg) menggunakan pengaduk mekanik. Pindahkan campuran ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per mL. Saring melalui penyaring PTFE dengan porositas 0,45 µm. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diukur dalam sel 0,2 cm pada panjang gelombang 250 sampai 400 nm menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Karvedilol BPFI.*

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 mL enceran *asam hidroklorida P* pH 1,45 ± 0,2 (*asam hidroklorida 0,01 N* atur pH hingga 1,45 ± 0,2 dengan penambahan *asam hidroklorida 1 N*), awaudarakan.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$ terlarut menggunakan metode sebagai berikut:

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 7 mg *Karvedilol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 5 mL *metanol P* dan sonikasi. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* sesuai dengan etiket, hingga kadar (C_S) seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Etiket (mg)	C_S (mg per mL)
25	0,028
12,5	0,014
6,25	0,007
3,125	0,0035

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{26}N_2O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang pada 285 dan 380 nm menggunakan sel 1-cm. Gunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung serapan terkoreksi dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* dengan rumus:

$$(A_{koreksi} = A_{285} - A_{380})$$

$A_{koreksi}$ adalah serapan terkoreksi dari *Larutan baku* atau *Larutan uji*; A_{285} adalah serapan dari *Larutan baku* atau *Larutan uji* pada 285 nm; A_{380} adalah serapan dari *Larutan baku* pada 380 nm. Hitung persentase karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, yang terlarut dengan rumus:

$$900\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)100$$

900 adalah volume dalam mL *Media disolusi*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan terkoreksi *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar koreksi dalam mg per mL *Larutan baku*, sesuai yang tertera pada etiket dalam *Tabel*; *L* adalah jumlah karvedilol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *100* adalah faktor konversi terhadap persentase.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{24}H_{26}N_2O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi Uji disolusi 2, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan* tanpa enzim.

Alat, Waktu, Larutan baku persediaan, Larutan baku, Larutan uji dan Prosedur Lakukan pengujian seperti pada *Uji 1*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{24}H_{26}N_2O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Pengencer, Larutan metanol dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai berdasarkan etiket. Tambahkan air lebih kurang 10% volume labu. Kocok sampai tablet hancur, tambahkan *Pengencer* lebih kurang 75% dari volume labu dan sonikasi sampai tablet hancur sempurna (lebih kurang 30 menit). Kocok secara mekanik selama 30 menit, dinginkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar karvedilol lebih kurang 0,25 mg per mL, berdasarkan etiket, sentrifus sejumlah larutan pada 2400 rpm selama 10 menit. Pipet 4 mL beningan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan *Larutan metanol* lebih kurang 85% dari volume labu dan sonikasi selama 20 menit dan kocok sekali-sekali. Tambahkan *Larutan metanol* sampai tanda dan saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$L\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_u}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah karvedilol dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; C_S adalah kadar *Karvedilol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar karvedilol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%.
Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan metanol, Pengencer dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar* dengan campuran air - *Pengencer* (1:1) hingga kadar lebih kurang 1,25 µg per mL.

Larutan uji Pipet 25 mL beningan dari *Larutan uji Tahap A* yang diperoleh dari *Penetapan kadar* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak karvedilol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak karvedilol dari *Larutan baku* dan semua puncak *Larutan uji* selain puncak karvedilol. Abaikan puncak dengan waktu retensi relatif kurang atau sama dengan 0,04 dan puncak kurang dari 0,05% dari nominal respons puncak karvedilol dalam *Larutan baku*. Hitung persentase senyawa sejenis dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

C_S adalah kadar *Karvedilol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar karvedilol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak karvedilol dari *Larutan baku*.

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

Dapar Timbang lebih kurang 0,7 g *kalium fosfat monobasa anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dengan 500 mL air, tambahkan 10 mL *trietilamina P*. Atur pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, tambahkan air sampai tanda.

Fase gerak Timbang saksama lebih kurang 1,04 g *natrium dodesilsulfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-mL, larutkan dengan lebih kurang 150 mL *Dapar* dan sonikasi. Tambahkan 720 mL *asetonitril P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring nilon 66 dengan porositas 0,2 µm, awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian system* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P-asam hidroklorida 1 M* (9:1).

Larutan metanol Buat campuran *metanol P*-air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Karvedilol BPFI*, larutkan dengan campuran *Pengencer*-air (9:1) dan sonikasi sampai larutan jernih. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Larutan metanol* hingga kadar lebih kurang 0,0125 mg per mL.

Larutan uji Tahap A Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg karvedilol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 10 mL air, kocok dan tambahkan 70 mL *Pengencer*, sonikasi selama lebih kurang 30 menit. Kocok secara mekanik lebih kurang 30 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mempunyai kadar lebih kurang 0,25 mg per mL. Sentrifus lebih kurang 50 mL larutan pada 2000 rpm selama 10 menit.

Larutan uji Tahap B Pipet 10 mL beningan dari *Larutan uji Tahap A* ke dalam labu tentukur 200-mL dan encerkan dengan *Larutan metanol* sampai tanda. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm dan buang 5 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 5 cm, berisi bahan pengisi *L7*. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit dan waktu analisis lebih kurang 30 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak karvedilol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji Tahap B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase karvedilol, $C_{24}H_{26}N_2O_4$, dengan rumus:

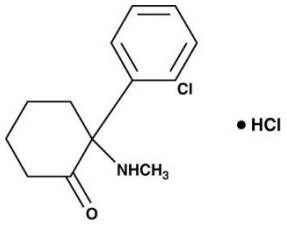
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

C_S adalah kadar *Karvedilol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar karvedilol dalam mg per mL *Larutan uji Tahap B* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji Tahap B* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya dan terlindung dari lembap. Simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan jika tidak menggunakan *Uji 1*.

KETAMIN HIDROKLORIDA
Ketamine Hydrochloride



(±)-2-(o-Klorofenil)-2-(metilamino)sikloheksanon hidroklorida [1867-66-9]
$C_{13}H_{16}ClNO.HCl$ BM 274,19

Ketamin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{13}H_{16}ClNO.HCl$.

Pemerian Serbuk hablur putih; bau agak khas.
Kelarutan Mudah larut dalam air dan metanol; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Ketamin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa sejenis A Ketamin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya *[Perhatian Hindarkan larutan dari cahaya dan lakukan pengujian segera setelah larutan dibuat.]*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketamin Hidroklorida BPFI*.

B. Pelarut asam Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 3000) dalam *asam hidroklorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ketamin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 dan 276 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Pelarut basa Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 1250) dalam *natrium hidroksida 0,01 N* dalam campuran air dan *metanol P* (1 dalam 20), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ketamin Hidroklorida BPFI;* daya serap masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 302 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1 g zat dalam 5 mL air: larutan jernih dan tidak berwarna.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,1; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 10).

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Senyawa sejenis A Ketamin tidak lebih dari 0,1%; cemaran lain yang tidak diketahui, tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran yang tidak diketahui, tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 0,95 g *natrium heksansulfonat P* dalam 1000 mL campuran air-*asetonitril P* (3:1). Tambahkan 4 mL *asam asetat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketamin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa sejenis A Ketamin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,005 mg per mL (jika perlu lakukan sonikasi). Larutan dibuat segera sebelum digunakan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, jika perlu lakukan sonikasi.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom pelindung 4,0 mm x 4,0 cm dengan kolom analitik 4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: urutan eluat adalah ketamin hidroklorida diikuti dengan senyawa sejenis A ketamin; resolusi, *R*, antara puncak ketamin hidroklorida dengan puncak senyawa sejenis A ketamin tidak kurang dari 2,0; waktu retensi ketamin hidroklorida adalah antara 3,0 dan 4,5 menit (jika perlu atur kadar air dan asetonitril); faktor ikutan tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam

kromatogram, identifikasi puncak ketamin hidroklorida dan senyawa sejenis A ketamin, ukur respons puncak masing-masing. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$5000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Ketamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak ketamin hidroklorida dari *Larutan baku*.

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

Dapar Larutkan 5,75 g *amonium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air. Tambahkan 6 mL *trietilamina P* dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 12,5 mg *Ketamin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa sejenis A Ketamin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu sonikasi, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Ketamin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 20 mL *Fase gerak*, sonikasi sampai larut. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 35 mL *Fase gerak*, sonikasi sampai larut. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: urutan eluat adalah ketamin hidroklorida diikuti dengan senyawa sejenis A ketamin; resolusi, *R*, antara puncak ketamin hidroklorida dengan puncak senyawa sejenis A ketamin tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom dari puncak ketamin tidak kurang dari 9400 lempeng teoritis dan faktor ikutan dari puncak ketamin tidak lebih dari 1,6. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,6%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ketamin hidroklorida, $C_{13}H_{16}ClNO.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Ketamin Hidroklorida BPFI*, dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ketamin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik pada suhu 25º, diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

INJEKSI KETAMIN HIDROKLORIDA
Ketamine Hydrocloride Injection

Injeksi Ketamin Hidroklorida adalah larutan steril ketamin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi.* Mengandung ketamin hidroklorida, setara dengan ketamin, $C_{13}H_{16}ClNO$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ketamin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet enceran larutan injeksi yang mengandung lebih kurang 800 µg per mL ketamin dalam *natrium hidroksida metanol 0,01 N* pada panjang gelombang antara 250 dan 350 nm menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ketamin Hidroklorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,4 unit Endotoksin FI per mg ketamin hidroklorida.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam sulfat 0,1 N* yang dijenuhkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 500 mg ketamin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 mL larutan ini ke dalam corong pisah 125 mL, tambahkan 3 mL *natrium hidroksida 0,1 N* dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 mL *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform dalam corong pisah 125 mL kedua dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30mL *asam sulfat 0,1 N*. Kumpulkan ekstrak asam dalam labu tentukur 200-mL dan encerkan dengan *asam sulfat 0,1 N* yang dijenuhkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

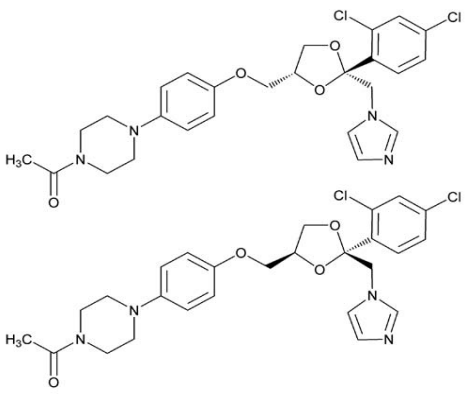
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm menggunakan *asam sulfat 0,1 N* yang dijenuhkan dengan *kloroform P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg ketamin hidroklorida, $C_{13}H_{16}ClNO$, dalam tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{237,73}{274,19}\right)\left(\frac{2C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

237,73 dan *274,19* berturut-turut adalah bobot molekul ketamin dan ketamin hidroklorida; *C* adalah kadar *Ketamin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya dan panas.

KETOKONAZOL
Ketoconazole



(±) cis-1-Asetil-4-[p-[[2-(2,4-diklorofenil)-2-(imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioksolan-4-il] metoksi]fenil) piperazina [65277-42-1]

$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ BM 531,43

Ketokonazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Baku pembanding *Ketokonazol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Terkonazol BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketokonazol BPFI*.

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

Rotasi jenis <1081> Antara -1 dan +1; lakukan penetapan pada suhu 20º menggunakan larutan yang mengandung 40 mg per mL zat dalam *metanol P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,10%, total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, *Larutan A*, *Larutan B*, *Fase gerak* dan *Pengencer* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketokonazol BPFI* dan *Terkonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 10 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
20	0	100
25	0	100
26	100	0
30	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara ketokonazol dan terkonazol tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak ketokonazol tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak utama. Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%. Hitung persentase masing-masing cemaran, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak ketokonazol dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ketokonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar ketokonazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

Dapar Buat larutan *tetrabutil amonium hidrogen sulfat P* dalam air dengan kadar 3,4 mg per mL.

Larutan A Campuran *asetonitril P–Dapar* (5:95).

Larutan B Campuran *asetonitril P–Dapar* (50:50).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Gunakan *metanol P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketokonazol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 10 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
20	0	100
25	0	100
26	100	0
30	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ketokonazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ketokonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar ketokonazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KRIM KETOKONAZOL
Ketoconazole Cream

Krim ketonazol adalah ketokonazol dalam basis krim yang sesuai. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ketokonazol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempa dingin dan terlindung dari cahaya. *Ekonazol Nitrat BPFI* dan *Campuran Senyawa Sejenis Ketokonazol BPFI*.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Penjerap Campuran *silika gel P* untuk *kromatografi lapis tipis kinerja tinggi*.

Fase gerak Campuran *amonium asetat P-dioksan P-metanol P* (20:40:40).

Penampak bercak Gunakan uap iodum.

Larutan uji Larutkan sejumlah krim setara dengan 30 mg ketokonazol dalam 16 mL *metanol P* dan sonikasi, tambahkan 2 mL air dan encerkan dengan *metanol P* hingga 20 mL dan saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketonazol BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 0,15%.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Ketokonazol BPFI* dan *Ekonazol Nitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,15%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan resolusi* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak,* biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Paparkan dengan *Penampak bercak* dan amati: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.* Bercak lain selain bercak utama tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh dari *Larutan baku.* Uji ini absah jika ada dua bercak utama yang berbeda nyata pada *Larutan resolusi.*

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

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

Dapar asetat pH 6,0 Larutkan 100 g *amonium asetat P* dalam 300 mL air, tambahkan 4,1 mL *asam asetat glasial P,* jika perlu atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *amoniak P* atau *asam asetat P,* encerkan dengan air hingga 500 mL.

Larutan A Campuran *asetonitril P-Dapar asetat pH 6,0* (25:75).

Larutan B Campuran *Dapar asetat pH 6,0-asetonitril P* (20:80).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah krim setara dengan 30 mg ketokonazol, larutkan dalam 50 mL *metanol P*, kocok selama 45 menit, dan sonikasi selama 10 menit, tambahkan 2 mL air. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* hingga 100,0 mL. Dinginkan larutan pada suhu 5º selama 1 jam dan saring.

Larutan uji Pipet 1 bagian volume *Larutan uji persediaan*, encerkan secara kuantitatif dengan *Larutan A* hingga 500 bagian volume.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama *Campuran Senyawa Sejenis Ketokonazol BPFI*, larutkan dengan *Larutan A* hingga kadar 0,3 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *end-capped polar-embeded octadecylsilyl amorphous organosilica polymer* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-5	85	15	isokratik
5-10	85→76	15→24	gradien linier
10-20	76→52	24→48	gradien linier
20-21	52→0	48→100	gradien linier
21-22	0	100	isokratik
22-23	0→85	100→15	gradien linier
23-28	85	15	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak cemaran 1 dan cemaran D tidak lebih dari 5,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan uji persediaan* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak; puncak cemaran 2 dari *Larutan uji persediaan* tidak lebih besar dari 2,5 kali puncak utama *Larutan uji* (0,5%)*;* puncak cemaran D dari *Larutan uji persediaan* tidak lebih besar 2 kali puncak utama *Larutan uji* (0,4%); puncak lain dari *Larutan uji persediaan* tidak lebih dari puncak utama dari *Larutan uji* (0,2%); total cemaran *Larutan uji persediaan* tidak lebih besar 5 kali puncak utama *Larutan uji* (1,0%). Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan peralatan gelas aktinik rendah.]*

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran Organik*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan 30 mg ketokonazol, tambahkan 50 mL *metanol P,* kocok selama 45 menit, sonikasi selama 10 menit, tambahkan 2 mL air. Biarkan dingin dan encerkan dengan *metanol P* hingga 100 mL. Dinginkan larutan pada suhu 5º selama 1 jam dan saring. Pipet 1 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketokonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar 0,003%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) masing-masing larutan ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase ketokonazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, dalam krim dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ketokonazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ketokonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL

Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KETOKONAZOL
Ketoconazole Tablets

Tablet Ketokonazol mengandung ketokonazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ketokonazol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. *Terkonazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *n-heksana P-etil asetat P-metanol P-air-asam asetat glasial P* (42:40:15:2:1). Tidak dijenuhkan.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketokonazol BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg ketokonazol, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 50 mL *kloroform P*, kocok selama lebih kurang 2 menit dan saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi dan biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak jenuh, berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan dengan aliran udara kering. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm, harga R_F bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Ketokonazol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang 270 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat campuran larutan *diisopropilamina P* dalam *metanol P* (1 dalam 500)-larutan *amonium asetat P* (1 dalam 200) (7:3). Saring dan awaudarakan.

Pelarut Campuran *metanol P-metilen klorida P* (1:1).

Larutan baku internal Larutkan dan encerkan sejumlah *Terkonazol BPFI* dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Ketokonazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg ketokonazol, masukkan ke dalam botol bertutup ulir yang sesuai, tambahkan 50,0 mL *Pelarut*, kocok menggunakan alat mekanik selama 30 menit dan sentrifus. Masukkan 5,0 mL beningan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal* dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ketokonazol dan terkonazol berturut-turut adalah 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak ketokonazol dan puncak terkonazol tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

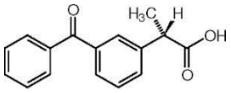
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg ketokonazol, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$10W_S\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

W_S adalah bobot *Ketokonazol BPFI* dalam mg yang digunakan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ketokonazol terhadap terkonazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KETOPROFEN
Ketoprofen



Asam 2-(3-benzoilfenil)propionat [22071-15-4]
$C_{16}H_{14}O_3$ BM 254,3

Ketoprofen mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{16}H_{14}O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih; tidak atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol, kloroform dan eter; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Ketoprofen BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketoprofen BPFI*.

B. Serapan larutan zat (1 dalam 100.000) dalam *metanol P*-air (3:1) menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang 258 nm. Berbeda tidak lebih dari 3%, dihitung terhadap zat yang sudah dikeringkan.

Jarak lebur <1021> *Metode I* antara 92,0° dan 97,0°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5,2 mm Hg, pada suhu 60° hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Rotasi jenis <1081> Antara +1° dan -1°, lakukan penetapan menggunakan 10 mg zat per mL dalam *etanol dehidrat P*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

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

Fase gerak Buat campuran larutan *amonium asetat P* 1%-*metanol P*-*asetonitril P* (55:30:15), atur pH hingga 6,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, awaudarakan. *[Catatan Buat semua larutan segar.]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *3-Asetilbenzofenon BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh kadar 0,0025%.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh kadar 0,50%.

Enceran larutan uji Encerkan sejumlah volume *Larutan uji* dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar 0,0010%.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L1* laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur luas puncak. Lanjutkan kromatografi selama lima kali waktu retensi ketoprofen. Puncak *Larutan uji* sesuai dengan puncak *Larutan baku* luasnya tidak lebih besar dari luas puncak *Enceran larutan uji*, luas dari puncak sekunder lain tidak lebih besar dari dua setengah kali luas puncak *Enceran larutan uji* dan tidak lebih dari tiga puncak semacam ini mempunyai luas lebih besar dari luas puncak *Enceran larutan uji*. Lanjutkan kromatografi selama lima kali waktu retensi ketoprofen.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,5 Larutkan 68,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, atur hingga pH 3,5 $\pm$ 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 3,5* *asetonitril P*-air (2:43:55), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah tertentu *Ketoprofen BPFI* dan 3-benzoil benzoat encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar berturut-turut 0,01 mg dan 5 µg per mL. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketoprofen BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* sehingga diperoleh kadar lebih kurang 2 µg per mL. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya]*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk asam

3-benzoilbenzoat dan ketoprofen berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara asam 3-benzoilbenzoat dan ketoprofen tidak kurang dari 4; efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak ketoprofen, tidak kurang dari 2250 lempeng teoritis dan faktor ikutan untuk puncak ketoprofen tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 7 kali waktu retensi ketoprofen, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus yang sama.

$$10.000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Ketoprofen BPFI* dalam mg per mL dalam *Larutan baku*; *W* adalah berat dalam mg ketoprofen dalam *Larutan uji;* r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran selain puncak utama ketoprofen yang diperoleh dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak utama ketoprofen dari *Larutan baku*.

Cemaran organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, larutkan dalam 25 mL *etanol P*. Tambahkan 25 mL air dan beberapa tetes *merah fenol LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang telah dibakukan dengan baku primer asam benzoat. Lakukan penetapan blangko jika perlu lakukan koreksi.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 25,43 mg $C_{16}H_{14}O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAPSUL KETOPROFEN
Ketoprofen Capsules

Kapsul Ketoprofen mengandung ketoprofen, $C_{16}H_{14}O_3$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ketoprofen BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Ketoprofen BPFI (3-Asetilbenzofenon). Senyawa Sejenis C Ketoprofen BPFI{Asam 2-(3-karboksifenil) propionat}.*

Identifikasi Kocok sejumlah isi kapsul yang mengandung 500 mg ketoprofen dengan 50 mL *kloroform P* selama 5 menit, saring, uapkan hingga kering menggunakan penguap rotasi, percepat penghabluran dengan menggesek bagian dalam cawan dengan pengaduk kaca. Spektrum serapan inframerah hablur yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketoprofen BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL dapar fosfat yang dibuat dengan melarutkan 1,46 g *kalium fosfat monobasa P* dan 20,06 g *natrium fosfat dibasa P* dalam air hingga 1000 mL, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Alat tipe 2:50 rpm.

Waktu:45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{16}H_{14}O_3$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang diencerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar ketoprofen lebih kurang 0,001% dan serapan larutan baku *Ketoprofen BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 260 nm. Serapan jenis pada panjang gelombang maksimum 260 nm adalah 662.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{16}H_{14}O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan larutan yang dibuat baru dan terlindung dari cahaya.]*

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 3,5* - *asetonitril P* - air (2:43:55) yang dibuat baru.

Pelarut A Buat campuran *asetonitril P*-air (40:60).

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ketoprofen BPFI* (Asam 2-(3-karboksifenil) propionat) dalam *Pelarut A* hingga kadar 0,0002%.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Ketoprofen BPFI* (3-asetilbenzofenon) dalam *Pelarut A* hingga kadar 0,0003%.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan 100 mg ketoprofen, kocok dengan 100 mL *Pelarut A*, saring dan gunakan filtrat.

Enceran larutan uji Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji* dengan *Pelarut A* hingga 50 bagian volume, kemudian encerkan 1 bagian volume larutan ini dengan *Pelarut A* hingga 10 bagian volume.

Larutan resolusi Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji* dengan *Pelarut A* hingga 100 bagian volume, kemudian pada 1 mL larutan ini tambahkan 1 mL *Larutan baku 2*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm, kolom baja tahan karat 4,6 mm x15 cm dan berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm dan laju alir lebih kurang

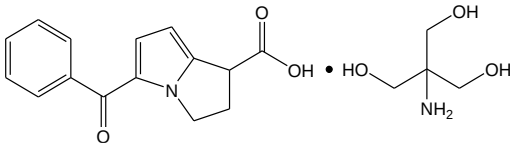
1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam luas puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara ketoprofen dan 3-asetilbenzofenon tidak kurang dari 7.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama 7 kali waktu retensi ketoprofen. Rekam kromatogram dan ukur luas puncak. Respons puncak yang sesuai dengan asam 2-(3-karboksifenil) propionat pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari puncak utama *Larutan baku 1* (0,2%), respons puncak yang sesuai dengan 3-asetilbenzofenon pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak utama dari *Larutan baku 2* (0,3%), respons puncak dari puncak sekunder pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari luas puncak utama dari *Enceran larutan uji* (0,2%). Abaikan puncak dengan luas kurang dari 0,1 kali luas puncak utama *Enceran larutan uji* (0,02%).

Penetapan kadar Timbang tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan semua isi kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg ketoprofen. Kocok dengan 300 mL *metanol P* 75% selama 10 menit, dan encerkan dengan *metanol P* 75% hingga 500 mL. Diamkan, encerkan 5,0 mL beningan dengan *metanol P* 75% hingga 100 mL. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm. Hitung jumlah dalam mg ketoprofen, $C_{16}H_{14}O_3$: serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm adalah 662.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KETOROLAK TROMETAMIN
Ketorolac Tromethamine



(±)-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirolizin-1-asam karboksilik, campur dengan 2-amino-2-(hidroksimetil) -1,3-propandiol (1:1) [74103-07-4]

$C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ BM 376,40

Ketorolak Trometamin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan metanol; sukar larut dalam etanol, etanol mutlak dan tetrahidrofuran; praktis tidak larut dalam aseton, diklorometan, toluen, etilasetat, dioksan, heksan, butilalkohol dan asetonitril.

Baku pembanding *Ketorolak Trometamin BPFI*, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketorolak Trometamin BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ketorolak Trometamin BPFI.*

C. *Uji trometamin* Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *diklorometan P-aseton P-asam asetat glasial P* (95:5:2).

Penjerap Campuran *silika gel G*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dalam campuran *diklorometan P-metanol P* (2:1) hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 40 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *ninhidrin P* 30 mg per mL dalam *etanol P* yang dibuat segar dan panaskan lempeng pada suhu 150º selama lebih kurang 2 hingga 5 menit. Bercak kuning dengan batas merah muda sampai ungu *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 5,7 dan 6,7; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301>Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,1% untuk analog 1-keto ketorolak atau analog 1-hidroksi

ketorolak; tidak lebih dari 0,5% untuk cemaran lain dan tidak lebih dari 1,0% untuk jumlah semua cemaran. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pelarut, Larutan baku, Larutan resolusi, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* selama tiga kali waktu retensi ketorolak dan ukur respons semua puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat, dengan rumus:

$$100F\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons masing-masing puncak cemaran relatif terhadap ketorolak; r_i adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran; dan r_S adalah jumlah semua respons puncak cemaran dan puncak utama ketorolak; nilai *F* untuk analog 1-keto ketorolak, analog1-hidroksi ketorolak, puncak cemaran dengan waktu retensi relatif 0,5 dan 0,66 terhadap ketorolak berturut-turut adalah 0,52; 0,67; 2,2 dan 0,91.

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

Dapar Larutkan 5,75 g *amonium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-tetrahidrofuran P* (70:30) aduk, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Buat campuran air-*tetrahidrofuran P* (70 :30).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. *[Catatan Lindungi larutan ini dari pengaruh cahaya.]*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. *[Catatan Lindungi larutan ini dari pengaruh cahaya.]*

Larutan resolusi Masukkan 100 mL air, 100 mL *diklorometan P*, 30 mg *Ketorolak Trometamin BPFI* dan 1 mL *asam hidroklorida P* ke dalam corong pisah 250 mL. Tutup, kocok dan biarkan lapisan terpisah. Pindahkan lapisan bawah diklorometan ke dalam labu kaca borosilikat bersumbat dan buang lapisan atas. Paparkan lapisan diklorometan pada sinar matahari langsung selama 10 sampai 15 menit. Pipet 1 mL ke dalam vial. Uapkan pada udara terbuka atau dengan aliran gas *nitrogen P* hingga kering. Tambahkan 1 mL *Pelarut* dan aduk hingga larut. *[Catatan Larutan ini disimpan pada lemari pendingin dan dapat digunakan selama kromatogram yang diperoleh seperti tertera pada Prosedur sesuai dengan kromatogram dari identifikasi puncak analog 1-keto ketorolak dan analog 1-hidroksi ketorolac dan pengukuran resolusi antara analog 1-keto ketorolak dan ketorolak.]*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 313 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm dan pertahankan suhu kolom pada 40º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif analog ketorolak 1-keto, analog ketorolak 1-hidroksi dan ketorolak berturut-turut adalah lebih kurang 0,63; 0,89 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara analog 1-keto ketorolak dan ketorolak tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 5500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$ dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

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

C adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI KETOROLAK TROMETAMIN
Ketorolac Tromethamine Injection

Injeksi Ketorolak Trometamin adalah larutan steril ketorolak trometamin. Mengandung ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Ketorolak Trometamin BPFI,* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada

suhu 60° selama 3 jam dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Buat campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* (1:1) dan lakukan kromatografi terhadap campuran tersebut seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Kromatogram memberikan dua puncak utama yang sesuai dengan puncak ketorolak dan baku internal.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,8 unit Endotoksin FI per mg ketorolak trometamin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas.*

pH <1071> Antara 6,9 dan 7,9.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (55:44:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Resolusi dapat ditingkatkan dengan menambah jumlah air dalam *Fase gerak*.

Pelarut Buat campuran *metanol P*-air (1:1).

Larutan baku internal Buat larutan *naproksen P* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per mL. *[Catatan Lindungi larutan ini dari pengaruh cahaya.]*

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* dan 5 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. *[Catatan Lindungi larutan dari pengaruh cahaya.]*

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 12 mg ketorolak trometamin, ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini dan 5 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu ukur 50-mL kedua, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. *[Catatan Lindungi kedua larutan ini dari pengaruh cahaya.]*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ketorolak dan naproksen, berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara ketorolak dan naproksen tidak kurang dari 5,4; efisiensi kolom dari puncak ketorolak tidak kurang dari 2700 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$, dalam tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$50\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku persediaan*; *V* adalah volume dalam mL injeksi yang digunakan untuk menyiapkan *Larutan uji*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ketorolak terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I, pada suhu ruang, terlindung cahaya.

TABLET KETOROLAK TROMETAMIN
Ketorolac Tromethamine Tablets

Tablet Ketorolak Trometamin mengandung ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ketorolak Trometamin BPFI:* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ketorolak BPFI*. *Senyawa Sejenis B Ketorolak BPFI*. *Senyawa Sejenis C Ketorolak BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Ketorolak BPFI.*

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* dan *Larutan baku* memberikan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 600 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Ketorolak Trometamin BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 322 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur keseragaman kandungan*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai untuk memperoleh kadar ketorolak trometamin setara dengan lebih kurang 0,1 mg per mL.Tambahkan sejumlah air lebih kurang 10% dari volume labu dan sonikasi hingga tablet hancur. Tambahkan sejumlah *metanol P* hingga lebih kurang 40% dari volume labu dan sonikasi lebih kurang 10 menit untuk melarutkan ketorolak trometamin. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus atau biarkan mengendap. Pipet 6 mL beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 12 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 322 nm, menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung presentase ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ketorolak trometamin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Fase gerak, Pelarut, Larutan kesesuian sistem, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Gunakan *Larutan kesesuaian sistem* seperti pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar masing-masing cemaran dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ketorolakdalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase cemaran lain dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah seluruh respons puncak pada *Larutan uji.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel. 1*

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Semyawa Sejenis A Ketorolak	0,5	0,5
Semyawa Sejenis B Ketorolak	0,8	0,5
Ketorolak	1,0	-
Semyawa Sejenis C Ketorolak	1,2	0,8
Semyawa Sejenis D Ketorolak	2,6	0,5
Cemaran lain yang tidak diketahui	-	0,5
Total cemaran	-	1,0

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P*–air– *asam asetat glasial P* (55:44:1). Saring dan awaudarakan.

Pengencer Campuran *metanol P*–air (1:1) *[Catatan Lindungi seluruh larutan volumetrik dari cahaya]*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 24 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI, Senyawa Sejenis A Ketorolak BPFI, Senyawa Sejenis B Ketorolak BPFI, Senyawa Sejenis C Ketorolak BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Ketorolak BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,25 µg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, untuk memperoleh kadar setara dengan lebih kurang 0,2 mg per mL ketorolak trometamin. Tambahkan sejumlah air lebih kurang 10%

dari volume labu dan sonikasi hingga tablet hancur. Tambahkan sejumlah *metanol P* hingga lebih kurang 40% dari volume labu dan sonikasi lebih kurang 10 menit untuk melarutkan ketorolak trometamin. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus atau biarkan mengendap.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak ketorolak dan puncaksenyawa sejenis B ketorolak, serta antara ketorolak dan senyawa sejenis C ketorolak tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis B ketorolak dan ketorolak berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf selama 3,8 kali waktu retensi keterolak, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar ketorolak dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali, terlindung cahaya dan kelembapan yang berlebihan.

KIMOTRIPSIN
Chymotrypsine

Kimotripsin [9004-07-3]

Kimotripsin adalah enzim proteolitik yang dihablurkan dari ekstrak kelenjar pankreas sapi, *Bos taurus* Linné (Familia *Bovidae*). Mengandung tidak kurang dari 1000 unit *Kimotripsin FI* per mg dihitung terhadap zat kering, potensi tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian Serbuk hablur atau serbuk amorf; putih sampai putih kekuningan; tidak berbau.

Kelarutan Jumlah setara dengan 100.000 unit *Kimotripsin FI* larut dalam 10 mL air dan dalam 10 mL larutan natrium klorida 0,9%.

Baku pembanding *Kimotripsin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan di dalam lemari pendingin. Biarkan isi mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Hablur Tripsin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, di dalam lemari pendingin. Biarkan isi mencapai suhu ruang sebelum dibuka dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp*. dan *Staphylococcus aureus.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam oven hampa udara pada suhu 60°C selama 4 jam.

Sisa pemijaran<301> tidak lebih dari 2,5%.

Tripsin Tidak lebih dari 1%.

Larutan uji Larutkan 100 mg zat uji dalam 10,0 mL air.

Dapar tris (hidroksimetil)aminometan 0,08 M, pH 8,1 Larutkan 294 mg *kalsium klorida P* dalam 40 mL *tris(hidroksimetil)aminometan 0,20 M*, atur pH 8,1 dengan *asam hidroklorida 1 N* dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Larutan substrat Timbang 98,5 mg *p-toluenasulfonil L-argininmetil ester hidroklorida P* yang sesuai untuk penetapan kadar tripsin, masukkan ke dalam labu tentukur 25 mL. Tambahkan *Dapar tris(hidroksimetil) amino metan 0,08 M pH 8,1*, goyang hingga substrat larut. Tambahkan 0,25 mL *merah metil-biru metilen LP*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur [Catatan Tetapkan kesesuaian dari substrat dengan melakukan Prosedur menggunakan sejumlah Hablur Tripsin BPFI sebagai pengganti zat uji.] Pipet 50 µL *Larutan kimotripsin* ke dalam lempeng tetes tambahkan 0,2 mL *Larutan substrat*: tidak terjadi warna ungu dalam waktu 3 menit.

Penetapan kadar

Dapar fosfat 1/15 M pH 7,0 Larutkan 4,54 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 500 mL. Larutkan 4,73 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam air hingga 500 mL. Campur 38,9 mL larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan 61,1 mL larutan *natrium fosfat dibasa P*. Jika perlu atur pH 7,0 dengan menambahkan larutan *natriumfosfat dibasa P* tetes demi tetes.

Larutan substrat Timbang saksama lebih kurang 23,7 mg *N-asetil-L-tirosina etil ester P*, yang sesuai untuk penetapan kadar kimotripsin, larutkan dalam lebih kurang 50 mL *Dapar fosfat 1/15 M pH 7,0* dengan dihangatkan. Setelah dingin encerkan dengan dapar yang sama hingga 100 mL.
[Catatan Larutan substrat dapat disimpan dalam keadaan beku dan digunakan setelah dicairkan, tetapi harus segera dibekukan setelah pembuatan.]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *asam hidroklorida 0,0012 N* hingga kadar kimotripsin antara 12 dan 16 unit Kimotripsin FI per mL. Pengenceran benar, jika selama melakukan penetapan kadar, terjadi perubahan serapan antara 0,008 dan 0,012 dalam tiap selang waktu 30 detik.

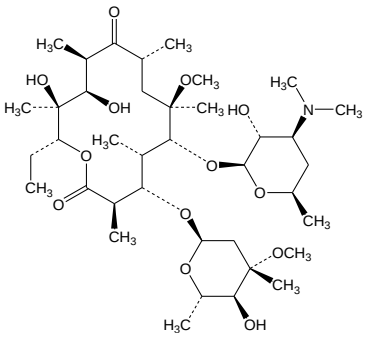
Prosedur [Catatan Lakukan penyesuaian dari substrat dan periksa parameter spektrofotometer dengan melakukan Prosedur menggunakan Kimotripsin BPFI sebagai pengganti zat uji.] Lakukan penetapan kadar menggunakan spektrofotometer yang dilengkapi dengan pengatur suhu 25° ± 0,1° di dalam ruang sel. Ukur suhu di dalam sel reaksi sebelum dan sesudah pengukuran serapan, berbeda tidak lebih dari 0,5°. Pipet 0,2 mL *asam hidroklorida 0,0012 N* dan 3,0 mL *Larutan substrat*, masukkan ke dalam sel. Masukkan sel ke dalam spektrofotometer, dan atur alat tersebut hingga serapan 0,200 pada panjang gelombang 237 nm. Pipet 0,2 *Larutan uji* ke dalam sel yang lain, tambahkan 3,0 mL *Larutan substrat*, masukkan ke dalam spektrofotometer. *[Catatan Lakukan tahapan penambahan dengan hati-hati dan waktu reaksi dimulai pada saat penambahan Larutan substrat.]* Ukur serapan dengan selang waktu 30 detik selama tidak kurang dari 5 menit. Ulangi prosedur ini dengan pengenceran yang sama sekurang-kurangnya 1 kali. Kecepatan konstan dari perubahan serapan lebih penting dari harga serapan mutlak. Jika kecepatan perubahan tidak konstan selama tidak kurang dari 3 menit, ulangi pengujian, jika perlu gunakan kadar yang lebih rendah. Kecepatan perubahan serapan dalam penetapan ulang pada pengeceran yang sama sesuai dengan penetapan ulang pada pengeceran yang sama sesuai dengan penetapan pertama. Hitung perubahan serapan rata-rata per menit, menggunakan hanya harga dalam bagian waktu 3 menit dari kurva dengan perubahan kecepatan serapan yang konstan. Buat kurva serapan terhadap waktu. Satu unit Kimotripsin FI adalah aktivitas yang menyebabkan perubahan serapan 0,0075 per menit dalam kondisi seperti tertera dalam penetapan kadar. Hitung jumlah unit *Kimotripsin FI* per mg, dengan rumus:

$$\frac{(A_2 - A_1)}{(0{,}0075\,TW)}$$

A_2 adalah serapan garis lurus pembacaan awal; A_1 adalah waktu dalam serapan garis lurus pembacaan akhir; T adalah waktu dalam menit, antara awal dan akhir pembacaan; W adalah bobot kimotripsin dalam mg per volume larutan yang digunakan untuk penetapan serapan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindari terkena panas yang berlebih.

KLARITROMISIN
Clarithromycin



6-O-Metil-6-O-metileritromisin [81103-11-9]
$C_{38}H_{69}NO_{13}$ BM 747,95

Klaritromisin mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan praktis tidak larut dalam air, larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol absolut, dalam metanol, dalam asetonitril dan dalam dapar fosfat pH 2-5.

Baku pembanding *Klaritromisin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. Bersifat higroskopik. *Klaritromisin untuk identifikasi BPFI.*

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klaritromisin BPFI.*

Rotasi jenis <1081> Antara -94º dan -102º, lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan 10 mg per mL dalam *metilen klorida P*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 8,0 dan 10,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi 2 mg per mL dalam campuran air-*metanol P* (19:1).

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj. Gunakan *Pelarut, Larutan uji, Larutan baku* dan *blangko* sebagai berikut:

Pelarut Larutan *dioksan P* 85% dalam air.

Larutan baku timbal nitrat persediaan Larutkan 159,8 mg *Timbal nitrat P* dalam 100 mL air yang telah ditambahkan 1 mL *asam nitrat P*. Encerkan dengan air hingga 1000 mL. Simpan dalam wadah yang bebas garam timbal.

Larutan baku Lakukan pengenceran terhadap *Larutan baku timbal nitrat persediaan* (mengandung 100 bpj Pb) menggunakan *Pelarut* hingga kadar 1 bpj Pb. Tambahkan 10 mL larutan ini dan 2 mL *Larutan uji* ke dalam tabung pembanding warna.

Larutan uji Masukkan 1 g zat dalam labu tentukur 20-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 12 mL larutan ini dan masukkan dalam tabung pembanding warna.

Blangko Campurkan 10 mL *Pelarut* dan 2 mL *Larutan uji* ke dalam tabung pembanding warna.

Cemaran organik Tidak lebih dari empat cemaran lebih besar dari 0,4%; tidak satupun cemaran lebih besar dari 1,0%. Total cemaran tidak lebih dari 3,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 4,76 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 4,4 dengan penambahan enceran *asam fosfat P* (1 dalam 10) atau *kalium hidroksida P* 45%. Saring larutan manggunakan penyaring C18.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi* <931> .

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI,* masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *asetonitril P* hingga 50% dari volume akhir dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL.

Larutan baku 2 Pipet sejumlah *Larutan baku 1*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 75 µg per mL.

Larutan baku 3 Pipet sejumlah *Larutan baku 2*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 7,5 µg per mL.

Larutan baku 4 Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin untuk identifikasi BPFI,* masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *asetonitril P* hingga 50% dari volume akhir dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL. Lakukan sonikasi dan saring dengan penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,1 mL per menit. Kromatograf diprogram seperti pada tabel berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	75	25
32	40	60
34	40	60
36	75	25
42	75	25

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 2*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 4*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 3,0, dihitung menggunakan rumus :

$$\left(\frac{H_P}{H_V}\right)$$

H_P adalah tinggi puncak cemaran klaritromisin D *Larutan baku 4* dihitung dari garis dasar; H_V adalah kurva terendah yang memisahkan puncak cemaran klaritromisin D dan puncak klaritromisin *Larutan baku 4*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Pengencer, Larutan baku 2, Larutan baku 3 , Larutan baku 4* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak klaritromisin dalam *Larutan baku 3*; C_S adalah kadar klaritromisin dalam mg per mL *Larutan baku 3;* C_U adalah kadar klaritromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor respons relatif
Cemaran klaritromisin I[a]	0,38	1,0
Cemaran klaritromisin A[b] (klaritromisin F)	0,42	1,0
Cemaran klaritromisin I[c]	0,63	1,0
Cemaran klaritromisin L	0,74	1,0

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor respons relatif
Cemaran klaritromisin B	0,79	1,0
Cemaran klaritromisin M	0,81	1,0
Cemaran klaritromisin C	0,89	1,0
Cemaran klaritromisin D	0,96	1,0
Klaritromisin	1,0	-
Cemaran klaritromisin N	1,15	1,0
Senyawa sejenis A[j] klaritromisin	1,27	1,0
Cemaran klaritromisin F	1,33	1,0
Cemaran klaritromisin P	1,35	1,0
Cemaran klaritromisin O	1,38	1,0
Cemaran klaritromisin K	1,59	1,0
Cemaran klaritromisin G	1,72	3,7
Cemaran klaritromisin H	1,82	6,7

[a]3-O-dekladinosil-6-O-metileritromisin A
[b]2-demetil-2-(hidroksimetil)-6-O-metileritromisin A
[c]Eritromisin A (E)-9-oksim
[j]6,11-Di-O-metileritromisin A

Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,1%.

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

Pengencer, Larutan A, Larutan B, Larutan baku 1 , Larutan baku 2 , Larutan baku3, Larutan baku 4 dan *Larutan uji* Lakukan seperti yang tertera pada *Cemaran organik.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Cematan organik.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 4*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 3,0, dihitung menggunakan rumus :

$$\left(\frac{H_P}{H_V}\right)$$

H_P adalah tinggi puncak cemaran klaritromisin D dihitung dari garis dasar *Larutan baku 4*; H_V adalah kurva terendah yang memisahkan puncak cemaran klaritromisin D dan puncak klaritromisin *Larutan baku 4*. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku 1* tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku 1,* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klaritromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku 1*; C_S adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 1*; C_U adalah kadar klaritromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLARITROMISIN UNTUK SUSPENSI ORAL
Clarithromycin for Oral Suspension

Klaritromisin untuk Suspensi Oral adalah campuran kering klaritromisin, zat pendispersi, pengencer, pengawet dan perisa. Klaritromisin untuk suspensi oral mengandung klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, 25 atau 50 mg per mL setelah dikonstitusi seperti yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klaritromisin BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. Bersifat higroskopik.

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.
Untuk serbuk dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.
Untuk serbuk dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,4; lakukan penetapan menggunakan suspensi yang dikonstitusikan seperti yang tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

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

Fase gerak Campuran *metanol P-kalium–fosfat monobasa 0,067 M* (600:400), atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, kocok dan jika perlu sonikasi, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2,1 mg per mL. Pipet sejumlah larutan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,415 mg per mL.

Larutan uji Konstitusikan suspensi oral klaritromisin seperti yang tertera pada etiket. Pindahkan sejumlah volume suspensi terkonstitusi setara dengan lebih kurang 1 sampai 2 g klaritromisin, dengan bantuan 330 mL *kalium fosfat dibasa 0,067 M* ke dalam labu tentukur 1000-mL yang telah berisi lebih kurang 50 mL *kalium fosfat dibasa 0,067 M*. Kocok secara mekanik selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sonikasi selama lebih kurang 30 menit dan biarkan dingin. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Aduk dengan pengaduk magnetik selama 60 menit. Biarkan mengendap, pipet sejumlah volume beningan setara lebih kurang 20 mg klaritromisin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi *L1* (jika perlu) dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak kurang dari 1,0 dan tidak lebih dari 1,7; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dalam suspensi oral terkonstitusi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klaritromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klaritromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KLARITROMISIN
Clarithromycin Tablets

Tablet Klaritromisin mengandung klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klaritromisin BPFI*; Simpan dalam lemari pembeku, terlindung cahaya. Bersifat higroskopik. *Klaritromisin untuk Identifikasi BPFI; Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPFI*.

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

Disolusi <1231> Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar natrium asetat 0,1 M Larutkan 13,61 g *natrium asetat trihidrat P* dalam air. Siapkan larutan lain dengan mengencerkan 5,7 mL *asam asetat glasial P* dengan air hingga 1 liter. Campurkan kedua larutan dan atur pH hingga 5,0 encerkan dengan air hingga 1000 mL. Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam asetat 0,1 M*.

Media disolusi: 900 mL *Dapar natrium asetat 0,1M.*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Dapar* hingga diperoleh kadar 625 µg per mL. Kocok dan sonikasi hingga larut sempurna.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 125 µg per mL. Saring dengan penyaring yang sesuai.

Larutan uji Gunakan alikot yang diencerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar klaritromisin lebih kurang 125 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 hingga 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klaritromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar klaritromisin dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar klaritromisin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 6,0%; lakukan pengeringan sejumlah serbuk tablet dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 110° selama 3 jam.

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

Larutan A Larutkan 4,76 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 4,4 dengan penambahan *asam fosfat P* (1 dalam 10) atau *kalium hidroksida P* 4,5%.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi* <931> .

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI,* masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *asetonitril P* hingga 50% dari volume akhir dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL.

Larutan baku 1 Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,075 mg per mL.

Larutan baku 2 Pipet sejumlah *Larutan baku 1,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,0075 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL. Lakukan sonikasi dan saring dengan penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1,1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram seperti pada tabel berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	75	25
32	40	60
34	40	60
36	75	25
42	75	25

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1,* rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 3,0 antara klaritromisin dan senyawa sejenis D klaritromisin, dihitung menggunakan rumus :

$$\left(\frac{H_P}{H_V}\right)$$

H_P adalah tinggi puncak cemaran klaritromisin D dihitung dari garis dasar; H_V adalah kurva terendah yang memisahkan puncak cemaran klaritromisin D dan puncak klaritromisin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak klaritromisin dalam *Larutan baku 2*; C_S adalah klaritromisin dalam mg per mL *Larutan baku 2;* C_U adalah kadar klaritromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Tidak lebih dari empat cemaran lebih besar dari 0,4%; tidak satupun cemaran lebih besar dari 1,0%. Total cemaran tidak lebih dari 3,5%. Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,1% dan abaikan puncak yang tereluasi sebelum Cemaran klaritromisin I dan sesudah Cemaran klaritromisin H.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor respons relatif
Cemaran klaritromisin I	0,38	1,0
Cemaran klaritromisin A(klaritromisin F)	0,42	1,0
Cemaran klaritromisin I	0,63	1,0
Cemaran klaritromisin L	0,74	1,0
Cemaran klaritromisin B	0,79	1,0
Cemaran klaritromisin M	0,81	1,0
Cemaran klaritromisin C	0,89	1,0
Cemaran klaritromisin D	0,96	1,0
Klaritromisin	1,0	-
Cemaran klaritromisin N	1,15	1,0
Senyawa sejenis A klaritromisin	1,27	1,0
Cemaran klaritromisin F	1,33	1,0
Cemaran klaritromisin P	1,35	1,0
Cemaran klaritromisin O	1,38	1,0
Cemaran klaritromisin K	1,59	1,0
Cemaran klaritromisin G	1,72	3,7
Cemaran klaritromisin H	1,82	6,7

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-kalium fosfat monobasa 0,067 M* (13:7), atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring melalui penyaring membran yang sesuai dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 625 µg per mL. Kocok dan jika perlu sonikasi untuk proses melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 125 µg per mL. Saring melalui penyaring membran yang sesuai.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Buat larutan *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 625 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan hingga kadar klaritromisin lebih kurang 125 µg per mL dan Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar senyawa sejenis A klaritromisin lebih kurang 125 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah serbuk tablet klaritromisin, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4 mg per mL. Kocok secara mekanik selama 30 menit hingga terdispersi dan biarkan partikel yang tidak larut mengendap.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 120 µg per mL. Saring larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi *L1* dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit dan pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klaritromisin dan senyawa sejenis A klaritromisinberturut-turut lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, *R*, antara klaritromisin dan senyawa sejenis A klaritromisin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,9 dan 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 hingga 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dalam serbuk tablet dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar klaritromisin dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klaritromisin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET LEPAS LAMBAT KLARITROMISIN
Clarithromycin Extended-Release Tablet

Tablet Lepas Lambat Klaritromisin mengandung klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klaritromisin BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pembeku. Bahan bersifat higroskopis. *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPFI*.

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

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat pH 6,0* yang dibuat dengan melarutkan 816,5 g *kalium fosfat monobasa P* dan 48 g *natrium hidroksida P* dalam lebih kurang 4 L air, campur dan encerkan dengan air hingga 20 L. Atur pH hingga 6,0 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 1 N*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30, 45, 60 dan 120 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh lima larutan yang diketahui kadar antara 60 hingga 600 µg per mL.

Larutan uji Saring sebagian alikot melalui penyaring polietilen dengan porositas 35 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) lima *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Buat analisis regresi linier untuk memperoleh kurva baku, dengan menggunakan respons puncak setiap *Larutan baku* terhadap masing-masing kadar. Hitung jumlah klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut dalam setiap interval waktu tertentu, dengan menggunakan respons puncak *Larutan uji* dan regresi linier *Larutan baku*.

Toleransi Persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi *Tabel 1* sebagai berikut:

Tabel 1

Level	Waktu (menit)	Jumlah terlarut (batas masing-masing) (%)	Jumlah terlarut (batas rata-rata) (%)
L_1	30	TLD 65	—
	45	55 - 85	—
	60	TKD 75	—
	120	TKD 85	—
L_2	30	TLD 75	TLD 65
	45	45 - 95	55 - 85
	60	TKD 65	TKD 75
	120	TKD 75	TKD 85
L_3	30	TLD 2 tablet melepaskan lebih dari 75% dan tidak satupun tablet melepaskan lebih dari 85%	TLD 65
	45	TLD 2 tablet melepaskan di luar rentang 45% hingga 95% dan tidak satupun tablet melepaskan di luar rentang 35% hingga 105%	55 - 85
	60	TLD 2 tablet melepaskan kurang dari 65% dan tidak satupun tablet melepaskan kurang dari 55%	TKD 75
	120	TLD 2 tablet melepaskan kurang dari 75% dan tidak satupun tablet melepaskan kurang dari 65%	TKD 85

TLD: Tidak lebih dari
TKD: Tidak kurang dari

Uji 2 Jika sediaan memenuhi uji ini maka dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 2*.

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat 0,05 M pH 6,8* mengandung *natrium lauril sulfat P* 0,5%. Awaudarakan dengan cara hampa udara atau sonikasi.

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 2, 12 dan 24 jam

Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat 0,067M pH 2,5 Larutkan 9,2 g *natrium fosfat monobasa monohidrat P* dalam lebih kurang 800 mL air. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar fosfat 0,067 M pH 2,5* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dan *Media disolusi* (1:10). Larutkan pertama kali dalam *metanol P* sejumlah 10% volume akhir kemudian encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,56 mg per mL.

Larutan uji Sentrifus alikot pada 2500 rpm selama 10 menit.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut pada setiap titik waktu (Q_T) dengan rumus:

$$Q_2 = \left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{L}\right) \times V \times 100$$

$$Q_{12} = \left[Q_2\left(\frac{V_s}{V}\right)\right] + \left[\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{L}\right)(V - V_s) \times 100\right]$$

$$Q_{24} = \left[Q_2\left(\frac{V_s}{V}\right)\right] + \left[Q_{12}\frac{V_S}{(V-2V_s)}\right] + \left[\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{L}\right)(V - 2V_s) \times 100\right]$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klaritromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi* 900 mL; V_S adalah volume alikot yang diambil pada setiap titik waktu dalam mL; dan *L* adalah kadar dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi *Tabel* 2 sebagai berikut:

Tabel 2

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
2	Tidak lebih dari 20
12	Antara 45 dan 75
24	Tidak kurang dari 80

Uji 3 Jika sediaan memenuhi uji ini maka dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 3*.

Media disolusi: 1000 mL *dapar asetat pH 4,75* dibuat dengan melarutkan 3,59 g *natrium asetat trihidrat P* dan 11,0 mL *asam asetat 2 N* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 4,75 dengan penambahan *asam asetat 2 N*.

Alat tipe 1: 10 mesh; 50 rpm.

Waktu: 1, 2, 4, 8 dan 12 jam

Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat 0,067 M Larutkan 9,12 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar fosfat 0,067 M* (65:35), atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut

Kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, kocok dan jika perlu sonikasi untuk melarutkan, hingga kadar lebih kurang 625 µg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 125 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klaritromisin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 625 µg per mL. Pipet 10 mL larutan ini dan 10 mL *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Ambil 10 mL alikot. Pipet 3 mL, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Tambahkan 10 mL *Media disolusi* pada setiap labu disolusi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klaritromisin dan senyawa sejenis A klaritromisin berturut-turut adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, *R*, antara klaritromisin dan senyawa sejenis A klaritromisin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan 0,9 - 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut pada setiap titik waktu (Q_T) dengan rumus:

$$Q_1 = \left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{L}\right) \times V \times 100$$

$$Q_2 = \left[Q_1\left(\frac{V_s}{V}\right)\right] + \left[\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{L}\right)(V - V_s) \times 100\right]$$

$$Q_4 = \left[Q_1\left(\frac{V_s}{V}\right)\right] + \left[Q_2\frac{Vs}{(V - 2V_s)}\right] + \left[\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{L}\right)(V - 2V_s) \times 100\right]$$

$$Q_8 = \left[Q_1\left(\frac{V_s}{V}\right)\right] + \left[Q_2\frac{Vs}{(V - 2V_s)}\right] + \left[Q_4\frac{Vs}{(V - 3V_s)}\right] + \left[\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{L}\right)(V - 3V_s) \times 100\right]$$

$$Q_{12} = \left[Q_1\left(\frac{V_s}{V}\right)\right] + \left[Q_2\frac{Vs}{(V - 2V_s)}\right] + \left[Q_4\frac{Vs}{(V - 3V_s)}\right] + \left[Q_8\frac{Vs}{(V - 4V_s)}\right] + \left[\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{L}\right)(V - 4V_s) \times 100\right]$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klaritromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 1000 mL; V_S adalah volume alikot yang diambil pada setiap titik waktu dalam mL; *L* adalah kadar dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi *Tabel* 3 sebagai berikut:

Tabel 3

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	Tidak lebih dari 15
2	Antara 10 dan 30
4	Antara 35 dan 55
8	Tidak kurang dari 80
12	Tidak kurang dari 90

Uji 4 Jika sediaan memenuhi uji ini maka dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 4*.

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat pH 6,0* yang dibuat dengan melarutkan 68,0 g *kalium dihidrogen fosfat P* dan 1,8 g *natrium hidroksida P* dalam 10.000 mL air, atur pH hingga 6,0 ± 0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida encer LP* atau *asam fosfat P*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 2, 4, 8 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah $C_{38}H_{69}NO_{13}$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 6,8 g *kalium dihidrogen fosfat P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 4,5 ± 0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida encer LP* atau *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (64:36), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klaritromisin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dan *Media disolusi* (4:96). Larutkan pertama kali dalam *Media disolusi* sejumlah 60% volume akhir dan sonikasi selama lebih kurang 10 menit hingga larut. Tambahkan *metanol P* sejumlah 4% volume akhir dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan mengandung klaritromisin lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji Gunakan alikot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 203 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran

partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung dalam mg klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut dalam satu mL pada setiap titik waktu dengan rumus:

$$C_S\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut pada setiap titik waktu (Q_T) dengan rumus:

$$Q_2 = \left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{L}\right) \times V \times 100$$

$$Q_4 = \left[Q_2\left(\frac{V_s}{V}\right)\right] + \left[\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{L}\right)(V - V_s) \times 100\right]$$

$$Q_8 = \left[Q_2\left(\frac{V_s}{V}\right)\right] + \left[Q_4\frac{Vs}{(V - 2V_s)}\right] + \left[\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{L}\right)(V - 2V_s) \times 100\right]$$

$$Q_{12} = \left[Q_2\left(\frac{V_s}{V}\right)\right] + \left[Q_4\frac{Vs}{(V - 2V_s)}\right] + \left[Q_8\frac{Vs}{(V - 3V_s)}\right] + \left[\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{L}\right)(V - 3V_s) \times 100\right]$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klaritromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 900 mL; V_S adalah volume alikot yang diambil pada setiap titik waktu dalam mL dan *L* adalah kadar dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Persentase jumlah klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi *Tabel* 4 sebagai berikut:

Tabel 4

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
2	Tidak lebih dari 25
4	Antara 20dan 40
8	Antara 45dan 75
12	Tidak kurang dari 80

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, *Larutan baku persediaan*, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tablet Klaritromisin*.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 2000 mg klaritromisin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan lebih kurang 350 mL *metanol P* dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sonikasi selama 30 menit. Biarkan hingga suhu ruang dan biarkan selama tidak kurang dari 16 jam. Campur dan biarkan partikel yang tidak larut mengendap. Gunakan beningan.

Larutan uji Pipet 3 mL *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring sebagian larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi *L1* dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klaritromisin dan senyawa sejenis A klaritromisin berturut-turut lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, *R*, antara klaritromisin dan senyawa sejenis A klaritromisin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,9 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 hingga 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klaritromisin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, dengan rumus :

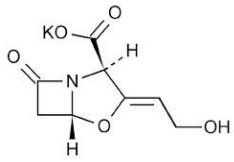
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klaritromisin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klaritromisin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan jika tidak menggunakan *Uji 1*.

KLAVULANAT KALIUM
Clavulanate Potassium



Kalium (Z)-(2R,5R)-3-(2-hidroksietilidena)-7-okso-4-oksa-1-azabisiklo [3.2.0) heptan-2-karboksilat [61177-45-5]

$C_8H_8KNO_5$ BM 237,25

Klavulanat Kalium mengandung tidak kurang dari 75,5% dan tidak lebih dari 92,0% asam klavulanat, $C_8H_9NO_5$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Klavulanat Litium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada tempat dingin. *Kalium Klavam-2-Karboksilat BPFI;* Setiap vial mengandung 3 µg kalium klavam-2-karboksilat yang terdispersi dalam poli (vinilpirolidon). Untuk penggunaan secara kuantitatif, rekonstitusi seluruh isi vial dengan sejumlah volume air yang sesuai. Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku. Larutan baku dapat disimpan dalam lemari pendingin selama 1 minggu. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*; Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

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

B. Menunjukkan reaksi *Kalium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,5 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,03 unit Endotoksin FI per mg, jika pada etiket tertera bahwa klavulanat kalium steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan steril.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Jika pada etiket tertera bahwa klavulanat kalium steril, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas*.

Kalium klavam-2-karboksilat Tidak lebih dari 0,01%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium fosfat monobasa 0,1 M*, atur pH hingga 4,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Klavam-2-karboksilat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4 mm x 30 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm sampai 10 µm. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis, faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku*dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif asam klavam-2-karboksilat dan asam klavulanat berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung persentase kalium klavam-2-karboksilat dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 \left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times 100$$

C_S adalah kadar *Kalium Klavam-2-karboksilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam klavam-2-karboksilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Amin alifatik Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Pipet 50 µL 3-metil-2-pentanonke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing lebih kurang 80 mg senyawa amin berikut: 1,1-dimetiletilamin, dietilamin, tetrametiletilendiamin, 1,1,3,3-tetrametilbutilamin dan N,N'-diisopropiletilendiamin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan

dan encerkan dengan asam hidroklorida 2 N sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam tabung sentrifuga. Tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*; 10,0 mL natrium hidroksida 2 N; 5,0 mL *isopropil alkohol P* dan 5 g *natrium klorida P*. Kocok selama 1 menit dan sentrifus sampai terbentuk lapisan terpisah. Gunakan lapisan atas.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat,masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*; 5,0 mL larutan natrium hidroksida 2 N; 5,0 mL *isopropil alkohol P* dan 5 g *natrium klorida P*. Kocok selama 1 menit dan sentrifus sampai terbentuk lapisan terpisah. Gunakan lapisan atas.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler dari leburan silika 0,53 mm x 50 m, berisi bahan pengisi *G41* dengan tebal lapisan 5 µm. Atur suhu kolom, injektor dan detektor seperti pada tabel berikut:

	Waktu (menit)	Suhu (° C)	Eluasi
Kolom	0-7	35	Isotermal
	7-10,8	35-150	Gradien linier
	10,8-25,8	150	Isotermal
Injektor		200	
Detektor		250	

Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 8 mL per menit. "*Split ratio"* 1 : 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 1,1-dimetiletilamin, dietilamin, isopropil alkohol, tetrametiletilendiamin, 1,1,3,3-tetrametilbutilamin, N,N'-diisopropil-etilendiamin, bis(2-metilamino)etil eter berturut-turut lebih kurang 0,55; 0,76; 1,0; 1,07; 1,13; 1,33; dan 1,57.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dengan rumus:

$$0{,}2\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak analit dari *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran selain dari senyawa yang diperoleh dari *Larutan baku* menggunakan rumus yang sama, kecuali untuk r_S menggunakan respons puncak yang sesuai dengan puncak 1,1-dimetiletilamin.

Asam 2-etilheksanoat Tidak lebih dari 0,8%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah asam 3-sikloheksil propionat, larutkan dalam *sikloheksan P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 75 mg asam 2-etilheksanoat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam tabung sentrifuga dan tambahkan 4,0 mL *asam hidroklorida 4 N*. Kocok selama 1 menit dan diamkan hingga terbentuk dua lapisan terpisah. Jika perlu sentrifus. Pisahkan lapisan bawah, dan simpan lapisan atas. Ambil lapisan bawah, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 1,0 mL *Larutan baku internal*, kocok selama 1 menit. Diamkan hingga lapisan memisah, jika perlu lakukan sentrifus. Ambil lapisan atas, gabungkan dengan lapisan atas yang diperoleh sebelumnya.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 4,0 mL *asam hidroklorida 4 N* dan kocok dua kali, tiap kali dengan 1,0 mL *Larutan baku internal*. Diamkan sampai lapisan memisah, jika perlu sentrifus. Gunakan gabungan lapisan atas.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler dari leburan silika 0,53 mm x 25 m, berisi bahan pengisi *G35* dengan tebal lapisan 1 µm. Atur suhu kolom, injektor dan detektor seperti pada tabel berikut:

	Waktu (menit)	Suhu (°C)	Kecepatan (°C/menit)	Eluasi
Kolom	0-2	40	-	isotermal
	2-7,3	40-200	30	gradien linier
	7,3-10,3	200	-	isotermal
Injektor		200		
Detektor		300		

Gunakan *hidrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 100 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam 2-etilheksanoat dan puncak asam 3-sikloheksilpropionat tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase asam 2-etilheksanoat dengan rumus:

$$2\left(\frac{W_S}{W_U}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

W_S adalah bobot dalam mg, asam 2-etilheksanoat yang terdapat dalam *Larutan baku*; W_U adalah bobot dalam mg, zat yang digunakan dalam *Larutan uji*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam 2-etilheksanoat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Total cemaran tidak lebih dari 2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *natrium fosfat monobasa 0,05 M*, atur pH hingga 4,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Larutan B Buat campuran *Larutan A- metanol P* (50:50).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klavulanat Litium BPFI*, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Klavulanat Litium BPFI* dan amoksisilin, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm.Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 40°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-4	100	0	isokratik
4-15	100-50	0-50	gradien linier
15-18	50	50	isokratik
18-24	50-100	50-0	isokratik
24-39	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam klavulanat dan puncak amoksisilin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 2,5; faktor ikutan asam klavulanat tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom ditentukan dari puncak asam klavulanat, tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; dan resolusi, *R*, antara asam klavulanat dan amoksisilin, tidak kurang dari 13. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$10C\left(\frac{237,3}{205,1}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

C adalah kadar *Klavulanat Litium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *237,3* dan *205,1* berturut-turut adalah bobot molekul klavulanat kalium dan klavulanat litium; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak asam klavulanat dari *Larutan baku*.

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

Larutan dapar natrium fosfat pH 4,4 Larutkan 7,8 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 mL air, atur pH hingga 4,4 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 10 N*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar natrium fosfat pH 4,4-metanol P* (95:5), saring melalui penyaring membran porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klavulanat Litium BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah amoksisilin dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg amoksisilin dan 0,25 mg klavulanat litium per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm hingga 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dihitung dari puncak analit tidak kurang dari 550 lempeng teoritis, faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam klavulanat dan amoksisilin masing-masing adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak amoksisilin dan asam klavulanat, tidak kurang dari 3,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, asam klavulanat, $C_8H_8NO_5$, dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

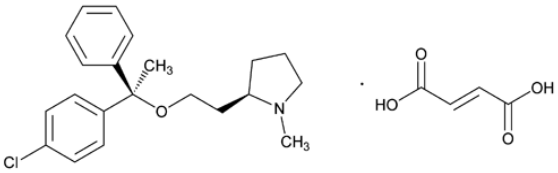
$$200C\left(\frac{P}{W}\right)\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

C adalah *Klavulanat Litium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi asam klavulanat dalam µg per mg *Klavulanat Litium BPFI*; *W* adalah jumlah dalam mg klavulanat kalium dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

KLEMASTIN FUMARAT
Clemastine Fumarate



(+)-(2R)-2-[2-[[[(R)-p-Kloro-α-metil-α-fenilbenzil]-oksi]etil]-1-metilpirolidina fumarat (1:1) [14976-57-9]
$C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$ BM 459,96

Klemastin Fumarat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih; tidak berbau. Larutan bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air, dalam kloroform; sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Klemastin Fumarat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *4-Klorobenzofenon BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klemastin Fumarat BPFI*.

B. Waktu retensi puncak fumarat dan klemastin pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 3,2 dan 4,2; lakukan penetapan menggunakan suspensi 100 mg per mL.

Rotasi jenis <1081> Antara +15,0º dan +18,0º, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung10mg per mL, pada suhu 20º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu105º sampai bobot tetap.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

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

Dapar Larutkan 4,1 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Campuran *metanol P-asetonitril P-Dapar* (35:35:30).

Larutan B Campuran *metanol P-asetonitril P-Dapar* (40:37,5:22,5).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama sejumlah *Klemastin Fumarat BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi hingga larut sempurna.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama sejumlah *4-Klorobenzofenon BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi hingga larut sempurna.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan 1* encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar klemastin fumarat lebih kurang 0,14 µg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan 1* dan *Larutan baku persediaan 2*, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar klemastin fumarat dan 4-klorobenzofenon masing-masing lebih kurang 0,28 dan 0,36 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dan encerkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,28 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 1,8 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
3	100	0
3,1	0	100
18	0	100
18,1	100	0
25	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas* dan *Larutan baku*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: *resolusi, R,* antara klemastin dan 4-klorobenzofenon tidak kurang dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %; perbandingan "*signal to noise"* klemastin dari *Larutan baku* tidak kurang dari 50.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase 4-klorobenzofenon dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak 4-klorobenzofenon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *4-Klorobenzofenon BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar klemastin fumarat dalam µg per mL *Larutan uji.* Hitung persentase cemaran lainnya dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak klemastin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klemastin fumarat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klemastin fumarat dalam mg per mL *Larutan uji.*

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Asam fumarat	0,5	-
Klemastin	1,0	-
4-klorobenzofenon	1,7	0,15
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	1,0

Abaikan puncak dengan area kurang dari 0,05%

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

Dapar Larutkan 4,1 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P- asetonitril P-Dapar* (35:35:30). Saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klemastin Fumarat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,28 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,28 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 1,8 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* selama tiga menit, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,8; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.Hitung persentase klemastin fumarat, $C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klemastin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Kemastin Fumarat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar klemastin fumarat dalam mg per mL *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu tidak lebih dari 25°.

TABLET KLEMASTIN FUMARAT
Clemastine Fumarate Tablets

Tablet Klemastin Fumarat mengandung Klemastin Fumarat, $C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klemastin Fumarat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.
4-Klorobenzofenon BPFI.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Penjerap* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dalam *Klemastin Fumarat*.

Pelarut Campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Klemastin Fumarat BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 2,5 mg per mL.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2,5 mg klemastin fumarat ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca. Tambahkan 10 mL *Pelarut*, kocok selama 20 menit. Saring, cuci residu dua kali masing-masing dengan 5 mL *Pelarut*. Campur filtrat dan larutan pencuci, uapkan dalam hampa udara sampai kering. Larutkan residu dalam 1 mL *Pelarut*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dalam *Klemastin Fumarat*. Totolkan masing-

masing 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku*; harga R_F bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL *Dapar sitrat pH 4,0* yang dibuat dengan melarutkan 20,0 g *asam sitrat monohidrat P* dalam lebih kurang 1000 mL air, tambahkan 22,0 mL larutan *natrium hidroksida P* (3 dalam 10) dan 8,8 mL *asam hidroklorida P*, campur dan encerkan dengan air hingga 2000 mL. Jika perlu atur pH hingga 4,0 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Sentrifus 60 mL alikot selama 20 menit pada 4000 rpm, pindahkan 50,0 mL beningan ke dalam corong pisah 125 mL. Pada corong pisah 125 mL kedua, masukkan 50,0 mL larutan baku yang dibuat dengan melarutkan sejumlah *Klemastin Fumarat BPFI* dan diencerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sebanding dengan alikot. Buat larutan blangko dalam corong pisah 125 mL ketiga, berisi 50,0 mL *Media disolusi* sebagai blangko. Pada masing-masing corong pisah tambahkan 10 mL larutan *jingga metil P* (2 dalam 10.000), campur, tambahkan 20,0 mL *kloroform P*. Kocok secara mekanik dan simultan selama 10 menit. Pisahkan lapisan kloroform dan sentrifus selama 10 menit pada 4000 rpm. Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan larutan uji dan larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 420 nm, terhadap blangko.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan pewarna Larutkan 100 mg *ungu bromo kresol P* dalam 1000 mL *asam asetat 0,33 N*.

Asetat metanol Encerkan 100 mL *metanol P* dengan *asam asetat 0,33 N* hingga 1000 mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 27 mg *Klemastin Fumarat BPFI*. Masukan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 10 mL *metanol P* dan encerkan dengan *asam asetat 0,33 N* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Asetat metanol* sampai tanda.

Larutan uji Campur serbuk halus dari 1 tablet dengan sejumlah volume *Asetat metanol* hingga kadar klemastin fumarat lebih kurang 27 µg per mL. Kocok selama 30 menit, saring, buang beberapa mL filtrat pertama.

Prosedur Masukkan masing-masing 15,0 mL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Asetat metanol* sebagai blangko secara terpisah ke dalam tiga corong pisah 125 mL. Pada masing-masing corong pisah, tambahkan 25 mL *Larutan pewarna* dan 50,0 mL *kloroform P*, kocok secara mekanik selama 15 menit. Biarkan lapisan memisah dan saring lapisan kloroform. Ukur serapan larutan kloroform dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 406 nm, menggunakan larutan blangko. Hitung jumlah dalam mg klemastin fumarat, $C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$ dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah mg klemastin fumarat dalam tablet seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Klemastin Fumarat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar klemastin fumarat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan pengenceran yang dilakukan; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

Larutan A Timbang lebih kurang 9,47 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan B Timbang lebih kurang 9,08 g *kalium fosfat monobasa P*, masukan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar fosfat pH 7 Buat campuran 612 mL *Larutan A* dan 388 mL *Larutan B.*

Dapar fosfat encer Campur 1 bagian volume *Dapar fosfat pH 7* dan 3 bagian volume air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-*Dapar fosfat encer* (83:17), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klemastin Fumarat BPFI*, larutkan dalam campuran *metanol P*-air (1:1) hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 14 mg klemastin fumarat, masukan ke dalam labu Erlenmeyer 200 mL, tambahkan 100,0 mL campuran *metanol P*-air (1:1), kocok selama 30 menit, sentrifus dan saring beningan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm, berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 4 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* sebanyak 5 kali penyuntikan, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klemastin fumarat,

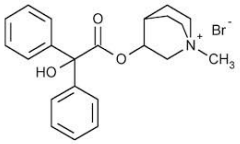
$C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klemastin Fumarat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KLIDINIUM BROMIDA
Clidinium Bromide



(±)-3-Hidroksi-1-metilkuinuklidinium bromida bensilat [3485-62-9]
$C_{22}H_{26}BrNO_3$ BM 432,35

Klidinium Bromida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{22}H_{26}BrNO_3$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hamper putih; praktis tidak berbau. Optik tidak aktif. Melebur pada suhu 242º.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Klidinium Bromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Klidinium Bromida BPFI*; (3-hidroksi-1-metilkuinuklidinium bromida), $C_8H_{16}BrNO$, lakukan pengeringkan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *3-Kuinuklidinil Bensilat BPFI*, $C_{21}H_{23}NO_3$. Lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klidinium Bromida BPFI.*

B. Larutkan lebih kurang 250 mg zat dalam 5 mL air dalam tabung reaksi, dinginkan dalam tangas es, tambahkan 5 mL *trinitrofenol LP* dan gores permukaan dalam tabung dengan batang pengaduk untuk pembentukan hablur. Kumpulkan endapan dalam kertas saring, cuci dengan air dingin dan keringkan pada suhu 105º selama 1 jam: pikrat yang diperoleh melebur pada suhu antara 184º dan189º, ketika diuji dengan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan jarak lebur atau suhu lebur* <1021>. *[Perhatian Pikrat dapat meledak].*

C. Ke dalam larutan 100 mg zat dalam 2 mL air, tambahkan beberapa tetes *asam nitrat 2 N* dan 1 mL *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih kekuningan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 25 mL air.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *aseton P-metanol P*-air-*asam hidroklorida P* (70:20:5:5).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Larutkan 100 mg *Klidinium Bromida BPFI* dalam 1,0 mL *asam hidroklorida metanol 0,1 N*.

Larutan baku 1 Larutkan 3,0 mg *3-kuinuklidinil bensilat BPFI* dalam 100 mL *asam hidroklorida metanol 0,1 N* dan campur.

Larutan baku 2 Larutkan 100 mg *Klidinium Bromida BPFI* dalam 1,0 mL *asam hidroklorida metanol P* dan tambahkan 20 µL larutan 25,0 mg S*enyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPFI* dalam 1,0 *mL asam hidroklorida metanol 0,1 N*.

Larutan uji Larutkan 100 mg zat dalam 1,0 mL *asam hidroklorida metanol 0,1 N*.

Penampak bercak Larutkan 850 mg *bismut subnitrat P* dalam campuran 10 mL *asam asetat glasial P* dan 40 mL air. Dalam wadah yang terpisah, larutkan 20 g *kalium iodida P* dalam 50 mL air. Campur ke dua larutan dan encerkan dengan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 10) hingga 500 mL. Tambahkan 7,5 ± 2,5 g *iodum P* dan campur sampai larut.

Prosedur prapengembangan lempeng Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat sampai lebih kurang 15 cm. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 105º selama 15 menit dan dinginkan.

Prosedur 1 (batas senyawa 3-kuinuklidinil bensilat) Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan baku*, *Larutan baku1* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak jenuh *Fase gerak* yang dibuat segar, biarkan *Fase gerak* merambat sampai lebih kurang 10 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat,

keringkan pada suhu 105º selama 10 menit, dinginkan dan semprot dengan *kalium iodoplatinat LP*; Harga R_F bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, dan tidak ada bercak *Larutan uji* yang sesuai dengan harga R_F bercak 3-kuinuklidinil bensilat (lebih kurang 0,8).

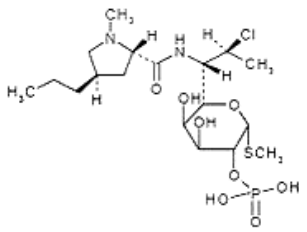
Prosedur 2 (batas senyawa sejenis A klidinium bromida) Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang telah dilakukan prapengembangan. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak jenuh *Fase gerak* yang dibuat segar, biarkan *Fase gerak* merambat sampai lebih kurang15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada 105º selama 10 menit, dinginkan dan semprot dengan *Penampak bercak*. Bercak dari *Larutan uji* pada harga R_F lebih kurang 0,4 tidak lebih besar dan intensif dibandingkan bercak lain dari *Larutan baku 2*; *senyawa sejenis A klidinium bromida* tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,2 g zat, larutkan dalam 80 mL *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan. Dinginkan, tambahkan 15 mL *raksa(II) asetat LP* dan titrasi dengan *asam perklorat dioksan 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko, jika perlu lakukan koreksi.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N setara dengan 43,24 mg $C_{22}H_{26}BrNO_3$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

KLINDAMISIN FOSFAT
Clindamycin Phosphate



Metil 7-kloro-6,7,8-trideoksi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirolidina karboksamido)-1-tio-L-treo-α-D-galakto-okto-piranosida 2-(dihidrogen fosfat) [24729-96-2]

$C_{18}H_{34}C1N_2O_8PS$ BM 504,96

Klindamisin Fosfat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 758 µg klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih; higroskopis; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol mutlak; sangat sukar larut dalam aseton; praktis tidak larut dalam klorofom, dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Klindamisin Fosfat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang tidak dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klindamisin Fosfat BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 6,0%.

Syarat lain Jika pada etiket tertera Klindamisin sulfat steril, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Klindamisin untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera klindamisin sulfat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Klindamisin untuk Injeksi*.

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

Dapar Encerkan 14 mL *asam fosfat P* dengan air kualitas untuk KCKT hingga 4000 mL. Tambahkan 10 mL *amonium hidroksida P* dan atur pH hingga 3,90 ± 0,05 dengan penambahan *amonium hidroksida LP*.

Larutan organik Campur *asetonitril P* dan *metanol P* (900:100).

Pengencer Campur *Dapar* dan *Larutan organik* (80:20), awaudarakan.

Larutan A Campur *Dapar* dan *Larutan organik* (920:80), awaudarakan.

Larutan B Campur *Dapar* dan *Larutan organik* (520:480), awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 22 mg *Klindamisin Fosfat BPFI*, tambahkan 10 mL

Pengencer, kocok sesaat dan sonikasi selama 5 menit. Dinginkan sampai suhu ruang.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 22 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10 mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, kocok sesaat dan sonikasi selama 5 menit. Dinginkan sampai suhu ruang.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	95,0	5,0	kesetimbangan
0 – 40	95,0 → 5,0	5,0→ 95,0	gradien linier
40 – 41	5,0 → 95,0	95,0 → 5,0	gradien linier
41 – 46	95,0	5,0	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak senyawa sejenis terdekat tidak kurang dari 1,0 dengan penetapan sebagai berikut. Buat garis yang tegak lurus terhadap garis dasar pada lembah yang memisahkan dua puncak. Ketinggian lembah dari garis dasar tidak lebih dari 40% dari ketinggian puncak senyawa sejenis. Hitung resolusi, *R*, menggunakan lebar puncak pada setengah tinggi puncak. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg per mg klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_u dan r_s adalah respon puncak dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_s adalah kadar *Klindamisin Fosfat BPFI* pada *Larutan baku* dalam mg per mL; *Cu* adalah kadar *Klindamisin Fosfat BPFI* dalam *Larutan uji* dalam mg per mL berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi klindamisin dalam µg/mg *Klindamisin Fosfat BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

GEL KLINDAMISIN FOSFAT
Clindamycin Phosphate Gel

Gel Klindamisin Fosfat mengandung klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku Pembanding *Klindamisin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Klindamisin Fosfat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

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

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Timbang lebih kurang 10,54 g *kalium fosfat monobasa P* dan larutkan dalam 775 mL air. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Tambahkan 225 mL *asetonitril P*, homogenkan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Hidroklorida BPFI* dan *Klindamisin Fosfat BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Fosfat BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Timbang gel, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga terbentuk larutan yang setara dengan klindamisin fosfat 0,2 mg per mL. Kocok mekanik selama 30 menit. Sentrifus larutan, dan jika perlu, saring sejumlah beningan. Gunakan filtrat yang jernih.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk klindamisin fosfat dan klindamisin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,5; resolusi, *R*, antara puncak klindamisin fosfat dan klindamisin tidak kurang dari 6,0 dan efisiensi kolom tidak kurang dari 1700 lempeng teoritis jika dihitung dengan rumus:

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

t_r adalah waktu retensi zat dan $W_{h/2}$ adalah lebar puncak pada setengah tinggi. Faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak. Hitung persentase klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam gel dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Klindamisin Fosfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klindamisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi klindamisin dalam *Klindamisin Fosfat BPFI* dalam µg per mg dan *F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI KLINDAMISIN
Clindamycin Injection

Injeksi Klindamisin mengandung klindamisin fosfat dalam *Air untuk Injeksi* setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Zat ini dapat dibekukan.

Baku pembanding *Klindamisin Fosfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin dan kering. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Benzil Alkohol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam gas inert (nitrogen atau argon) pada suhu antara 2° dan 8°, dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,58 unit Endotoksin FI per mg klindamisin.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

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

Fase gerak Larutkan 10,54 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 775 mL air, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Tambahkan 225 mL *asetonitril P*, campur dan saring. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *kromatografi* <931>. *[Catatan Atur kadar asetonitril P dalam Fase gerak tidak kurang dari 22% dan tidak lebih dari 25% untuk mempertahankan tahapan eluasi yang tepat].*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Fosfat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan 300 mg klindamisin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 7 mL larutan ini, ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang sejumlah *Benzil Alkohol BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Tambahkan lebih kurang 25 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi lebih kurang 25 mg *Klindamisin Fosfat BPFI*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7.* Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak klindamisin fosfat dan benzil alkohol tidak kurang dari 2,0. Waktu retensi relatif klindamisin fosfat dan benzil alkohol berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{10}{7}\right)\left(\frac{CP}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klindamisin Fosfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; P* adalah potensi $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam µg per mL *Klindamisin Fosfat BPFI*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klindamisin fosfat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau dalam wadah plastik yang sesuai.

Penandaan Memenuhi syarat *Penandaan* seperti yang tertera pada *Injeksi.* Bila disimpam dalam kondisi beku, pada etiket tertera bahwa sediaan harus dicairkan terlebih dahulu segera sebelum digunakan; kondisi penyimpanan yang sesuai dari larutan yang telah dicairkan dan petunjuk bahwa larutan tidak boleh dibekukan kembali.

LARUTAN TOPIKAL KLINDAMISIN FOSFAT
Clindamycin Phosphate Topical Solution

Larutan Topikal Klindamisin Fosfat mengandung klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klindamisin Fosfat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang 10,54 g *kalium fosfat monobasa P* dan larutkan dalam 775 mL air. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Tambahkan 225 mL *asetonitril P*, homogenkan dan saring. Pastikan bahwa kadar *asetonitril P* dalam *Fase gerak* tidak kurang dari 22% dan tidak lebih dari 25% untuk menjaga urutan eluasi yang benar.

Larutan kesesuaian sistem persediaan 1 Timbang saksama sejumlah 4ˈhidroksiasetofenon, larutkan, dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 4 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan 2 Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem persediaan 1*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Fosfat BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Campur 1 bagian *Larutan kesesuaian sistem persediaan 2* dengan 3 bagian *Larutan baku*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan topikal, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar setara dengan 0,2 mg per mL klindamisin.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk klindamisin fosfat dan 4'hidroksiasetofenon berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara puncak klindamisin fosfat dan 4ˈhidroksiasetofenon tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam sejumlah larutan topikal, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Klindamisin Fosfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klindamisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi klindamisin dalam *Klindamisin Fosfat BPFI* dalam µg per mg dan *F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI TOPIKAL KLINDAMISIN FOSFAT
Clindamycin Phosphate Topical Suspension

Suspensi Topikal Klindamisin Fosfat mengandung klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klindamisin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Klindamisin Fosfat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah

tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang 10,54 g *kalium fosfat monobasa P* dan larutkan dalam 775 mL air. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Tambahkan 225 mL *asetonitril P*, campur dan saring.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Fosfat BPFI* dan *Klindamisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Fosfat BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Masukkan sejumlah volume suspensi menggunakan jarum dan siring hipodermik ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan ini setara dengan 0,2 mg per mL klindamisin.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk klindamisin fosfat dan klindamisin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,5; resolusi, *R*, antara puncak klindamisin fosfat dan klindamisin tidak kurang dari 6,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1700 lempeng teoritis (dihitung dari lebar puncak pada setengah tinggi) dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam volume suspensi, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Klindamisin Fosfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klindamisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi klindamisin dalam *Klindamisin Fosfat BPFI* dalam µg per mg; dan *F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLINDAMISIN UNTUK INJEKSI
Clindamycin for Injection

Klindamisin untuk Injeksi mengandung sejumlah klindamisin fosfat, mempunyai potensi setara tidak kurang dari 758 µg klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, per mg dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Klindamisin Fosfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. Simpan di tempat sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

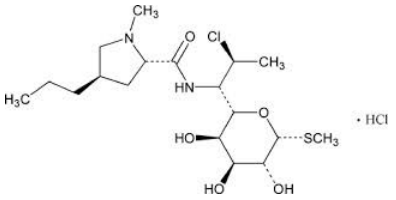
Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,58 unit Endotoksin FI per mg klindamisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji. Menggunakan 6 g zat uji yang dilarutkan secara aseptik dalam 200 mL *Cairan A.*

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Identifikasi, pH, Air, Sifat hablur* dan *Penetapan kadar* seperti tertera pada *Klindamisin Fosfat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi.*

KLINDAMISIN HIDROKLORIDA
Clindamycin Hydrochloride



Metil 7-kloro-6,7,8-trideoksi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirolidinakarboksamido)-1-tio-L-treo-α-D-galakto-oktopiranosida monohidroklorida [21462-39-5]

$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S.HCl$ BM 461,44
$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S.HCl.H_2O$ [58207-19-5] BM 479,47

Klindamisin Hidroklorida adalah garam klindamisin hidroklorida hidrat yang dihasilkan dengan cara klorinasi dari linkomisin, dengan potensi setara tidak kurang dari 800 µg per mg klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; tidak berbau atau bau lemah seperti merkaptan. Stabil di udara dan cahaya. Larutan bersifat asam dan memutar bidang polarisasi ke kanan.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam dimetilformamida dan dalam metanol; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam aseton.

Baku pembanding *Klindamisin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk monohidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Linkomisin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Bentuk monohidrat, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A**.** Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klindamisin Hidroklorida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 100 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,0%.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Linkomisin Hidroklorida BPFI* dan *Klindamisin Hidroklorida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg per mL dan 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar linkomisin hidroklorida dan klindamisin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 50 µg per mL dan 100 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif lihat pada *Tabel*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama tidak kurang dari enam kali waktu retensi puncak klindamisin dan ukur respons puncak. Hitung persentase linkomisin dalam klindamisin hidroklorida dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak linkomisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Linkomisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klindamisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji*; *P* adalah potensi dalam µg per mg dalam *Linkomisin Hidroklorida BPFI* dan *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg. Hitung persentase semua senyawa sejenis lain dalam klindamisin hidroklorida dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis selain linkomisin dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak klindamisin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Klindamisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar klindamisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji; P* adalah potensi dalam µg per mg dalam *Klindamisin Hidroklorida BPFI* dan *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Linkomisin [a]	0,4	–
Klindamisin B	0,65	2,0
7-Epiklindamisin	0,8	4,0
Klindamisin	1,0	–
Cemaran lain	–	1,0
Total cemaran [b]	–	6,0

[a]Linkomisin dibatasi dalam total cemaran, tidak ada batasan tersendiri untuk senyawa ini.
[b]Total cemaran termasuk linkomisin

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar 6,8 g per L, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *kalium hidroksida 8 N*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetronitril P* (11:9). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Hidroklorida BPFI*, larutkan, dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak klindamisin B dengan puncak 7-epiklindamisin tidak kurang dari 2,4; resolusi, *R*, antara puncak 7-epiklindamisin dengan puncak klindamisin tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan puncak klindamisin tidak lebih dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak klindamisin tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan Klindamisin Hidroklorida BPFI mengandung klindamsin B dan 7-epiklindamisin sebagai komponen minor.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua kali waktu retensi puncak klindamisin, ukur respons puncak. Hitung potensi dalam µg per mg klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, klindamisin hidroklorida dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P$$

r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak klindamisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klindamisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klindamisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan *P* adalah potensi klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam µg per mg *Klindamisin Hidroklorida BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL KLINDAMISIN HIDROKLORIDA
Clindamycin Hydrochloride Capsules

Kapsul Klindamisin Hidroklorida mengandung klindamisin hidroklorida, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klindamisin hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk monohidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat pH 6,8.*

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S.HCl$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 16 g asam *dl-10-kamfersulfonat P*, 8 g *amonium asetat P*, dan 8 mL *asam asetat glasial P* dalam 1600 mL air. Tambahkan 2400 mL *metanol P* dan atur pH hingga 6,0 ± 0,05 dengan penambahan *asam hidroklorida P* atau *natrium hidroksida 5 N*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Hidroklorida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati kadar *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 7,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Masukkan 2 g *asam dl-10-kamfersulfonat P*, 1 g *amonium asetat P*, dan 1 mL *asam asetat glasial P* ke dalam labu tentukur 500-mL yang berisi 200 mL air, campur sampai larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Jika perlu, atur pH hingga 6,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam hidroklorida P* atau larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Masukkan 0,5 mL feniletil alkohol ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Hidroklorida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga diperoleh kadar 18 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul, dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume *Larutan baku internal*, kocok selama lebih kurang 30 menit. Encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga diperoleh kadar 15 mg per mL klindamisin. Bila perlu sentrifus atau saring hingga diperoleh larutan jernih.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom baja tahan karat 4 mm x 30 cm dan bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif baku internal dan klindamisin berturut-turut adalah 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

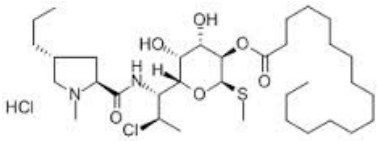
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klindamisin terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klindamisin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klindamisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi klindamisin dalam µg per mg *Klindamisin Hidroklorida BPFI*; *F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLINDAMISIN PALMITAT HIDROKLORIDA
Clindamycin Palmitate Hydrochloride



Metil 7-kloro-6,7,8-trideoksi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirolidinakarboksamido)-1-tio-L-treo-α-D-galakto-oktopiranosida 2-palmitat monohidroklorida [25507-04-4]

$C_{34}H_{63}ClN_2O_6S.HCl$ BM 699,86

Klindamisin Palmitat Hidroklorida mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 540 µg klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, per mg.

Pemerian Serbuk amorf putih atau hampir putih; bau khas.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam etilasetat dan dalam dimetilformamida; mudah larut dalam air, dalam benzen, dalam eter, dalam kloroform dan dalam etanol.

Baku pembanding *Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

pH <1071> Antara 2,8 dan 3,8; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar 10 mg zat per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih 3,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 2 g *natrium dokusat P* dan 1,54 g *amonium asetat P* dalam campuran 2 mL *asam asetat glasial P* dan 75 mL air. Encerkan dengan *metanol P* hingga 1000 mL, saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,14 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar klindamisin palmitat hidroklorida 0,14 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraksi dan kolom 3,9 mm x 30 cm dan bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung potensi klindamisin palmitat hidroklorida, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam µg per mg yang digunakan dengan rumus:

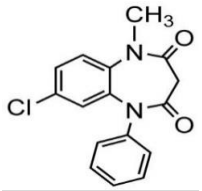
$$\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times P$$

P

C_S adalah kadar *Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klindamisin palmitat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Klindamisin Palmitat Hidroklorida BPFI* dalam µg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLOBAZAM
Clobazam



7-Kloro-1-metil-5-fenil-1,5-dihidro-3H-1,5-benzodiadepin-2,4-dion [22316-47-8]
$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$ BM 300,7

Klobazam mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam metilen klorida; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Klobazam BPFI. Senyawa Sejenis A Klobazam BPFI. Klordiazepoksida BPFI. Klonazepam BPFI*

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klobazam BPFI.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º, menggunakan 1,000 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan menggunakan residu dari *Susut Pengeringan*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (40:60).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga 50,0 mL.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa Sejenis A Klobazam BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga 50,0 mL. Pipet 1 mL larutan ini, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 100,0 mL.

Larutan baku B Timbang saksama masing-masing 5 mg *Klordiazepoksida BPFI* dan 5 mg *Klonazepam BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan 50,0 mL *Fase gerak.* Pipet 1 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku C Pipet 1 mL *Larutan uji,* masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak klordiazepoksida dan klonazepam tidak kurang dari 1,3. Waktu retensi klobazam lebih kurang 15 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku A* dan *Larutan baku C* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 5

kali waktu retensi klobazam dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase cemaran dalam zat. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Cemaran A	-	0,5
Cemaran lain tidak spesifik	0,4	0,2
Total cemaran	-	1,0

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan, dan encerkan dengan *etanol P* hingga 100,0 mL. Pipet 2 mL larutan ini, encerkan dengan *etanol P* hingga 250,0 mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klobazam BPFI,* larutkan dalam etanol hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* larutan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 232 nm. Hitung persentase klobazam, $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$, dalam zat menggunakan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klobazam BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar klobazam dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang .

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KLOBAZAM
Clobazam Tablets

Tablet Klobazam mengandung klobazam, $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klobazam BPFI. Senyawa Sejenis A Klobazam BPFI.*

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg klobazam, larutkan dengan 10 mL *diklorometan P,* saring, dan uapkan sampai kering. Larutkan residu dengan sedikit *metanol P,* uapkan hingga kering dan keringkan residu pada suhu 105º selama 10 menit: Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klobazam BPFI*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,1 N,* pada suhu 37º.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah klobazam yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik*.

Larutan uji Setelah 45 menit, saring sejumlah alikot, gunakan filtrat, dan jika perlu encerkan dengan *asetonitril P* hingga diperoleh kadar klobazam lebih kurang 0,001%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klobazam BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (1:1), hingga kadar lebih kurang 0,001%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 2 kali waktu retensi klobazam dan ukur semua respons puncak.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) klobazam, $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (30:70).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klobazam BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg klobazam, tambahkan 25 mL *Fase gerak*, campur, dan sonikasi, tambahkan *Fase gerak hingga* 50,0 mL, sentrifus, dan gunakan beningan.

Larutan uji Pipet 1 bagian volume *Larutan uji persediaan*, encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga 50 bagian volume. Encerkan secara kuantitatif 1 bagian volume larutan ini dengan *Fase gerak* hingga 10 bagian volume.

Larutan a Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klobazam BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan b Encerkan secara kuantitatif 2,5 bagian volume *Larutan a* dengan *Fase gerak* hingga lebih kurang 100 bagian volume.

Larutan c Encerkan secara kuantitatif 1 bagian volume *Larutan uji* dengan *metanol P* hingga 2 bagian volume.

Larutan kesesuaian sistem Encerkan secara kuantitatif 1 bagian volume *Larutan a* dengan *Larutan baku persediaan* hingga 2 bagian volume.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 2,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Laju alir lebih kurang 0,25 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak senyawa sejenis A klobazam dan klobazam tidak kurang dari 3,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) masing-masing larutan ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 2 kali waktu retensi klobazam dan ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Batas (%)
Senyawa sejenis A klobazam	0,5
Cemaran lain	0,2
Total cemaran	1,0

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan kesesuaian sistem, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik*.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg klobazam, tambahkan 80 mL *Fase gerak,* sonikasi. Tambahkan sejumlah *Fase gerak* hingga 100,0 mL. Pipet 1 bagian volume beningan, encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga 10 bagian volume.

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif *Larutan baku persediaan* dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

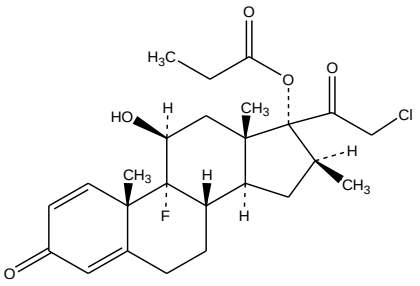
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 2 kali waktu retensi klobazam dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klobazam, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klobazam dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Klobazam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; C_U* adalah kadar klobazam dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLOBETASOL PROPIONAT
Clobetasol Propionate



21-Kloro-9-fluoro-11β,17-dihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17- propionat [25122-46-7]

$C_{25}H_{32}ClFO_5$ BM 466,97

Klobetasol Propionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{25}H_{32}ClFO_5$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga krem.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam benzen dan dalam dietil eter; agak sukar larut dalam etanol; larut dalam aseton, dimetil sulfoksida, kloroform, metanol dan dioksan.

Baku pembanding *Klobetasol Propionat BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klobetasol Propionat BPFI* [9α-fluoro-11β-hidroksi-16β-metil 3-okso-androsta-1,4-diena-17 (*R*) -spiro-2'-[4'-kloro-5'-etilfuran-3'(*2'H*) on] ($C_{25}H_{30}ClFO_4$, BM 448,96), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klobetasol Propionat BPFI*.

Titik lebur <1021> Lebih kurang 196°.

Rotasi jenis <1081> Antara +98° dan +104°; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Tiap cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar 0,1 mg per mL.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam klobetasol propionat yang digunakan dengan rumus :

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah respons semua puncak.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P, natrium fosfat monobasa 0,05 M* (atur pH 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P* 85%) dan *metanol P* (95:85:20). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah beklometason dipropionat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klobetasol Propionat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dan *Larutan baku internal* hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 0,04 mg *Klobetasol Propionat BPFI* per mL dan 0,08 mg beklometason dipropionat per mL.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung lebih kurang 0,001 mg *Senyawa Sejenis A Klobetasol Propionat BPFI* dan 0,1 mg *Klobetasol Propionat BPFI* per mL dalam *Fase gerak*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 4 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 40,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatografi dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif lebih kurang untuk senyawa sejenis A klobetasol propionat, klobetasol propionat berturut-turut 1,1 dan 1,0, resolusi, *R*, antara klobetasol propionat dan senyawa sejenis klobetasol propionat A tidak kurang dari 1,5, efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak klobetasol propionat tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak klobetasol propionat tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif klobetasol propionat dan beklometason dipropionat berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,6. Hitung jumlah dalam mg klobetasol propionat, $C_{25}H_{32}ClFO_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Klobetasol Propionat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan puncak klobetasol propionat terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

KRIM KLOBETASOL PROPIONAT
Clobetasol Propionate Cream

Krim Klobetasol Propionat adalah klobetasol propionat dalam basis krim yang sesuai. Mengandung klobetasol propionat, $C_{25}H_{32}ClFO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klobetasol Propionat BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klobetasol Propionat BPFI* [9α-fluoro-11β-hidroksi-16β-metil 3-okso-androsta-1,4-diena-17(R)-spiro-2'- [4'-kloro-5'-etilfuran-3'(2'-4 on)]] ($C_{25}H_{30}ClFO_4$, BM 448,96), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak campuran *kloroform P-aseton P-etanol P* (100:10:5).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Klobetasol Propionat BPFI* dengan pelarut dan kadar yang sama dengan *Larutan uji.*

Larutan uji Pindahkan sejumlah krim yang setara dengan 0,75 mg klobetasol propionat ke dalam tabung sentrifuga bertutup 25-mL, tambahkan 10 mL *metanol P* dan tutup. Panaskan dalam tangas air pada suhu 60° selama lebih kurang 4 menit, angkat tabung, kocok kuat. Ulangi pemanasan dan pengocokan. Dinginkan pada suhu ruang, tambahkan 3,5 mL air dan campur. Sentrifus pada lebih kurang 3500 rpm selama lebih kurang 10 menit. Pindahkan lebih kurang 5 mL beningan dalam corong pisah 100 mL, tambahkan 1 g *natrium klorida P* dan 10 mL air, campur. Ekstraksi dengan 5 mL *kloroform P* dengan pengocokan selama 1 menit, kumpulkan lapisan bawah dan uapkan dengan bantuan aliran uap nitrogen sampai kering. Larutkan residu dalam lebih kurang 0,5 mL *kloroform P*.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji*, lakukan uji seperti pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Batas mikroba <51> Memenuhi persyaratan uji *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeroginosa, Escherichia coli* dan *Salmonella sp* dan jumlah seluruh koloni mikroba aerob tidak lebih dari 100 koloni per g.

Isi mínimum <861> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klobetasol Propionat.*

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P, natrium fosfat monobasa 0,05 M* (atur pH hingga 5,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50%) dan *metanol P* (95:85:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim yang setara dengan lebih kurang 1,0 mg klobetasol propionat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal* dan 15,0 mL *metanol P*. Kocok kuat untuk mendispersikan krim dan sentrifus pada kecepatan lebih kurang 3500 rpm selama lebih kurang 10 menit. Saring beningan melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

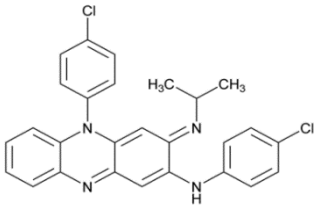
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif untuk klobetasol propionat dan beklometason dipropionat berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,6. Hitung jumlah dalam mg klobetasol propionat, $C_{25}H_{32}ClFO_5$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$25C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Klobetasol Propionat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan puncak klobetasol propionat terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu ruang terkendali. Tidak boleh didinginkan.

KLOFAZIMIN
Clofazimin



3-(p-Kloroanilino)-10-(p-klorofenil)-2,10-dihidro-2-(isopropilimino)fenazin [2030-63-9]
$C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ BM 473,40

Klofazimin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur merah tua, melebur pada suhu lebih kurang 217° disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform dan dalam benzen; agak sukar larut dalam etanol, dalam aseton dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Klofazimin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Klofazimin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* atau menggunakan *attenuated total reflectance (ATR)*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klofazimin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran<301>Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klofazimin BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Klofazimin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 5,0 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klofazimin BPFI dan Senyawa Sejenis B Klofazimin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing berturut-turut 0,5 mg per mL dan 1,5 µg per mL.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R, antara* puncak klofazimin dan senyawa sejenis B klofazimin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak klofazimin tidak lebih dari 2,8% dan untuk puncak senyawa sejenis B klofazimin tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis B klofazimin dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B klofazimin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klofazimin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar klofazimin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran tidak spesifik dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak klofazimin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klofazimin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar klofazimin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B klofazimin	0,81	1,0
Klofazimin	1,00	-
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,10
Total cemaran	-	2,0

Abaikan puncak cemaran yang kurang dari 0,05%

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan sejumlah *natrium dodesil sulfat P; tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* dan *dinatrium hidrogen fosfat P* dalam 900 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*encer (8,5%), encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 4,5; 1,7 dan 1,8 mg per mL.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (65:35). Saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klofazimin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak klofazimin tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif puncak klofazimin pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.Hitung persentase klofazimin, $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klofazimin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klofazimin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar klofazimin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

KAPSUL KLOFAZIMIN
Clofazimine Capsules

Kapsul Klofazimin mengandung klofazimin, $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klofazimin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Klofazimin BPFI.*

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 15 menit.

Prosedur Masukkan 1 kapsul ke dalam bejana disolusi, dan biarkan kapsul tenggelam pada dasar bejana sebelum dayung diputar. Amati kapsul dan rekam waktu yang diperlukan untuk setiap cangkang kapsul pecah.

Toleransi Memenuhi syarat jika seluruh kapsul yang diuji pecah tidak lebih dari 15 menit. Jika satu atau 2 kapsul pecah lebih dari 15 menit tetapi kurang dari 30 menit, ulangi pengujian menggunakan 12 kapsul. Dari total 18 kapsul yang diuji tidak boleh lebih dari 2 kapsul yang pecah lebih dari 15 menit tetapi kurang dari 30 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klofazimin BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Klofazimin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 0,5 µg per mL dan 5 µg per mL.

Larutan uji Larutan mengandung klofazimin dalam *Fase gerak* dengan kadar 0,5 mg per mL yang dibuat sebagai berikut: Keluarkan tidak kurang dari 20 isi kapsul, campurkan. Timbang saksama sejumlah serbuk isi kapsul setara dengan 500 mg klofazimin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250-mL. Tambahkan 50 mL *Fase gerak* secara bertahap, kocok dan pindahkan secara kuantitatif ke dalam labu tentukur 1000-mL. Ulangi proses hingga isi kapsul pindah seluruhnya dan tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Aduk dengan kecepatan tinggi hingga larutan homogen dan saring.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogramdan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antara puncak klofazimin dan senyawa sejenis B klofazimin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak klofazimin tidak lebih dari 2,8%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis B klofazimin dalam isi kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B klofazimin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Klofazimin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar klofazimin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak klofazimin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klofazimin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klofazimin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B klofazimin	0,81	1,0
Klofazimin	1,00	-
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,10
Total cemaran	-	2,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama sejumlah *natrium dodesil sulfat P, tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* dan *dinatrium hidrogen sulfat P*, larutkan dalam air hingga kadar berturut-turut 4,5 mg per mL; 1,7 mg per mL dan

1,8 mg per mL. Atur pH hingga 3,0 dalam 90% volume dengan penambahan enceran *asam fosfat P* (lebih kurang 8,5%), sebelum diencerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (65:35). Saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klofazimin BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Klofazimin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut 0,5 mg per mL dan 1,5 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klofazimin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji persediaan Larutan mengandung klofazimin dalam *Fase gerak* dengan kadar 0,5 mg per mL yang dibuat sebagai berikut: Keluarkan tidak kurang dari 20 isi kapsul, campurkan. Timbang saksama sejumlah serbuk isi kapsul setara dengan 500 mg klofazimin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250-mL. Tambahkan 50 mL *Fase gerak* secara bertahap, kocok dan pindahkan secara kuantitatif ke dalam labu tentukur 1000 mL. Ulangi proses hingga isi kapsul pindah seluruhnya dan tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Aduk dengan kecepatan tinggi hingga larutan homogen.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* dalam *Fase gerak* dengan kadar 0,05 mg per mL yang dibuat sebagai berikut: saring 20 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam gelas piala. Pipet 1 mL larutan yang telah disaring ke dalam labu tentukur 10 mL, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm *[Catatan Untuk uji identifikasi B, gunakan detektor "diode array" dengan rentang 190 nm – 400 nm]* dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur;* resolusi, *R* antara klofazimin dan senyawa sejenis B klofazimin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan untuk puncak klofazimin tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak klofazimin tidak lebih dari 1,0 %.

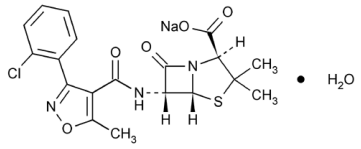
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase seperti yang tertera pada etiket klofazimin, $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ dalam isi kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klofazimin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klofazimin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KLOKSASILIN NATRIUM
Cloxacillin Sodium



Mononatrium (2S,5R,6R)-6-[3-(o-klorofenil)-5-metil-4-isoksazol karboksamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo [3,2,0] heptan-2-karboksilat monohidrat [7081-44-9]

$C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S.H_2O$ BM 475,88
Anhidrat [642-78-4] BM 457,87

Kloksasilin Natrium mengandung setara dengan tidak kurang dari 825 µg kloksasilin, $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$, per mg.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Kloksasilin Natrium BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, berbentuk monohidrat kloksasilin natrium. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kloksasilin Natrium BPFI.*

B.Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Sterilitas <71> Jika pada etiket tertera kloksasilin natrium steril, memenuhi syarat jika diuji menggunakan metode inokulasi langsung pada kultur media pada *Produk yang diuji* dalam uji *Sterilitas* <71> kecuali gunakan media tioglikolat cair yang mengandung larutan *polisorbat 80 P* (1 dalam 200) dan sejumlah penisilinase steril untuk menginaktifkan

kloksasilin dalam tiap tabung. Gunakan media soybean casein digest mengandung larutan *polisorbat 80 P* (1 dalam 200) dan sejumlah penisilinase steril untuk menginaktifkan kloksasilin dan kocok tabung sekali sehari.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 5,0%.

Dimetilanilina <362> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa 0,02 M* dalam air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *natrium hidroksida 2 N*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (80:20) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloksasilin Natrium BPFI* larutkan dalam *Dapar* hingga kadar lebih kurang 0,55 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 110 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Aduk menggunakan pengaduk magnetik selama 5 menit hingga larut sempurna.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah voleme sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg kloksasilin, $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ dalam tiap mg kloksasilin natrium dengan rumus:

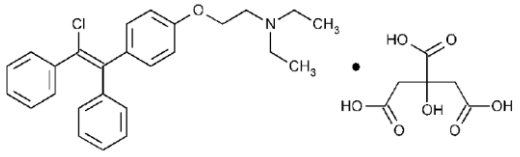
$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kloksasilin natrium dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Kloksasilin Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar kloksasilin natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*;* P adalah potensi kloksasilin natrium dalam µg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada suhu tidak lebih dari 25º.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

KLOMIFEN SITRAT
Clomiphene Citrate



2-[p-(2-Kloro-1,2-difenilvinil)fenoksi]trietilamina sitrat (1:1) [50-41-9]
$C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$ BM 598,08

Klomifen Sitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% campuran isomer geometrik (E)- dan (Z)- dari klomifen sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 30,0% dan tidak lebih dari 50,0% isomer-Z [(Z)-2-[4-(2-kloro-1,2-difeniletenil)fenoksi]-N,N-dietiletan-amina 2-hidroksi-1,2,3-propanatrikarboksilat (1:1).

Pemerian Serbuk, putih sampai kuning pucat; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam kloroform; mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding*Klomifen Sitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klomifen Sitrat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet 20µg per mL dalam *asam hidroklorida 0,1 N*menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Klomifen Sitrat BPFI.*

C. Menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum*<291>.

Air<1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Logam berat<371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Isomer–Z 30,0%-50,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase Isomer-Z dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_2}{r_1}\right) \times 100$$

r_z adalah respons puncak isomer-Z dari *Larutan uji;* r_i adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji.*

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.*[Catatan Gunakan semua peralatan gelas aktinik rendah.].*

Dapar Buat campuran *asetonitril P– dietilamina P*-air (40:0,8:60). Atur pH hingga 6,2 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Campuran *Dapar*–air (90 : 10).

Larutan B Gunakan *Dapar*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomifen Sitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistempersediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 0,28 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 12,5 mg *Klomifen Sitrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 1,0 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, dan encerkan dengan *Dapar* sampai tanda hingga kadar kadar *Klomifen Sitrat BPFI* dan *Senyawa sejenis A Klomifen* berturut-turut lebih kurang 1,25 dan 0,028 mg per mL.

*Sistem kromatografi Kro*matograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L7*, dengan ukuran partikel 2,6 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
3,0	100	0
23,0	0	100
33,0	0	100
33,5	100	0
40,0	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan tinggi puncak senyawa sejenis A klomifen terhadap lembah antara senyawa sejenis A klomifen dan klomifen tidak kurang dari 15. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang dari total puncak isomer (E) dan (Z) tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak masing-masing cemaran. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah jumlah respons puncak isomer (E) dan (Z) klomifen dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Klomifen Sitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klomifen sitrat dalam mg per mL *Larutan uji*; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada tabel.

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Klomifen benzofenon analog	0,10	0,51	1,0
Klomifen tritilfenon analog	0,13	1,0	1,0
Klomifen keto analog	0,33	1,0	1,0
Senyawa sejenis A klomifen	0,92	1,0	2,0
Klomifen isomer (Z)	0,98	-	-
Klomifen isomer (E)	1,00	-	-
2-kloroklomifen	1,57	1,0	1,0
2-kloroklomifen	1,63	1,0	
4-kloroklomifen	1,70	1,0	1,0
4-kloroklomifen	1,77	1,0	
Deskloroklomifen klorofenil analog	2,36	0,77	1,0
Deskloroklomifen klorofenil analog	2,48	0,77	
Benzilklomifen	2,67	0,74	0,15
Benzilklomifen	2,76	0,81	0,15
Cemaran lain tidak spesifik	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	2,5

Abaikan respons puncak cemaran kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan semua peralatan gelas aktinik rendah.]*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*–air-*trietilamina P* (55:45:0,3) saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomifen Sitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL, saring.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI* dan *Klomifen Sitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan*Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 2 dan 50 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L26.* Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A klomifen dan isomer-Z tidak kurang dari 1,0 dan resolusi, *R*, antara isomer-Z dan isomer-E tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*:efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis untuk isomer-E; faktor ikutan tidak lebih dari 3,0 untuk isomer-E dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk isomer-E dan isomer-Z. *[Catatan waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A klomifen, isomer-Z dan isomer-E berturut-turut adalah lebih kurang 0,9, 1,0 dan 1,2]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klomifen sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{UE}+r_{UZ}}{r_{SE}+r_{SZ}}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_{UE} dan r_{UZ} berturut-turut adalah respons puncak isomer-E dan isomer-Z dari *Larutan uji*; r_{SE} dan r_{SZ} berturut-turut adalah respons puncak isomer-E dan isomer-Z dari *Larutan baku*.C_S adalah kadar *Klomifen Sitrat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klomifen sitrat dalam µg per mL Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik pada suhu ruang terkendali.

TABLET KLOMIFEN SITRAT
Clomiphene Citrate Tablets

Tablet Klomifen Sitrat mengandung klomifen sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klomifen Sitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI.*

Identifikasi Masukkan serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 30 mg klomifen sitrat ke dalam tabung sentrifuga yang berisi lebih kurang 30 mL larutan *metanol P* dalam *asam hidroklorida 0,1 N* (1 dalam 2). Tutup tabung, masukkan dalam tangas air pada suhu lebih kurang 37° selama 15 menit, kocok sesekali. Sentrifus, pisahkan beningan dan masukkan ke dalam corong pisah. Ekstraksi mula-mula dengan 40 mL *heksana P*, kemudian dua kali, tiap kali dengan 25 mL *heksana P;* buang ekstrak. Basakan larutan dengan *natrium hidroksida 1 N*,ekstraksi endapan basa mula-mula dengan 50 mL *heksana P*, kemudian ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 25 mL *heksana P*, cuci kumpulan ekstrak dua kali dengan air. Keringkan ekstrak menggunakan *natrium sulfat anhidrat P*, uapkan *heksana P*, dengan menurunkan tekanan. Larutkan residu dengan lebih kurang 1,0 mL *karbon disulfida P*. Ukur serapan spektrum inframerah larutan uji dan larutan baku *Klomifen Sitrat BPFI*, yang dibuat dengan cara yang sama, seperti yang tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot, jika perlu encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* dan serapan larutan baku *Klomifen Sitrat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klomifen Sitrat*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg klomifen sitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan lebih kurang 50 mL *Fase gerak*, aduk menggunakan pengaduk magnetik selama 30 menit. Keluarkan pengaduk magnetik dari dalam labu, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan saring. Pipet 10 mL larutan masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring, buang 10 mL filtrat pertama.*[Catatan Larutan stabil selama 24 jam.]*

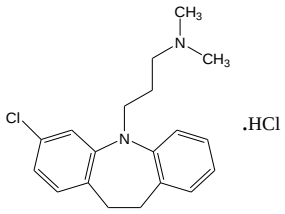
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klomifen sitrat, ($C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$) dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klomifen Sitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik dan terlindung dari cahaya.

KLOMIPRAMIN HIDROKLORIDA
Clomipramine Hydrochloride



3-Kloro-5-[3-(dimetilamino)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenz [b,f]azepin monohidroklorida [17321-77-6]
$C_{19}H_{23}ClN_2.HCl$ BM 351,3

Klomipramin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{23}ClN_2.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai agak kuning.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Klomipramin Hidroklorida BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Bahan ini higroskopis simpan dalam wadah tertutup rapat. *Desipramin Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Imipramin Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Klomipramin Hidroklorida BPFI.*

B.Spektrum serapan ultraviolet larutan (100 µg per mL) dalam *asam hidroklorida 0,1 N* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti *Klomipramin Hidroklorida BPFI*: daya serap pada panjang gelombang serapan maksimum, dihitung terhadap zat kering, berbeda tidak lebih dari 1,0%.

pH <1031> Antara 3,5 dan 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar lebih kurang 100 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat<371>*Metode III* Tidak lebih dari 100 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%, dengan mempertimbangkan hasil *Uji 1* dan *Uji 2*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>

Uji 1

Larutan natrium 1-heptansulfonat, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Masukkan 20 mL *Larutan natrium 1-heptansulfonat*, 2 mL *trietilamin P* dan 500 mL air ke dalam wadah yang sesuai. Atur pH hingga 3,2 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, tambahkan air hingga 625 mL. Pindahkan ke dalam labu tentukur 1000-mL dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 5 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

semua respons puncak.Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_S adalah jumlah respons semua puncak.

Uji 2

Larutan natrium 1-heptansulfonat, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Buat seperti yang tertera pada *Uji 1*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran, dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_S adalah jumlah respons semua puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan natrium 1-heptansulfonat Timbang saksama lebih kurang 5,5 g *natrium 1-heptansulfonat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 50 mL air dan encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda.

Fase gerak Masukkan 20 mL *Larutan natrium 1-heptansulfonat* dan 2 mL *trietilamin P* ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan larutan ini ke dalam wadah yang sesuai, atur pH hingga 3,2 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Pindahkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 7 mg *Desipramin Hidroklorida BPFI* dan 10 mg *Imipramin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomipramin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif desipramin dan imipramin berturut-turut adalah lebih kurang 0,85 dan 1,0; resolusi, *R* antara puncak desipramin dan imipramin tidak kurang dari 0,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg, klomipramin hidroklorida, $C_{19}H_{23}ClN_2.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$250C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klomipramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAPSUL KLOMIPRAMIN HIDROKLORIDA
Clomipramine Hydrochloride Capsules

Kapsul Klomipramin Hidroklorida mengandung klomipramin hidroklorida, $C_{19}H_{23}ClN_2.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klomipramin hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, bersifat higroskopik. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan isi kapsul setara dengan lebih kurang 125 mg klomipramin hidroklorida ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 25 mL *kloroform P*, aduk selama 5 menit dan saring. Uapkan di atastangas uap hingga volume lebih kurang 5 mL. Dinginkan dalam tangas es, tambahkan *eter P* dan aduk hingga terbentuk hablur. Saring dan keringkan pada 100° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klomipramin Hidroklorida BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{23}ClN_2$.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Klomipramin hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 252 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{19}H_{23}ClN_2$.HCl dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomipramin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 30 µg per mL.

Larutan uji Masukkan secara kuantitatif isi satu kapsul ke dalam labu tentukur 100-mL dengan bantuan *metanol P*. Tambahkan lebih kurang 75 mL *metanol P*, kocok secara mekanik selama 1 jam dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 30 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 252 nm, menggunakan sel 1-cm, dan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, klomipramin hidroklorida, $C_{19}H_{23}ClN_2$.HCl, dalam kapsul yang digunakandengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah dalam mg klomipramin hidroklorida dalam kapsul seperti yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Klomipramin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar klomipramin hidroklorida dalam µg per mL *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Larutan natrium 1-heptansulfonat, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klomipramin hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 160 mg klomipramin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan 130 mL *metanol P*, kocok secara mekanik selama 1 jam, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, kocok dan saring.

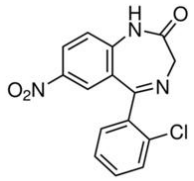
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klomipramin hidroklorida, $C_{19}H_{23}ClN_2$.HCl dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$500C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klomipramin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KLONAZEPAM
Clonazepam



5-(o-Klorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on [1622-61-3]

$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ BM 315,71

Klonazepam mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk kuning muda; bau lemah.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam aseton dan dalam kloroform; sukar larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Klonazepam BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa sejenis A Klonazepam BPFI* (*3-Amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril*, $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ BM 315,72); tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa sejenis B Klonazepam BPFI* (*2-Amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon;* $C_{13}H_9ClN_2O_3$ BM 276,68; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa sejenis C Klonazepam BPFI (2-Bromo-2'-(2-klorobenzoil)-4'-nitroasetanilid)*; tidak boleh dikeringkan, simpan

dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klonazepam BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 237° dan 240°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik C Klonazepam Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Fase gerak Campuran *aseton P - n-heptanaP* (3:2).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Senyawa *Sejenis C Klonazepam BPFI*, larutkan dalam *aseton P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 25 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *asam sulfat 2 N*, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit. Semprot lempeng berturut-turut dengan larutan *natrium nitrit 0,01 M*, larutan *amonium sulfamat* 9 mM dan *N-1-naftiletilendiamin dihidroklorida LP*, keringkan lempeng dengan aliran udara: tidak ada bercak sekunder dari *Larutan uji* yang lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak utama *Larutan baku*.

Cemaran organik Masing-masing senyawa sejenis A klonazepam dan senyawa sejenis B klonazepam tidak lebih dari 0,1%; cemaran lain tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 0,3%.

Dapar, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi*, lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\frac{100Pr_i}{(r_C + \sum Pr_i)}$$

P adalah faktor respons relatif untuk senyawa sejenis A klonazepam, senyawa sejenis B klonazepam dan cemaran lain berturut-turut adalah 1,84; 0,94 dan 1; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_C adalah respons puncak klonazepam dalam *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang lebih kurang 6,6 g *amonium fosfat dibasa anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam 950 mL air, atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *asam fosfat 1 N* atau *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P-tetrahidrofuran P* (60:52:13). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-*metanol P-tetrahidrofuran P* (60:52:13).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klonazepam BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis A Klonazepam BPFI*, *Senyawa Sejenis B Klonazepam BPFI* dan *Klonazepam BPFI*, larutkan dalam *Pengencer*, hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A klonazepam, senyawa sejenis B klonazepam dan klonazepam berturut-turut adalah 2,2; 2,5 dan 1,0. Resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A klonazepam dan senyawa sejenis B klonazepam tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klonazepam, $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klonazepam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya pada suhu ruang.

TABLET KLONAZEPAM
Clonazepam Tablets

Tablet Klonazepam mengandung Klonazepam, $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klonazepam BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa sejenis A Klonazepam BPFI* (*3-Amino-4-(2-klorofenil)-6-nitrokarbostiril*, $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ BM 315,72); tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa sejenis B Klonazepam BPFI* (*2-Amino-2'-kloro-5-nitrobenzofenon;* $C_{13}H_9ClN_2O_3$ BM 276,68; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa sejenis C Klonazepam BPFI (2-Bromo-2'-(2-klorobenzoil)-4'-nitroasetanilid)*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg klonazepam ke dalam corong pisah 125 mL. Tambahkan 25 mL air, kocok selama 2 menit, dan ekstraksi 2 kali tiap kali dengan 40 mL *kloroform P*. Lewatkan lapisan kloroform melalui *natrium sulfat anhidrat P*, kumpulkan dan uapkan pada suhu ruang dengan bantuan aliran gas *nitrogen P* sampai kering. Cuci residu 3 kali, tiap kali dengan 10 mL pelarut *heksan P*: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klonazepam BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air yang telah diawaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P*-*asetonitril P* (40:30:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klonazepam BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. Campur sejumlah volume sama larutan ini dengan *Media disolusi* yang diukur saksama hingga seperti *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak, seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak puncak utama. Hitung jumlah $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Senyawa dengan waktu retensi relatif 0,7 tidak lebih dari 0,8%; senyawa sejenis A klonazepam tidak lebih dari 0,4%; senyawa sejenis B klonazepam tidak lebih dari 1,0%; cemaran lain tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran lain tidak lebih dari 0,5%.

Dapar, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klonazepam*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\frac{100Pr_i}{(r_C + \sum Pr_i)}$$

P adalah faktor respons relatif untuk puncak dengan waktu retensi relatif 0,7 jika ada adalah 2,45; senyawa sejenis A klonazepam, senyawa sejenis B klonazepam dan cemaran lain berturut-turut adalah 1,84; 0,94 dan 1; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_C adalah respons puncak klonazepam dalam *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klonazepam*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg klonazepam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dengan sonikasi dalam 75 mL *Pengencer*. Dinginkan sampai suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, saring, Buang beberapa mL filtrat pertama.

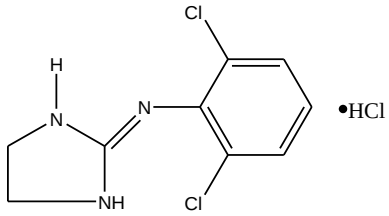
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klonazepam, $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klonazepam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

KLONIDIN HIDROKLORIDA
Clonidine Hydrochloride



2-[(2,6-Diklorofenil)imino]imidazolidina monohidroklorida [4205-91-8]
$C_9H_9Cl_2N_3.HCl$ BM 266,55

Klonidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Baku pembanding *Klonidin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klonidin Hidroklorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *asam hidroklorida 0,01 N* (1 dalam 3000) pada panjang gelombang serapan 272 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%, dihitung terhadap zat kering.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121>Tidak lebih dari 0,5%, lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *toluen P-dioksan P-etanol anhidrat P- amonium hidroksida P* (10:8:2:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan uji Larutkan 200 mg zat dalam *metanol P* dan encerkan hingga 2,0 mL.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Klonidin Hidroklorida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar larutan 100 mg per mL.

Enceran larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku* secara bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 100 µg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji, Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan *Fase gerak* menguap, dan lakukan pengeringan pada suhu 100° selama 1 jam. Masukkan lempeng ke dalam bejana berisi larutan encer *natrium hipoklorit P* yang mengandung klorin 0,5%, dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng, keringkan dalam lemari asam dengan aliran udara selama 1 jam dan semprot dengan *kanji kalium iodida LP*: nilai R_F bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.* Besar dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji,* tidak lebih intensif dari *Enceran larutan baku* (0,1%) dan jumlah intensitas seluruh bercak tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam lebih kurang 80 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 15 mL *raksa(II) asetat LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV,* tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektroda kaca dan elektroda kalomel yang mengandung *litium perklorat 0,1 N* dalam *asam asetat glasial P* seperti yang tertera pada *Titrimetri* <711>. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 26,66 mg $C_9H_9CI_2N_3.HCI$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu 25º,masih diperbolehkan pada suhu antara 15º sampai 30º.

INJEKSI KLONIDIN HIDROKLORIDA
Clonidine Hydrochloride Injection

Injeksi Klonidin adalah larutan steril klonidin hidroklorida dalam *Air untuk injeksi*. Mengandung klonidin hidroklorida, $C_9H_9Cl_2N_3$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klonidin Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi.

A. Encerkan sejumlah volume yang setara dengan 0,3 mg klonidin hidroklorida dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga 5 mL. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini pada rentang panjang gelombang 245 nm sampai 350 nm menunjukkan maksimum pada 272 nm dan 279 nm dan infleksi pada 265 nm.

B. Pada sejumlah volume yang setara dengan 0,15 mg klonidin hidroklorida, tambahkan 1 mL larutan *amonium reineckat P* 10%, biarkan selama 5 menit: terbentuk endapan berwarna merah muda.

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Penjerap Gunakan *silika gel G P.*

Fase gerak Buat campuran *asam asetat glasial P – butanol P – air* (10:40:50), kocok, saring lapisan atas.

Larutan uji Tambahkan 10 mL *metanol P* ke dalam sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 0,75 mg klonidin hidroklorida, uapkan hingga kering dan larutkan sisa dalam 0,5 mL *metanol P.*

Enceran larutan uji Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji* dengan *metanol P* hingga 100 bagian volume.

Penampak bercak 1 Gunakan *kalium iodobismutat termodifikasi LP*.

Penampak bercak 2 Gunakan larutan *natrium nitrit P* 5%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20µL *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Semprot dengan *Penampak bercak 1*, biarkan kering diudara selama 1 jam. Semprot dengan Penampak bercak 1 dan segera semprot dengan *Penampak bercak 2.* Amati bercak: bercak lain selain bercak utama pada kromatogram yang diperoleh pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak kromatogram *Enceran larutan uji* (1%).

Penetapan kadar

Larutan uji Pada sejumlah volume injeksi setara dengan 0,15 mg klonidin hidroklorida, tambahkan 25 mL *dapar fosfat sitrat pH 7,6.* Tambahkan 5 mL air, dan 1 mL larutan yang mengandung *biru bromotimol P* 0,15% dan *natrium karbonat anhidrat P* 0,15%. Tambahkan 30 mL *kloroform P,* kocok selama 1 menit dan sentrifus. Pada 15 mL lapisan kloroform tambahkan 10 mL *asam borat LP.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klonidin Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 0,003%, pada 5,0 mL larutan ini tambahkan 20 mL *dapar fosfat sitrat pH 7,6* dan lanjutkan seperti yang tertera pada *Larutan uji*, mulai dengan "Tambahkan 5 mL air".

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 420 nm, menggunakan 10 mL *asam borat LP* yang diencerkan dengan *kloroform P* hingga 25 mL sebagai blangko. Hitung persentase klonidin hidroklorida, $C_9H_9Cl_2N_3$.HCI, dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klonidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar klonidin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah steril tertutup rapat.

TABLET KLONIDIN HIDROKLORIDA
Clonidine Hydrochloride Tablets

Tablet Klonidin Hidroklorida mengandung klonidin hidroklorida, $C_9H_9Cl_2N_3$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klonidin Hidroklrida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Waktu retensi klonidin hidroklorida *Larutan uji* sesuai dengan klonidin hidroklorida *Larutan baku* pada *Penetapan kadar*.

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-amonium hidroksida P* (200:3).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Buat larutan *Klonidin Hidroklorida BPFI* dalam *metanol P* yang mengandung 10 mg per mL.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg klonidin hidroklorida ke dalam corong pisah yang berisi 30 mL air dan 5 mL natrium hidroksida 1 N. Goyang perlahan hingga larut dan ekstraksi dengan 20 mL *kloroform P*. Biarkan lapisan memisah dan saring ekstrak kloroform. Uapkan filtrat hingga kering dan larutkan residu dalam 0,1 mL *metanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, beri tanda batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Amati lempeng dibawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,01 N*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Gunakan *asam hidroklorida 0,01 N* sebagai pengganti *Fase gerak* untuk membuat *Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku klonidin hidroklorida*, tentukan jumlah $C_9H_9Cl_2N_3$.HCl terlarut, menggunakan prosedur seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_9H_9Cl_2N_3$.HCl dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman kandungan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,1 g *natrium 1-oktanasulfonat P* dalam 500 mL air, tambahkan 500 mL *metanol P* dan 1 mL *asam fosfat P*, campur. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan klonidin hidroklorida Timbang saksama sejumlah *Klonidin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 100 µg per mL.

Larutan baku persediaan 2,6-dikloroanilin Masukkan lebih kurang 12 mg 2,6-dikloroanilin ke dalam labu tentukur 100-mL dan tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Encerkan larutan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 12 µg per mL.

Larutan baku Masukkan 2,0 mL *Larutan baku persediaan klonidin hidroklorida* ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung klonidin hidroklorida lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk yang setara dengan lebih kurang 0,1 mg klonidin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 60 mL *Fase gerak*, kocok secara mekanik selama 15 sampai 30 menit dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan hingga jernih.

Larutan kesesuaian sistem Pindahkan 2,0 mL *Larutan baku persediaan klonidin hidroklorida* dan 20,0 mL *Larutan baku persediaan 2,6-dikloroanilin* ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* yang telah dideaktivasi untuk senyawa basa. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk puncak klonidin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom ditentukan dari puncak klonidin tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis dan faktor ikutan untuk puncak klonidin tidak lebih dari 1,5. Waktu retensi relatif klonidin dan 2,6-dikloroanilin berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0.

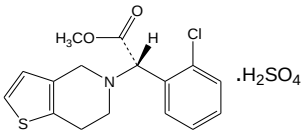
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatografi dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_9H_9Cl_2N_3$.HCl dalam zat uji dengan rumus:

$$0{,}1C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klonidin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

KLOPIDOGREL BISULFAT
Clopidogrel Bisulfate



Metil(+)-(S)-α-(o-klorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c] piridin-5(4H)-asetat, sulfat (1:1)[120202-66-6]
$C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$ BM 419,9

Klopidogrel Bisulfat mengandung, $C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$, tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,5%, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam pH netral, mudah larut dalam pH 1.

Baku pembanding *Klopidogrel Bisulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Klopidogrel BPFI* ($C_{15}H_{14}ClNO_2S.HCl$ BM 344,26)*; Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPFI* ($C_{16}H_{17}Cl_2NO_2S$ BM 358,28)*; Senyawa Sejenis C Klopidogrel BPFI* ($C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$ BM 419,90).

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Klopidogrel Bisulfat BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik *[Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopidogrel, kadar dinyatakan sebagai garam bisulfat. Gunakan ekivalensi garam bisulfat yang dinyatakan pada etiket BPFI untuk menghitung kadar dengan tepat.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *natrium 1-pentasulfonat P* dengan kadar 0,96 mg per mL, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Gunakan *asetonitril P*.

Larutan B Gunakan *metanol P*

Fase gerak Buat campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P – Dapar* (3:2).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI, Senyawa Sejenis A Klopidogrel BPFI,* dan *Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar klopidogrel bisulfat, senyawa sejenis A klopidogrel, dan senyawa sejenis B klopidogrel berturut-turut lebih kurang 6,5 mg per mL, 0,01 mg per mL, dan 0,01 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 6,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 6,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel*; perbandingan puncak terhadap lembah (Hp/Hv) dari senyawa sejenis B klopidogrel dan klopidogrel tidak kurang dari 10,0; Hp adalah tinggi puncak senyawa sejenis B klopidogrel dari garis dasar dan Hv adalah tinggi di atas garis dasar dari titik terendah kurva pemisah puncak senyawa sejenis B klopidogrel dari puncak klopidogrel. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Dapar pH 2,5 (%)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	85	10	5
3	85	10	5
48	30	65	5
68	30	65	5

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A klopidogrel, senyawa sejenis B klopidogrel, dan cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis klopidogrel dan cemaran lain dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak klopidogrel dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar senyawa sejenis klopidogrel dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar klopidogrel bisulfat dalam mg per mL *Larutan uji*. Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%. Masing-

masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A klopidogrel	0,4	0,2
Klopidogrel	1,0	-
Senyawa sejenis B klopidogrel	1,1	0,3
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	0,5

Cemaran organik C klopidogrel Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *heptana P - etanol mutlak P* (85:15), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI, Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPFI*, dan *Senyawa Sejenis C Klopidogrel BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *etanol mutlak P* hingga setengah isi labu, encerkan dengan *heptana P* hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur-50 mL, larutkan dalam 25 mL *etanol mutlak P* dan encerkan dengan *heptana P* sampai tanda. Kadar larutan ini lebih kurang 2,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L80* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B klopidogrel, klopidogrel, dan senyawa sejenis C klopidogrel, berturut-turut adalah lebih kurang 0,7; 1,0; dan 0,6; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis C klopidogrel dan puncak senyawa sejenis B klopidogrel tidak kurang dari 2,0 dan perbandingan *"signal to noise"* puncak senyawa sejenis C klopidogrel dalam kromatogram tidak kurang dari 20.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama 1,25 kali waktu retensi klopidogrel, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis C klopidogrel dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis C klopidogrel dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis C klopidogrel dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar senyawa sejenis C klopidogrel dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar klopidogrel bisulfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Penetapan kadar *[Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopidogrel, kadar dinyatakan sebagai garam bisulfat. Gunakan ekivalensi garam bisulfat yang dinyatakan pada etiket BPFI untuk menghitung kadar dengan tepat.]*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar 1,36 mg per mL.

Fase gerak Buat campuran *Dapar - asetonitril P* (3:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI* dan *Senyawa sejenis B Klopidogrel BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 100 µg per mL dan 200 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar klopidogrel bisulfat dan senyawa sejenis B klopidogrel berturut-turut lebih kurang 25 µg per mL dan 50 µg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L57*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dua enansiomer senyawa sejenis B klopidogrel dan klopidogrel berturut-turut adalah lebih kurang 0,8; 1,2 dan 1,0; resolusi, *R*, antara klopidogrel dan enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidogrel lebih besar dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku;* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, klopidogrel bisulfat, $C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Klopidogrel Bisulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar klopidogrel bisulfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali.

TABLET KLOPIDOGREL
Clopidogrel Tablets

Tablet Klopidogrel mengandung klopidogrel bisulfat, setara dengan klopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klopidogrel Bisulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa SejenisA Klopidogrel BPFI; Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPFI*; *Senyawa Sejenis C Klopidogrel BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan utraviolet *Larutan uji* pada panjang gelombang 250 nm sampai 300 nm menunjukkan maksimum pada 270 nm sesuai dengan *Klopidogrel Bisulfat BPFI* dalam *Larutan baku* yang diperoleh pada penetapan *Keseragaman sediaan.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Dapar asam hidroklorida pH 2,0 Pipet 50 mL *kalium klorida 0,2 N* dan 13 mL *asam hidroklorida 0,2 N*, ke dalam labu tentukur 200-mL. Encerkan dengan air sampai tanda.

Media disolusi: 1000 mL *Dapar asam hidroklorida pH 2,0.*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI*, larutkan dalam 20,0 mL *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi*, hingga kadar sesuai dengan alikot.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{16}ClNO_2S$,yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot dan jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (*Q*), $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Sonikasi selama 5 menit dan dinginkan. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Saring sebagian larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil, buang 5 mL filtrat pertama. Hitung jumlah $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, dalam tablet dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan larutan baku *Klopidogrel Bisulfat BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 270 nm.

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Senyawa sejenis A klopidogrel	1,2
Senyawa sejenis C klopidogrel	1,5
Cemaran lain (tidak termasuk senyawa sejenis B)	0,2
Total cemaran (tidak termasuk senyawa sejenis B)	2,5

[Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopidogrel, kadar dinyatakan sebagai garam bisulfat. Gunakan ekivalensi garam bisulfat yang dinyatakan pada etiket BPFI untuk menghitung kadar dengan tepat].

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat dan *Fase gerak* Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klopidogrel bisulfat.*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Klopidogrel BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 100 µg per mL dan 200 µg per mL. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI,Senyawa Sejenis A Klopidogrel BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Klopidogrel BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 40 µg per mL, 250 µg per mL dan 300 µg per mL. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Fase gerak*

sampai tanda. Larutan ini mengandung klopidogrel bisulfat, senyawa sejenis A klopidogrel dan senyawa sejenis C klopidogrel berturut-turut lebih kurang 1 µg per mL, 6 µg per mL dan 7,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 75 mg klopidogrel, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 5 mL *metanol P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Biarkan 10 menit dan kocok. Saring sebagian larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L57*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dua enansiomer senyawa sejenis B klopidogrel dan klopidogrel berturut-turut lebih kurang 0,8; 1,2; dan 1,0; resolusi, *R*, antara klopidogrel dan enansiomer pertama senyawa sejenis B klopidogrel lebih besar dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A klopidogrel, senyawa sejenis C klopidogrel dan klopidogrel berturut-turut lebih kurang 0,5; 2,0 dan 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15% untuk masing-masing puncak.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A klopidogrel dan senyawa sejenis C klopidogrel dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$20\left(\frac{321{,}82}{419{,}90}\right)\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

321,82 adalah bobot molekul klopidogrel; *419,90* adalah bobot molekul klopidogrel bisulfat; *C* adalah kadar senyawa sejenis klopidogrel yang sesuai, dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot klopidogrel dalam serbuk tablet yang digunakan dalam *Larutan uji* berdasarkan pada jumlah klopidogrel per tablet yang tertera pada etiket; r_U adalah respons puncak senyawa sejenis klopidogrel yang sesuai dalam *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak senyawa sejenis klopidogrel yang sesuai dalam *Larutan baku.* Hitung persentase cemaran lain (tidak termasuk senyawa sejenis B klopidogrel) dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$20\left(\frac{321{,}82}{419{,}90}\right)\left(\frac{C_C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

321,82 adalah bobot molekul klopidogrel; *419,90* adalah bobot molekul klopidogrel bisulfat; C_C adalah kadar klopidogrel bisulfat dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot klopidogrel dalam serbuk tablet yang digunakan dalam *Larutan uji* berdasarkan pada jumlah klopidogrel per tablet yang tertera pada etiket; r_U adalah respons puncak cemaran lain dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak klopidogrel *Larutan baku*.

Penetapan kadar *[Catatan Untuk semua senyawa sejenis klopidogrel, kadar dinyatakan sebagai garam bisulfat. Gunakan ekivalensi garam bisulfat yang dinyatakan pada etiket BPFI untuk menghitung kadar dengan tepat]*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klopidogrel bisulfat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klopidogrel Bisulfat BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 75 mg klopidogrel, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *metanol P*. Sonikasi selama 5 menit dan aduk selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring sebagian larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil, buang 5 mL filtrat pertama, gunakan filtrat.

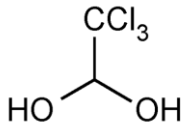
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{321{,}82}{419{,}90}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

321,82 adalah bobot molekul klopidogrel; *419,90* adalah bobot molekul klopidogrel bisulfat; *C* adalah kadar *Klopidogrel Bisulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan pada suhu ruang terkendali.

KLORAL HIDRAT
Chloral Hydrate



Kloral hidrat [302-17-0]
$C_2H_3Cl_3O_2$ BM 165,40

Kloral Hidrat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 102,5% $C_2H_3Cl_3O_2$.

Pemerian Hablur tidak berwarna, transparan atau putih; bau aromatis tajam dan sedikit asam; rasa membakar dan agak pahit. Melebur pada lebih kurang 55° dan perlahan-lahan menguap jika kena udara.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, dalam minyak zaitun; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Identifikasi Masukkan sejumlah larutan dalam air setara dengan lebih kurang 1 mg kloral hidrat ke dalam labu Erlemeyer 125 mL. Tambahkan 10 mL air dan 10 mL larutan *1-etilkuinaldinium iodida P* (15 dalam 1000) yang sudah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm, campur. Tambahkan 60 mL *isopropil alkohol P*, 5 mL larutan *monoetanolamin 0,1 M* dan 15 mL air. Campur dan panaskan di dalam tangas air pada suhu 60° selama 15 menit: terjadi warna biru.

Keasaman <1071> Larutan 5% dalam *etanol P* tidak segera mengubah kertas *lakmus biru P* basah menjadi merah.

Klorida Tidak lebih dari 70 bpj; ke dalam larutan 10% b/v dalam *etanol P* tambahkan beberapa tetes *perak nitrat LP:* kekeruhan yang terbentuk tidak lebih kuat dari larutan pembanding yang mengandung 0,10 mL *asam hidroklorida 0,020 N.*

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

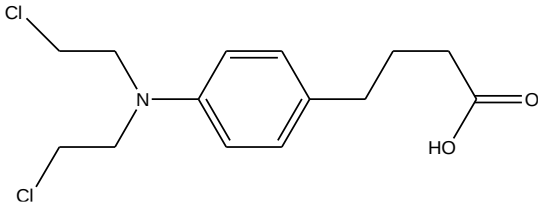
Zat mudah terarangkan <411> Timbang 500 mg zat masukkan ke dalam gelas ukur bersumbat kaca yang telah dibilas dengan *asam sulfat P*. Tambahkan 5 mL *asam sulfat P* dan kocok dengan interval waktu 5 menit selama 1 jam. Pindahkan ke dalam tabung pembanding warna: warna campuran tidak lebih tua dari *Larutan padanan P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 4 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, larutkan dalam 10 mL air. Tambahkan 30,0 mL *natrium hidroksida 1 N LV,* diamkan larutan selama 2 menit, tambahkan beberapa tetes *fenolftalein LP*. Titrasi dengan cepat kelebihan basa dengan *asam sulfat 1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan 165,4 mg $C_2H_3Cl_3O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLORAMBUSIL
Chlorambucil



Asam 4-[p-[bis(2-kloroetil)amino]fenil]butirat [305-03-3]
$C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ BM 304,21

Klorambusil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.
[Peringatan Penanganan harus hati-hati, hindari menghirup partikel klorambusil dan kontak pada kulit]

Baku pembanding *Klorambusil BPFI*; Lakukan pengeringan di atas silika gel selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Pemerian Serbuk agak berbentuk granul, hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam aseton; larut dalam alkali encer.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang dilarutkan dalam *karbon disulfida P* (1 dalam 125) dalam sel 1-mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorambusil BPFI.*

B. Larutkan 50 mg zat dalam 5 mL *aseton P*, encerkan dengan air hingga 10 mL. Tambahkan satu tetes *asam sulfat 2 N*, dan 4 tetes *perak nitrat LP*: tidak segera terbentuk kekeruhan (tidak ada ion klorida). Hangatkan larutan di atas tangas uap: terbentuk kekeruhan (ada klorin terionisasi).

Jarak lebur <1021> Antara 65° dan 69°.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Timbang saksama 200 mg zat, larutkan dalam 10 mL *aseton P*, tambahkan 10 mL air dan titrasi dengan *natrium hidoksida 0,1 N LV*, menggunakan *fenolftalein LP* sebagai indikator.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 30,42 mg $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

TABLET KLORAMBUSIL
Chlorambucil Tablets

Tablet Klorambusil mengandung klorambusil, $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorambusil BPFI*; Lakukan pengeringan di atas silika gel selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Propil Paraben BPFI*; Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 16 mg klorambusil dengan 20 mL *karbon disulfida P*. Saring dan uapkan sampai kering, larutkan residu dalam 2 mL *karbon disulfida P*. Larutan yang diperoleh memenuhi *Uji A* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Klorambusil*.

Waktu hancur <1251> Memenuhi syarat. Letakkan 1 tablet ke dalam setiap tabung pada 6 tabung dari keranjang dan jika tablet mempunyai penyalut luar yang dapat larut, celupkan keranjang ke dalam air pada suhu ruang selama 5 menit. Jalankan alat, gunakan *cairan lambung buatan LP* dengan suhu 37° ± 2° sebagai media. Setelah alat dijalankan selama 30 menit, angkat keranjang dari media dan amati semua tablet. Jika tablet tidak hancur sempurna, ganti media dengan *cairan usus buatan LP*, pertahankan suhu media pada 37° ± 2° dan teruskan pengujian hingga jangka waktu keseluruhan termasuk pencelupan dalam air dan *cairan lambung buatan LP* selama 45 menit. Angkat keranjang dari media dan amati tablet: semua tablet harus hancur sempurna. Bila 1 atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya. Tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 500 mL *etanol P* dan 1,0 mL *asam asetat glasial P* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar etanol dapat bervariasi untuk mendapatkan kesesuaian sistem yang dipersyaratkan dan memberikan waktu eluasi yang sesuai untuk klorambusil. Awaudarakan larutan pada tekanan lebih kurang 250 mmHg selama 2 menit.

Larutan baku internal Masukkan lebih kurang 20 mg *Propil Paraben BPFI* ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorambusil BPFI*, larutkan dalam *etanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 2 mL larutan kedalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 50 mL *etanol P*, sambil digoyang perlahan tambahkan 5,0 mL *asam hidroklorida 0,1 N* dan 2,0 mL *Larutan baku internal*. Encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2 mg klorambusil, masukkan kedalam labu tentukur 100-mL yang berisi 50 mL *etanol P*, sambil digoyang perlahan tambahkan 5,0 mL *asam hidroklorida 0,1 N* dan 2,0 mL *Larutan baku internal*. Sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang dan pertahankan penurunan tekanan selama waktu minimum yang diperlukan untuk menghindari kehilangan pelarut karena penguapan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 2 mm x 25 cm atau 30 cm,berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5-10 µm, laju alir diatur sampai mampu memberikan resolusi yang dipersyaratkan seperti tertera pada *Uji kesesuaian sistem* dan waktu eluasi yang sesuai.

Uji kesesuaian sistem Lakukan kromatografi terhadap 6 sampai 10 kali penyuntikan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal, tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

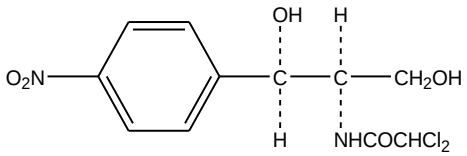
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (10-12 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klorambusil, $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}1C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Klorambusil BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klorambusil terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Tablet salut dalam wadah tertutup baik; tablet tidak bersalut dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

KLORAMFENIKOL
Chloramphenicol



D-treo-(-)-2,2-Dikloro-N-[β-hidroksi-α-(hidroksimetil)-p-nitrofenetil]asetamida [56-75-7]
$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ BM 323,13

Kloramfenikol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

Pemerian Hablur halus berbentuk jarum atau lempeng memanjang; Putih hingga putih kelabu atau putih kekuningan; Larutan praktis netral terhadap *lakmus P;* stabil dalam larutan netral atau larutan agak asam.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam propilen glikol, dalam aseton dan dalam etil asetat.

Baku *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang di-dispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kloramfenikol BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 149° dan 153°.

Rotasi jenis <1081> Antara +17,0° dan +20,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,25 g dalam 25 mL *etanol mutlak P***.**

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat**.**

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air 25 mg per mL

Endotoksin bakteri <201> Jika pada etiket tertera kloramfenikol untuk pembuatan injeksi, tidak lebih dari 0,2 Unit *Endotoksin FI* per mg kloramfenikol.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Jika pada etiket dinyatakan bahwa kloramfenikol steril, lakukan penetapan dengan penyaringan membran seperti tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang di uji menggunakan 1 g zat.

Kemurnian kromatografi

Larutan uji Timbang saksama sejumlah kloramfenikol, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 10 mg per mL**.**

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 10 mg per mL (*Larutan A*).

Enceran Larutan baku Buat pengenceran *Larutan baku* dari *Larutan A* dalam *metanol P* secara kuantitatif hingga kadar 100 µg per mL (*Larutan B*) dan 50 µg per mL (*Larutan C*)**.**

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji*, *Larutan A, Larutan B* dan *Larutan C* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng dalam bejana kromatografi yang berisi campuran fase gerak *kloroform P-metanol P-asam asetat glasial P* (79:14:7) hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng biarkan fase gerak menguap, amati di bawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm: Bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* kecuali bercak utama, tidak lebih besar ukurannya atau tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan B* (1%) dan jumlah intensitas seluruh bercak sekunder *Larutan uji* dibanding jumlah intensitas bercak utama *Larutan B* dan *Larutan C*: tidak lebih dari 2%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi* <931> ,

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P-asam asetat glasial P* (55:45:0,1). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Keseuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* bila perlu encerkan bertahap hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan gunakan filtrat yang jernih sebagai *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan gunakan filtrat yang jernih sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur [Catatan Gunakan tinggi puncak jika dinyatakan respons puncak]. Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2{,}5C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan oleh *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan ditempat sejuk dan kering.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

KAPSUL KLORAMFENIKOL
Chloramphenicol Capsules

Kapsul Kloramfenikol mengandung kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*.

Alat tipe 1:100 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Kloramfenikol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q), kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Kloramfenikol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 10 mL air dan panaskan di atas tangas uap hingga larut sempurna. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, dan gunakan filtrat yang jernih sebagai *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah kapsul setara dengan lebih kurang 2500 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 100 mL air dan panaskan di atas tangas uap hingga cangkang terlarut. Tambahkan 300 mL air dan panaskan di atas tangas uap selama 20 menit sambil sesekali dicampur. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, dan gunakan filtrat yang jernih sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg, kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$20\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{N}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan* baku; C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* dan *N* adalah jumlah kapsul yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KRIM KLORAMFENIKOL
Chloramphenicol Cream

Krim Kloramfenikol mengandung kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Kloramfenikol BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, Buang 5 mL filtrat pertama, gunakan filtrat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 40 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 80 mL *metanol P* dan sonikasi selama lebih kurang 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, Buang 5 mL filtrat pertama, gunakan filtrat.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg, kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}5C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau dalam wadah tertutup rapat.

SALEP MATA KLORAMFENIKOL
Chloramphenicol Ophthalmic Ointment

Salep Mata Kloramfenikol mengandung kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterlitas <71> Memenuhi syarat.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Uji Salep Mata* <1241>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam asetat glasial P*-air (450:1:550).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 0,25 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,1 mg per mL. Saring melalui penyaring yang sesuai. Gunakan filtrat.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah salep mata setara dengan lebih kurang 25 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, tambahkan lebih kurang 20 mL *sikloheksan P* dan sonikasi selama lebih kurang 2 menit. Tambahkan 60 mL *metanol P*. Saring campuran ke dalam labu tentukur 100-mL. Cuci penyaring dengan *metanol P*, kumpulkan cucian ke dalam labu tentukur yang sama. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 50 mL larutan ke dalam labu alas bulat dan lakukan pengeringan sampai kering dalam hampa udara di atas tangas air pada 35°. Larutkan residu dalam 50,0 mL *metanol P*.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,1 mg per mL. Saring menggunakan penyaring yang sesuai, gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm, kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam salep mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar kloramfenikol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat untuk salep mata.

TETES MATA KLORAMFENIKOL
Chloramphenicol Ophthalmic Solution

Tetes Mata kloramfenikol adalah larutan steril kloramfenikol. Mengandung kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji* menggunakan *penyaringan membran.*

pH <1071> Antara 7,0 dan 7,5; kecuali tetes mata tanpa larutan dapar atau digunakan untuk hewan. Antara 3,0 dan 6,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi dan *Fase gerak* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertingkat hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 100 µg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan gunakan filtrat yang jernih sebagai *Larutan baku*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sediaan uji setara dengan lebih kurang 50 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan gunakan filtrat yang jernih sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam tiap mL larutan tetes mata yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}5\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume larutan tetes mata yang digunakan dalam mL; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan disimpan di lemari pendingin sampai diserahkan. Wadah atau karton disegel untuk menjamin sterilitas pada pemakaian pertama.

TETES TELINGA KLORAMFENIKOL
Chloramphenicol Otic Solution

Tetes Telinga Kloramfenikol adalah larutan steril kloramfenikol dalam pelarut yang sesuai, mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0%, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterlitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan menggunakan *penyaringan membran* seperti tertera pada uji *Sterilitas*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan sejumlah larutan tetes telinga yang diencerkan dengan air volume sama.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFI* larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 100 µg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, gunakan filtrat.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes telinga setara dengan lebih kurang 50 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring menggunakan penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, gunakan filtrat.

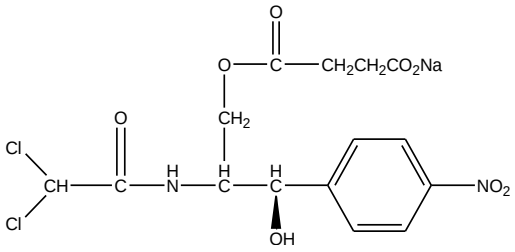
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol*. Hitung jumlah dalam mg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dalam tiap mL larutan tetes telinga dengan rumus:

$$0{,}5\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume larutan tetes telinga yang digunakan dalam mL; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLORAMFENIKOL NATRIUM SUKSINAT
Chloramphenicol Sodium Succinate



D-treo-(-)-2,2-Dikloro-N-[β-hidroksi-α-(hidroksimetil)-p-nitrofenetil]asetamida α-(natrium suksinat) [982-57-0]
$C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$ BM 445,18

Kloramfenikol Natrium Suksinat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 650 µg dan tidak lebih dari 765 µg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ per mg.

Pemerian Serbuk, kuning terang.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat kering dan sejuk. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang lebih kurang 276 nm seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 6,4 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung setara dengan lebih kurang 250 mg kloramfenikol per mL.

Rotasi jenis <1081> Antara +5,0 dan +8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 5%.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Kloramfenikol bebas Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *amonium fosfat monobasa 0,05 M*, saring dan awaudarakan (yang telah diatur pH hingga 2,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P* 10%) dan *metanol P* (60:40). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 6 µg per mL. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, gunakan filtrat.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 33 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partike l5µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak utama, kloramfenikol 1-suksinat dan kloramfenikol 3-suksinat tidak kurang dari 1750 lempeng teoritis; resolusi, *R*, antara dua puncak tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak kloramfenikol bebas. Hitung persentase, kloramfenikol bebas, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ dengan rumus:

$$5000\left(\frac{C}{WQ}\right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah jumlah dalam mg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *Q* adalah jumlah dalam µg kloramfenikol dalam 1 mg zat seperti yang diperoleh dari *Penetapan kadar*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera kloramfenikol natrium suksinat adalah steril, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Kloramfenikol natrium suksinat untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera kloramfenikol natrium suksinat harus diproses lebih lanjut dalam pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Kloramfenikol natrium suksinat untuk Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kloramfenikol BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 20 µg kloramfenikol per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum 278 nm dalam sel 1 cm. Gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam µg, kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, per mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi kloramfenikol dalam µg per mg *Kloramfenikol suksinat BPFI*; *W* adalah bobot dalam µg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan steril, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan steril.

KLORAMFENIKOL NATRIUM SUKSINAT UNTUK INJEKSI
Chloramphenicol Sodium Succinate for Injection

Kloramfenikol Natrium Suksinat untuk Injeksi mengandung kloramfenikol natrium suksinat yang setara dengan kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kloramfenikol BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada uji *Sterilitas*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,2 unit *Endotoksin FI* per mg kloramfenikol.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Kloramfenikol bebas Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Kloramfenikol bebas* dalam *Kloramfenikol natrium suksinat*.

Larutan uji Larutkan isi satu wadah dalam *Fase gerak* hingga kadar setara dengan lebih kurang 10 mg kloramfenikol per mL. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar setara dengan lebih kurang 0,5 mg per mL kloramfenikol. Saring sebagian larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, gunakan filtrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak kloramfenikol bebas. Hitung persentase kloramfenikol bebas, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, dengan rumus:

$$0{,}1\left(\frac{C}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* setara dengan kloramfenikol seperti tertera pada etiket dan pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Identifikasi, Rotasi jenis, pH* dan *Air* pada *Kloramfenikol natrium suksinat.*

Penetapan kadar

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol natrium suksinat*.

Larutan uji Konstitusikan isi satu wadah kloramfenikol natrium suksinat untuk injeksi seperti tertera pada etiket. Encerkan secara kuantitatif isi larutan terkonstitusi dengan air hingga kadar kloramfenikol lebih kurang 20 µg per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *ksuksinat*. Hitung jumlah dalam mg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, per mL larutan terkonstitusi dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CP}{1000}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

L adalah jumlah dalam mg kloramfenikol per mL larutan terkonstitusi; *D* adalah kadar kloramfenikol dalam µg per mL *Larutan uji* seperti tertera pada etiket dan pengenceran; *C* adalah kadar *Kloramfenikol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi kloramfenikol dalam µg per mg *Kloramfenikol BPFI*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam wadah padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*.

KLORAMFENIKOL PALMITAT
Chloramphenicol Palmitate

D-treo-(-)-2,2-Dikloro-N-[β-hidroksi-α-(hidroksimetil)-p-nitrofenetil]asetamida α-palmitat [530-43-8]
$C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$ BM 561,54

Kloramfenikol Palmitat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 555 µg dan tidak lebih dari 595 µg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, per mg.

Pemerian Serbuk hablur halus seperti lemak; putih. Bau lemah; hampir tidak berasa.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton dan dalam kloroform; larut dalam eter; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam heksan.

Baku pembanding *Kloramfenikol Palmitat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk.

Identifikasi Waktu retensi puncak kloramfenikol palmitat pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 87° dan 95°.

Rotasi jenis <1081> Antara +21 dan +25; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg zat yang tidak dikeringkan per mL dalam *etanol mutlak P*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Keasaman Larutkan 1,0 g zat dengan pemanasan pada suhu 35° dalam 5 mL campuran *etanol P* 80% dan *eter P* volume sama yang sebelumnya telah dinetralkan dengan menggunakan indikator *fenolftalein LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV*, menggunakan indikator *fenolftalein LP* dengan pengocokan hati-hati sampai terjadi warna merah muda yang stabil selama tidak kurang dari 30 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,4 mL *natrium hidroksida 0,10 N*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* dalam hampa udara (tekanan tidak lebih dari 5 mmHg) hingga bobot tetap.

Kloramfenikol bebas Tidak lebih dari 0,045%; Larutkan 1,0 g zat dalam 80 mL *Xilen P* dengan sedikit penghangatan. Dinginkan dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 mL air. Kumpulkan ekstrak air dan buang xilena. Encerkan kumpulan ekstrak air dengan air hingga 50 mL, ekstraksi dengan 10 mL *toluen P*, biarkan memisah dan buang lapisan toluen. Sentrifus lapisan air dan ukur serapan beningan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm menggunakan blangko yang diperlakukan sama. Serapan tidak lebih dari 0,268.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air- *asam asetat glasial P* (172:27:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 65 mg *Kloramfenikol Palmitat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 40 mL *metanol P* dan 1 mL *asam asetat glasial P* dan sonikasi selama beberapa menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 65 mg zat, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 2400 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, per mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{W_S}{W_U}\right)(P_S)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

W_S dan W_U berturut-turut adalah jumlah dalam mg *Kloramfenikol Palmitat BPFI* dan zat yang digunakan; P_S adalah kesetaraan kloramfenikol terhadap *Kloramfenikol Palmitat BPFI* dalam µg per mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI ORAL KLORAMFENIKOL PALMITAT
Chloramphenicol Palmitate Oral Suspension

Suspensi Oral Kloramfenikol Palmitat mengandung kloramfenikol palmitat setara dengan kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung satu atau lebih dapar, pewarna, perasa, pengawet dan zat pensuspensi yang sesuai.

Baku pembanding *Kloramfenikol Palmitat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk. *Kloramfenikol Palmitat Polimorf A BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk. *Kloramfenikol Palmitat Nonpolimorf A BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk.

Identifikasi Waktu retensi puncak kloramfenikol palmitat pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk suspensi dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Polimorf A Tidak lebih dari 10%.

Larutan baku Buat campuran segar, bebas gelembung udara; dari campuran kering yang terdiri dari 1 bagian bobot *Kloramfenikol Palmitat Polimorf A BPFI* dan 9 bagian bobot *Kloramfenikol Palmitat Nonpolimorf A BPFI*. Dispersikan 1 bagian campuran dalam 3 bagian *minyak mineral P* dan letakkan di antara dua lempeng *natrium klorida P*, jaga jangan sampai terbentuk gelembung udara.

Larutan uji Masukkan 20 mL suspensi oral yang terlebih dulu dikocok ke dalam tabung sentrifuga 50 mL, tambahkan 20 mL air, sentrifus dan buang beningan. Tambahkan 20 mL air pada residu dalam tabung sentrifuga, campur, sentrifus dan buang beningan. Ulangi pencucian 2 kali tiap kali dengan 20 mL air. Keringkan residu dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama tidak kurang dari 14 jam. Dispersikan 1 bagian residu kering dalam 3 bagian *minyak mineral P* dan letakkan di antara dua lempeng *natrium klorida P*, jaga jangan terbentuk gelembung udara.

Prosedur Buat spektrum serapan inframerah dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lebih kurang 11 µm hingga 13 µm, dengan menggunakan sel kosong untuk mengatur transmitan 100%. Atur ketebalan sel dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* sehingga transmitan 20% sampai 30% diperoleh pada 12,3 µm. Pada masing-masing spektrum gambar garis dasar lurus antara serapan minimum pada panjang gelombang lebih kurang 11,3 µm dan 12,65 µm. Gambar garis lurus, tegak lurus terhadap skala panjang gelombang, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 11,65 µm dan 11,86 µm yang memotong baik garis dasar maupun spektrum. Tetapkan perbandingan serapan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_{11,65a} - A_{11,65b}}{A_{11,86a} - A_{11,86b}}\right)$$

Angka di dalam kurung menunjukkan selisih serapan pada panjang gelombang yang ditunjukkan oleh subskrip untuk spektrum (a) dan pada titik potong dari garis tegak lurus dengan garis dasar (b). Perbandingan serapan *Larutan uji* lebih besar dari pada perbandingan serapan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol Palmitat.*

Larutan uji Kocok hati-hati suspensi oral kloramfenikol palmitat, hindarkan terjadi gelembung udara. Ukur saksama sejumlah volume suspensi setara dengan lebih kurang 160 mg kloramfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, berisi lebih kurang 20 mL *metanol P*, tambahkan 4 mL *asam asetat glasial P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring lebih kurang 20 mL larutan melalui kertas penyaring berserat kaca. Pipet 10 mL filtrat ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

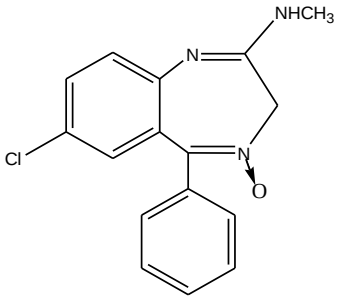
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol Palmitat*. Hitung jumlah dalam mg kloramfenikol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, per mL suspensi oral dengan rumus:

$$0{,}004\left(\frac{W_S}{V}\right)(P_S)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

V adalah volume suspensi oral yang digunakan dalam mL; W_S, P_S, r_U dan r_S seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kloramfenikol Palmitat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KLORDIAZEPOKSIDA
Chlordiazepoxide



7-Kloro-2-(metilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-oksida [58-25-3]
$C_{16}H_{14}ClN_3O$ BM 299,75

Klordiazepoksida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{14}ClN_3O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur kuning; praktis tidak berbau. Peka terhadap sinar matahari. Melebur pada suhu lebih kurang 240º.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Klordiazepoksida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam. *2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI;* lakukan pengeringan di atas silika gel selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPFI;* lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klordiazepoksida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Pada lebih kurang 20 mg zat tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* dan 10 mL air, panaskan hingga mendidih agar terjadi hidrolisis. Dinginkan, tambahkan 2 mL larutan *natrium nitrit sulfamat P* (1 dalam 200), kocok selama 2 menit, kemudian tambahkan 1 mL larutan *N-(1-naftil)etilendiamina dihidroklorida P* (1 dalam 1000): terjadi warna ungu kemerahan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>*Metode IV* Memenuhi persyaratan.

Cemaran organik Tidak lebih dari 0,1% 7-kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on 4-oksida dan tidak lebih dari 0,01% 2-amino-5-klorobenzofenon. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan *Etil asetat P* tidak dijenuhkan.

Larutan uji Masukkan 50,0 mg zat ke dalam labu Erlenmeyer 10 mL, tambahkan 2,5 mL *aseton P*, dan kocok. Biarkan mengendap, gunakan beningan.

Larutan baku 1 Larutkan *7-Kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-on 4-oksida BPFI* dalam *aseton P* hingga kadar 100 µg per mL.

Larutan baku 2 Larutkan *2-Amino-5-Gabapentin BPFI* dalam *aseton P* hingga kadar 10 µg per mL.

Prosedur Totolkan masing-masing 50 µL *Larutan uji*, 10 µL *Larutan baku 1* dan 10 µL *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara, dan semprot sedikit dengan *asam sulfat 2 N*. Keringkan pada suhu 105º selama 15 menit, kemudian semprot kembali berturut-turut dengan larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 1000). Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih besar dalam ukuran dan intensitas dari bercak dengan harga R_f yang sesuai yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar *[Selama melakukan penetapan, gunakan kaca aktinik rendah.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klordiazepoksida BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 200 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dengan *Fase gerak*, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 3,9 mm x 30 cm yang berisi *L1*. Laju alir 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 3600 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg klordiazepoksida, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}5C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klordiazepoksida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-urut adalah respons puncak klordiazepoksida yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap, tidak tembus cahaya.

TABLET KLORDIAZEPOKSIDA
Chlordiazepoxide Tablets

Tablet Klordiazepoksida mengandung klordiazepoksida, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klordiazepoksida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam. *2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI* ; lakukan pengeringan di atas silika gel selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPFI;* lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 20 mg klordiazepoksida menunjukkan reaksi *Identifikasi C* seperti tertera pada *Klordiazepoksida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan LP* tanpa pepsin.

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{14}ClN_3O$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Klordiazepoksida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 309 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (*Q)* $C_{16}H_{14}ClN_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Tidak lebih dari 4,0% senyawa sejenis A klordiazepoksida; tidak lebih dari 0,1% 2-amino-5-klorbenzofenon. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan *Etil asetat P* tidak dijenuhkan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang telah dihaluskan setara dengan lebih kurang 25 mg klordiazepoksida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 10 mL, tambahkan 2,5 mL *aseton P*, dan kocok. Biarkan mengendap, gunakan beningan.

Larutan baku Gunakan 20 µL larutan aseton yang mengandung 1 mg per mL *Senyawa sejenis A Klordiazepoksida BPFI*, dan 5 µL larutan aseton yang mengandung 100 µg per mL *2-Amino-5-Klorobenzofenon BPFI*

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Klordiazepoksida*: bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak dengan harga R_f yang sesuai dari *Larutan baku*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klordiazepoksida*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak lebih dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 5 mg

klordiazepoksida, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Tambahkan 20 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 5 menit hingga larut. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring malalui penyaring membran dengan porositas 5 µm, buang 5 mL filtrat pertama.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klordiazepoksida*. Hitung dalam mg klordiazepoksida, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klordiazepoksida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KLORDIAZEPOKSIDA HIDROKLORIDA
Chlordiazepoxide Hydrochloride

7-Kloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-oksida hidroklorida [438-41-5]
$C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ BM 336,2

Klordiazepoksida Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih; tidak berbau, dipengaruhi oleh cahaya matahari.

Kelarutan Larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam heksan.

Baku pembanding *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60º selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI*; lakukan pengeringan di atas silika gel selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPFI;* lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang sebelumnya telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klordiazepoksida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Pada lebih kurang 20 mg zat tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* dan 10 mL air, panaskan hingga mendidih supaya terjadi hidrolisis. Dinginkan, tambahkan 2 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 1000), 1 mL larutan *amonium sulfamat P* (1 dalam 200), dan 1 mL larutan *N-(1-naftil)etilendiamina dihidroklorida P* (1 dalam 1000): terjadi warna ungu kemerahan.

Jarak lebur <1021> Antara 212° dan 218°, disertai dengan peruraian.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 10,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Warna dan Akromisitas <1291>*Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan X6*. Lakukan penetapan menggunakan larutan 10,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301>*Metode II* Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dan 2 mL *Larutan baku timbal* (10 bpj Pb).

Cemaran organik *[Catatan Selama melakukan penetapan hindarkan cahaya langsung dan larutan harus dibuat segar]*. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (85:14:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam campuran *amonium hidroksida 6 M-metanol P* (3:97) hingga kadar 2%.

Enceran larutan uji I Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 10-mL dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Enceran larutan uji II Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan pembanding Timbang saksama sejumlah *2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,01%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam campuran *amonium hidroksida 6 M-metanol P* (3:97) hingga kadar 0,20%.

Prosedur Totolkan secara terpisah 25 µL *Larutan uji* dan masing-masing 5 µL *Enceran larutan uji I*, *Enceran larutan uji II*, *Larutan pembanding* dan

Larutan baku pada lempeng *silika gel P GF254*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan uji II*. Semprot lempeng dengan lebih kurang 10 mL larutan segar *natrium nitrit P* 1% dalam *asam hidroklorida 1 N*, keringkan dengan aliran udara dingin dan semprot dengan larutan *N(1-naftil)etilena-1,2-diamina dihidroklorida P* 0,4% dalam *etanol P*. Bercak berwarna ungu dari *Larutan uji* yang sesuai dengan 2-amino-5-klorobenzofenon, tidak lebih intensif dari bercak *Larutan pembanding.*

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* memenuhi syarat.

Larutan baku Buat larutan dalam *asam hidroklorida 0,001 N* yang tiap mL mengandung 1,0 µg *kloroform P*; 2,0 µg *benzen P*; 2,0 µg *1,4-dioksan P*; 2,0 µg *metilenklorida P*; dan 2,0 µg *trikloroetilen P*. Pipet 5 mL larutan ke dalam vial dengan septum dan penutup yang disegel. Panaskan vial bersegel pada suhu 80° selama 15 menit.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *asam hidroklorida 0,001 N* hingga kadar akhir lebih kurang 20 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ke dalam vial dengan septum dan penutup yang disegel. Panaskan vial bersegel pada suhu 80° selama 15 menit.

Penetapan kadar *[Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah]*. Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klordiazepoksida*, kecuali untuk pembuatan *Larutan baku* gunakan *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Bila dimaksudkan untuk penggunaan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk sediaan injeksi.

KAPSUL KLORDIAZEPOKSIDA HIDROKLORIDA
Chlordiazepoxide Hydrochloride Capsules

Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida mengandung klordiazepoksida hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60º selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI;* lakukan pengeringan di atas silika gel selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPFI;* lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Larutan yang digunakan untuk pengukuran serapan pada *Penetapan kadar* menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 245 ± 2 nm dan 311 ± 2 nm dengan perbandingan serapan A_{245}/ A_{311} antara 2,90 dan 3,45.

B. Menunjukkan reaksi *Identifikasi* cara *C* seperti tertera pada *Klordiazepoksida hidroklorida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm. Keluarkan isi dari 12 kapsul, jika mungkin dengan bantuan aliran udara. Larutkan cangkang kapsul kosong dalam 900 mL *Media disolusi*, saring. Ukur serapan alikot seperti di atas. Buat koreksi seperlunya.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah dalam prosedur ini].

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam hidroklorida 0,1 N* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 6 µg per mL.

Larutan uji Masukkan isi dari 1 kapsul ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, saring, buang 20 mL filtrat pertama. Encerkan sejumlah volume filtrat secara kuantitatif dan bertahap *dengan asam hidroklorida 0,1 N* hingga diperoleh larutan dengan kadar klordiazepoksida hidroklorida lebih kurang 6 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm, menggunakan *asam hidroklorida 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg klordiazepoksida hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dalam kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{T}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *T* adalah bobot klordiazepoksida hidroklorida dalam mg per kapsul; *D* adalah kadar dalam µg per mL *Larutan uji* sesuai jumlah yang tertera pada etiket dan tingkat pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Cemaran organik Tidak lebih dari 3,0% senyawa sejenis A klordiazepoksida dan tidak lebih dari 0,1% 2-amino-5-klorobenzofenon. Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Klordiazepoksida Hidroklorida*, dengan menggunakan isi kapsul yang telah ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 25 mg klordiazepoksida hidroklorida dan gunakan 15 µL larutan *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPFI* dalam *aseton P* (1 dalam 1000) dan 10 µL larutan *2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI* (1 dalam 20.000).

Penetapan kadar *[Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah untuk prosedur ini].* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tablet Klordiazepoksida*, dengan menggunakan isi kapsul yang telah ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 5 mg klordiazepoksida hidroklorida sebagai *Larutan uji* dan *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI* untuk pembuatan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET KLORDIAZEPOKSIDA HIDROKLORIDA
Chlordiazepoxide Hydrochloride Tablets

Tablet Klordiazepoksida Hidroklorida mengandung Klordiazepoksida hidroklorida setara dengan Klordiazepoksida, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60º selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada *Penetapan kadar*, dan telah diencerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* (1:2), pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan dua serapan maksimum pada 246 nm dan 308 nm.

B. Ke dalam sejumlah serbuk tablet setara dengan 200 mg Klordiazepoksida, tambahkan 4 mL *asam hidroklorida 2 N* panas, panaskan pada suhu 100° selama 10 menit, dinginkan dan saring. Sejumlah 2 mL filtrat menunjukkan reaksi *Amina aromatis primer* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>: terbentuk endapan kemerahan.

C. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan 25 mg Klordiazepoksida dengan 2,5 mL air, tambahkan 0,5 mL *amonium hidroksida 6 N*, campur, biarkan selama 5 menit, saring. Asamkan filtrat dengan *asam nitrat 2 N*: larutan memberikan reaksi *Klorida* cara *A* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Cemaran organik *[Catatan selama melakukan penetapan, hindarkan cahaya langsung dan larutan harus dibuat segar.]* Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (85:14:1).

Penjerap Campuran *silika gel* GF_{254}.

Penampak bercak 1 Buat larutan segar *natrium nitrit P* 1% dalam *asam hidroklorida 1 N.*

Penampak bercak 2 Buat larutan segar *N-(1-naftil)-etilendiamina dihidroklorida P* 0,4% dalam *etanol P.*

Pengencer Campuran *aseton P-amonium hidroksida P*-air (90:2:8).

Larutan uji 1 Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara 100 mg Klordiazepoksida, kocok dengan 10,0 mL *Pengencer*, biarkan mengendap dan enaptuangkan beningan.

Larutan uji 2 Encerkan 5 bagian volume *Larutan uji 1* hingga 100 bagian volume *Pengencer.*

Larutan uji 3 Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji 1* hingga 100 bagian volume *Pengencer.*

Larutan uji 4 Timbang saksama sejumlah *2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,01%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL dan 20 µL *Larutan uji 1*; 2 µL *Larutan uji 2* dan *Larutan uji 3*; 20 µL *Larutan uji 4.* Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak,* biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet (254 nm). Bercak lain selain bercak utama dari 2 µL *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan uji 2* (5%) dan tidak lebih dari 1 bercak yang lebih intensif dari bercak *Larutan 3* (1%). Semprot dengan *Penampak bercak 1*, keringkan dan semprot dengan *Penampak bercak 2*: bercak bewarna ungu yang sesuai dengan 2-amino-5-klorobenzofenon dari 20 µL *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan uji 4* (1%).

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga diperoleh larutan dengan kadar setara Klordiazepoksida 0,0020%.

Larutan uji Kocok 10 tablet utuh dengan 150 mL *asam hidroklorida 0,1 N* selama 20 menit, tambahkan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga 250 mL dan saring. Encerkan 10 mL filtrat dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar setara dengan Klordiazepoksida 0,0020%.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum 308 nm. Hitung persentase Klordiazepoksida, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya

Penandaan Cantumkan kadar klordiazepoksida.

KAPSUL KLORDIAZEPOKSIDA HIDROKLORIDA DAN KLIDINIUM BROMIDA
Chlordiazepoxide Hydrochloride and Clidinium Bromide Capsules

Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida dan Klidinium Bromida, mengandung klordiazepoksida hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dan klidinium bromida, $C_{22}H_{26}BrNO_3$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *2-Amino-5-Klorobenzofenon BPFI; Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI;*[7-kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on 4-oksida] ($C_{15}H_{11}ClN_2O_2$ 286,72). *Klidinium Bromida BPFI;* keringkan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPFI;* [3-hidroksi-1-metilkuinuklidinium bromida] ($C_8H_{16}BrNO$ 222,13) lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *3-Kuinuklidinil Benzilat BPFI;* ($C_{21}H_{23}N_2O_2$ 337,42) lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>*Prosedur untuk gabungan sampel*
Media disolusi: 900 mL air
Alat tipe 1: 100 rpm
Waktu: 30 menit
Lakukan penetapan jumlah klordiazepoksida hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dan klidinium bromida, $C_{22}H_{26}BrNO_3$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 1,92 g *natrium 1-pentanasulfonat P* dalam 900 mL air. Atur pH hingga 3,8 ± 0,1 dengan penambahan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 1000), encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-tetrahidrofuran P-metanol P* (75:18:6), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap larutan baku. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kedua komponen tidak kurang dari 5; waktu retensi relatif klidinium bromida dan klordiazepoksida hidroklorida berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) larutan baku dan alikot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah klordiazepoksida hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$, dan klidinium bromida, $C_{22}H_{26}BrNO_3$, yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI* dan *Klidinium Bromida BPFI* yang diketahui kadarnya.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dan $C_{22}H_{26}BrNO_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik

A. *Senyawa sejenis A Klordiazepoksida* dan *2-Amino-5-klorobenzofenon* Senyawa sejenis A klordiazepoksida tidak lebih dari 3%; dan 2-Amino-5-klorobenzofenon tidak lebih dari 0,1%. Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Kapsul klordiazepoksida*.

B. *3-Kuinuklidinil Benzilat* Tidak lebih besar dari 0,03%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Metanol P.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 3 mg *3-Kuinuklidinil Benzilat BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Letakkan sumbat wol kaca pada dasar tabung kromatografi gelas berukuran 2,5 cm x 35 ± 5 cm, tambahkan 2 g *tanah silika untuk kromatografi P* yang telah digerus dengan 1 mL *asam hidroklorida 1 N*, dan ketuk perlahan untuk memadatkan. Keluarkan isi sejumlah kapsul, setara dengan 15 mg klidinium bromida masukkan ke dalam gelas piala 100 mL, tambahkan 3 mL *asam hidroklorida 1 N*, aduk hingga larut. Tambahkan 4 g *tanah silika untuk kromatografi P*, aduk dengan spatula, dan masukkan campuran isi kapsul-tanah silika ke dalam kolom kromatografi. Cuci kering gelas piala dengan penambahan 0,5 - 1 g *tanah silika untuk kromatografi P*, masukkan ke dalam kolom. Ketuk perlahan untuk memadatkan, dan lapisi bagian atas kolom dengan wol kaca. Tempatkan corong pisah 125 mL pada kran bagian bawah kolom, dan eluasi kolom dengan 100 mL *kloroform P* yang sebelumnya didestilasi dengan *asam sulfat 1 N* dan dijenuhkan dengan air. Ekstraksi hasil eluasi kloroform dengan 20 mL larutan asam askorbat (1 dalam 20) yang dibuat segar, pisahkan ekstrak. Ekstraksi kembali eluat dengan 15 mL larutan asam askorbat (1 dalam 20). Kumpulkan ekstrak dalam corong pisah, dan buang lapisan kloroform. Netralkan ekstrak asam dengan penambahan *natrium bikarbonat P* hingga larutan bereaksi basa terhadap kertas indikator. Ekstraksi larutan basa tersebut dua kali, tiap kali menggunakan 25 mL *kloroform P*, campurkan ekstrak kloroform, lewatkan melalui kertas saring ke dalam gelas piala 100 mL. Uapkan kloroform hingga kering dengan bantuan gas *nitrogen P* dan pindahkan residu ke dalam labu tentukur 1-mL dengan bantuan *metanol P*. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah 100 µL *Larutan uji* dan 15 µL *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm, masukkan lempeng pada bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara, semprot dengan *kalium iodoplatinat LP* dan biarkan bercak mengembang selama 10 menit. Bercak pada kromatogram *Larutan uji* yang mempunyai harga R_f lebih kurang 0,3 tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak kromatogram *Larutan baku.*

C. *Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida*Tidak lebih dari 1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Lempeng kromatografi dan *Penampak bercak* Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Klidinium bromida*.

Fase gerak Campuran *aseton P-metanol P-air-asam hidroklorida P* (70:20:5:5).

Larutan pengekstraksi Campuran *etanol dehidrat P-sikloheksana P* (1:1).

Larutan uji Keluarkan sejumlah isi kapsul setara dengan 25 mg klidinium bromida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca dan tambahkan 5 mL *Larutan pengekstraksi*. Panaskan tabung perlahan hingga suhu 50°, sambil dikocok, sentrifus, dan pindahkan beningan ke dalam tabung ke dua. Ulangi penambahan *Larutan pengekstraksi* dua kali, panaskan, sentrifus dan lakukan enap tuang seperti sebelumnya, campurkan ketiga ekstrak dalam satu tabung. Panaskan perlahan, uapkan kumpulan ekstrak dengan aliran *nitrogen P* hingga kering. Larutkan residu dengan 0,5 mL *metanol P*.

Larutan baku 1 Larutkan lebih kurang 50 mg *Klidinium Bromida BPFI* dalam 1 mL *asam hidroklorida metanol 0,1 N*. *[Catatan Buat larutan pada saat akan digunakan.]*

Larutan baku 2 Larutkan lebih kurang 50 mg *Klidinium Bromida BPFI* dalam 1 mL *asam hidroklorida metanol 0,1 N*, dan tambahkan 20 µL larutan 25 mg *Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPFI* dalam 1 mL *metanol P*. *[Catatan Buat larutan pada saat akan digunakan.]*

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, dan *Larutan uji*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* yang tidak dijenuhkan, dan biarkan merambat hingga lebih kurang 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, panaskan pada suhu 105° selama 10 menit. Biarkan dingin hingga suhu ruang, semprot dengan *Larutan penampak bercak*. Bercak pada kromatogram *Larutan uji* yang mempunyai harga R_f lebih kurang 0,4 tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak kromatogram *Larutan baku 2*; dan *Larutan baku 1* tidak menunjukkan bercak pada harga R_f yang sesuai dengan *Senyawa Sejenis A Klidinium Bromida BPFI.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> *[Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah]*.

Larutan natrium 1-pentanasulfonat Larutkan 1,92 g *natrium 1-pentanasulfonat P* dalam 900 mL air. Atur pH hingga 3,8 ± 0,1 dengan penambahan *asam sulfat 1 N*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Larutan natrium 1-pentanasulfonat-tetrahidrofuran P-metanol P* (70:24:6). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Campuran air-*metanol P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI* dan *Klidinium Bromida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pelarut* hingga kadar

klordiazepoksida hidroklorida dan klidinium bromida berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per mL dan 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata tiap kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 5 mg klordiazepoksida hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan lebih kurang 25 mL *Pelarut*, sonikasi selama 5 menit dan kocok secara mekanik selama 10 menit. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, saring, buang 20 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 8 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara klidinium bromida dan klordiazepoksida hidroklorida tidak kurang dari 5,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif klidinium bromida dan klordiazepoksida hidroklorida berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0.

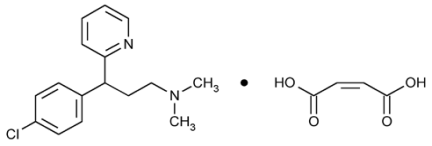
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klordiazepoksida hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*
Hitung jumlah dalam mg, klidinium bromida, $C_{22}H_{26}BrNO_3$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus yang sama seperti yang digunakan pada perhitungan jumlah klordiazepoksida hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

KLORFENAMIN MALEAT
Klorfeniramin Maleat
Chlorphenamine Maleate
Chlorpheniramine Maleate



2-[p-Kloro-α-[2-(dimetilamino)etil]benzil] piridina maleat (1:1) [113-92-8]
$C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ BM 390,86

Klorfenamin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau. Larutan mempunyai pH antara 4 dan 5.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Klorfenamin Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorfenamin Maleat BPFI.*

Jarak lebur <1021> Antara 130° dan 135°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Larutkan lebih kurang 200 mg zat dalam 5 mL *metilen klorida P.*

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 4 mm x 1,2 m yang berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada partikel penyangga *S1AB*. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada suhu lebih kurang 190°, 250° dan 250°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan mengatur laju alir sehingga waktu retensi puncak utama 4 sampai 5 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak klorfenamin maleat tidak lebih dari 1,8.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 1 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dalam waktu tidak kurang dari 2 kali waktu retensi puncak klorfenamin maleat dan ukur respons puncak. Jumlah keseluruhan respons relatif dari semua puncak kecuali puncak pelarut dan asam maleat tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 20 *mL asam asetat glasial P*, tambahkan 2 tetes kristal *violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 19,54 mg $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI KLORFENAMIN MALEAT
Injeksi Klorfeniramin Maleat
Chlorphenamine Maleate Injection
Chlorpheniramine Maleate Injection

Injeksi Klorfenamin Maleat adalah larutan steril klorfenamin maleat dalam air untuk injeksi. Mengandung klorfenamin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorfenamin Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadahtertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg klorfenamin maleat dengan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 1000) hingga 25 mL, lakukan seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, dimulai dengan "Pindahkan larutan ke dalam corong pisah": memenuhi syarat.

B. Uapkan sejumlah volume larutan injeksi, yang setara dengan lebih kurang 25 mg klorfenamin maleat, di atas tangas uap sampai kering, dan keringkan residu pada 105º selama 1 jam: melebur antara 128º dan 135º.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 8,8 unit *Endotoksin FI* per mg klorfenamin maleat.

pH <1071> Antara 4,0dan 5,2.

Syarat lain Memenuhi persyaratan seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan seperti yang tertera pada *penetapan Kadar Garam Basa Nitrogen Organik* <541>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Klorfenamin Maleat BPFI*, larutkan dalam 20 mL *asam sulfat P* (1 dalam 350) dan perlakukan seperti pada *Larutan uji*.

Larutan uji Lakukan seperti yang tertera pada *Garam Basa Nitrogen Organik*<541>.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm. Hitung jumlah dalam mg klorfenamin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ tiap mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah bobot *Klorfenamin Maleat BPFI* dalam mg yang digunakan dalam membuat *Larutan baku*;*V* adalah volume injeksi dalam mLyang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca tipe I terlindung dari cahaya.

TABLET KLORFENAMIN MALEAT
Tablet Klorfeniramin Maleat
Chlorphenamine Maleate Tablets
Chlorpheniramine Maleate Tablets

Tablet Klorfenamin Maleat mengandung klorfenamin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorfenamin Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg klorfenamin maleat, dispersikan dalam 20 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100). Larutkan lebih kurang 25 mg *Klorfenamin Maleat BPFI* dalam 20 *mL larutan asam hidroklorida P* (1 dalam 100). Basakan masing-masing larutan dengan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) hingga pH lebih kurang 11. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 50 mL *heksan P*, kumpulkan masing-masing ekstrak heksan dalam gelas piala, dan uapkan sampai kering. Dispersikan masing-masing sisa dalam minyak mineral dan tetapkan spektrum serapan inframerah pada panjang gelombang antara 2 µm dan 12 µm: menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,01 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur lakukan penetapan jumlah, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, ukur serapan larutan uji dan larutan baku *Klorfenamin Maleat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{16}H_{19}ClN_2 .C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 4 mg klorfenamin maleat. Lakukan proses selanjutnya seperti tertera pada *Penetapan Kadar Garam Basa Nitrogen Organik* <541>, tetapi gunakan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) sebagai pengganti larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) dan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70), dan gunakan pelarut *heksan P* sebagai pengganti *eter P*. Encerkan 10 mL *Larutan uji* dengan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) hingga 25,0 mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Klorfenamin Maleat BPFI,* larutkan dalam 200,0 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100). Encerkan 20,0 mL *Larutan baku* dengan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) hingga 25,0 mL.

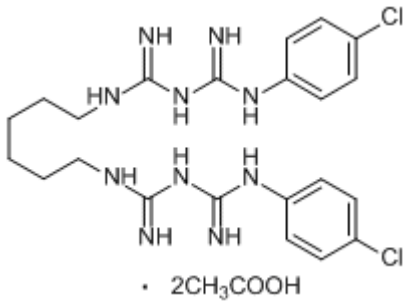
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 264 nm. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah bobot *Klorfenamin Maleat BPFI* dalam mg dalam 20,0 mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KLORHEKSIDIN ASETAT
Chlorhexidine Acetate



1,1'-Heksametilenbis [5-(p-klorofenil)biguanida] diasetat [56-95-1]
$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} .2C_2H_4O_2$ BM 625,55

Klorheksidin Asetat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2C_2H_4O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur mikro, putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol; sukar larut dalam gliserol dan dalam propilen glikol.

Baku pembanding *Klorheksidin Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, untuk analisis kuantitatif tetapkan kadar airsecara titrimetri pada waktu akan digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dan dalam lemari pendingin.*Senyawa Sejenis Klorheksidin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dan dalam lemari pendingin. *p-Kloroanilin BPFI*.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorheksidin Asetat BPFI*.

Susut pengeringan<1121> Tidak lebih dari 3,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran<301> Tidak lebih dari 0,15%.

Cemaran organik Tidak lebih dari 3,0%;*[Catatan Abaikan setiap puncak yang memiliki respons lebih kecil dari respons puncak klorheksidin yang diperoleh dari Larutan baku B.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada*Kromatografi* <931>.

Larutan A dan *Larutan B* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Pengencer Larutkan 27,6 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1500 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air hingga 2000 mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan baku A Encerkan *Larutan uji* dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL.

Larutan baku B Encerkan *Larutan baku A* dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,2 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Senyawa Sejenis Klorheksidin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 2 mL *asetonitril P*, kocok hingga larut dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada

Prosedur: waktu retensi relatif puncak utamasenyawa sejenis klorheksidin dan klorheksidin berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, dua puncak antara puncak utama senyawa sejenis dengan puncak klorheksidin harus terpisah satu sama lain dan terpisah baik dari puncak klorheksidin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku A*, *Larutan baku B*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

C_S adalah kadar klorheksidin asetat dalam µg per mL *Larutan baku A*;C_U adalah kadar klorheksidin asetat dalam µg per mL *Larutan* uji; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan dan$r_S$adalah respons puncak dari *Larutan baku A*.

p-Kloroanilin Tidak lebih dari 500 bpj; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Larutan B*, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *p-Kloroanilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per mL.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 27,6 g *natrium fosfat monobasaP* dan 10 mL *trietilamin P* dalam 1500 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, dan encerkan dengan air hingga 2000 mL. Buat campuran asetonitril dan larutan ini (3:7).

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin Asetat BPFI* dan *p-Kloroanilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar masing-masing berturut-turut lebih kurang 50 µg per mL dan 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 239 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
9	100	0
10	45	55
15	45	55
16	100	0
21	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klorheksidin dan *p*-kloroanilin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi, *R*, antara puncak klorheksidin dan p-kloroanilin tidak kurang dari 3; dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0% untuk klorheksidin dan 5,0% untuk *p*-kloroanilin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klorheksidin asetat, $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$.$2C_2H_4O_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

C_S adalah kadar *Klorheksidin Asetat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan* uji; $r_U$dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klorheksidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

LARUTAN KLORHEKSIDIN GLUKONAT
Chlorhexidine Gluconate Solution

Larutan Klorheksidin Glukonat adalah larutan klorheksidin glukonat dalam air. Mengandung tidak kurang dari 19,0% dan tidak lebih dari 21,0% $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2C_6H_{12}O_7$.

Baku pembanding *Klorheksidin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. *Klorheksidin Asetat BPFI*; lakukan pengerjaan di tempat kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. *Klorheksidin campuran untuk kesesuaian sistem BPFI, p-Kloroanilin BPFI, Kalium glukonat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorheksidin BPFI*.

Penyiapan sampel Ke dalam 1 mL larutan klorheksidin glukonat tambahkan 40 mL air, dinginkan di dalam es, tambahkan *natrium hidroksida 10 N* tetes demi tetes dengan pengadukan hingga kertas kuning tiazol menjadi merah kemudian tambahkan 1 mL berlebih. Saring, cuci endapan dengan air sampai cucian bebas alkali. Hablurkan kembali residu dengan *etanol P* 70% dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Penyiapan baku Larutkan sejumlah *Klorheksidin BPFI* dalam *etanol P* 70% hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL. Hablurkan kembali dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *etanol P– etil asetat P– amonium hidroksida P*- air (5:1:1:3).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Penampak bercak Timbang lebih kurang 2,5 g *amonium molibdat P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 50 mL *asam sulfat 2 N*. Tambahkan 1 g *serisulfat P*, goyang hingga larut, dan encerkan dengan *asam sulfat 2 N* sampai tanda.

Larutan baku Timbang sejumlah *Kalium Glukonat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Larutan uji Encerkan 10 mL larutan klorheksidin glukonat dalam air hingga 50 mL. Kadar larutan lebih kurang 40 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Biarkan bercak sampai kering, masukkan lempeng ke dalam bejana yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga 10 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 110° selama 20 menit. Dinginkan dan semprot dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 110° selama 10 menit. Amati bercak: harga R_f, warna dan ukuran bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan enceran larutan 1 dalam 20.

Bobot jenis <991> Antara 1,06 dan 1,07.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Simpan Larutan uji persediaaan, Larutan uji, dan Larutan kesesuaian sistem pada suhu di bawah 12°].*

Larutan A Larutan *asam trifluoroasetat P* 0,1% dalam *asetonitril P*.

Larutan B Larutan *asam trifluoroasetat P* 0,1% dalam air.

Larutan C Campuran *Larutan A* dan *Larutan B* (20:80).

Larutan D Campuran *Larutan A* dan *Larutan B* (90:10).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan C* dan *Larutan D* seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan uji persediaaan Pipet 1 mL larutan klorheksidin glukonat ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Larutan C* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 1 mL *Larutan uji persediaaan* ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Larutan C* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin campuran untuk kesesuaian sistem BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Larutan C* hingga kadar lebih kurang 5,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* basa terdeaktivasi dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan C (%)	Larutan D (%)
0	100	0
2	100	0
32	80	20
37	80	20
47	70	30
54	70	30

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analog klorheksidin oksazison dan klorheksidin amina tidak kurang dari 3,0 dan perbandingan "*peak to valley*" antara klorheksidin urea dan klorheksidin guanidin tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji persediaan* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam larutan klorheksidin glukonat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times D \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji persediaan;* r_S adalah respons puncak klorheksidin dari *Larutan uji; D* adalah faktor pengencer yang digunakan pada penyiapan *Larutan uji*, 0,01. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Senyawa	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Analog klorheksidin oksazison	0,23	0,2
Cemaran 1 tidak teridentifikasi	0,24	0,2
Klorheksidin amina	0,25	0,3
Klorheksidin guanidin	0,35	1,0
Klorheksidin urea	0,36	0,2
p-Klorofenil urea	0,5	0,2
Klorheksidin nitril	0,6	0,4
Klorheksidin dimer	0,85	0,5
o-Klorheksidin dan Cemaran 2 tidak teridentifikasi [a]	0,90 – 0,91	0,4
Klorheksidin glusitil triazin	0,96	0,4
Klorheksidin	1,0	-
Oksolorheksidin	1,4	0,4
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,10
Total cemaran	-	3,0

[a] o-Klorheksidin dan cemaran 2 tidak teridentifikasi tidak terpisah secara sempurna menggunakan metode ini.

p-Kloroanilina Tidak lebih dari 500 µg per mL. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 27,6 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1500 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 2000 mL.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *p-kloroanilin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per mL.

Larutan uji persediaan Pipet 5 mL larutan klorheksidin glukonat ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 250-mL dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mempunyai kadar 0,4 mg per mL.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak p-kloroanilin. Hitung jumlah dalam µg per mL p-kloroanilin dalam Larutan klorheksidin glukonat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times D \times C_S$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak p-kloroanilin *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*, 500; dan C_S adalah kadar p-kloroanilin *Larutan baku* dalam µg per mL.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan 27,6 g *natrium fosfat monobasa P* dan 10 mL *trietilamin P* dalam 1500 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 2000 mL. Campur larutan ini dengan *asetonitril P* (70:30).

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin Asetat BPFI* dan *Kloranilin BPFI*, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 50 µg dan 1 µg per mL.

Larutan uji persediaan Pipet 5 mL larutan klorheksidin glukonat ke dalam labu tentukur 250-mL dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 250-mL dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 239 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* basa terdeaktivasi dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
9	100	0
10	45	55
15	45	55
16	100	0
21	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak klorheksidin dan p-kloroanilin tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak klorheksidin dan kloroanilin berturut-turut tidak lebih dari 0,73% dan 5,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif klorheksidin dan p-kloroanilin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, klorheksidin glukonat, $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2C_6H_{12}O_7$ dengan rumus:

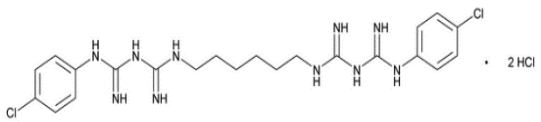
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)(0{,}25C_S)\left(\frac{897{,}76}{625{,}55}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klorheksidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Klorheksidin Asetat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; 897,76 dan 625,55 berturut-turut

adalah bobot molekul klorheksidin glukonat dan klorheksidin asetat.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

KLORHEKSIDIN HIDROKLORIDA
Chlorhexidine Hydrochloride



1,1'-Heksametilenbis [5-(p-klorofenil)biguanida] dihidroklorida [3697-42-5]
$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$ .2HCl BM 578,37

Klorheksidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$ .2HCl, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam propilen glikol; sangat sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Klorheksidin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam lemari pendingin. *Klorheksidin Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, lakukan pengerjaan pada tempat kering. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dan dalam lemari pendingin. *p-Kloroanilin BPFI*. *Campuran Kesesuaian Sistem Klorheksidin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombangyang sama seperti pada residu *Klorheksidin BPFI*. Residu diperoleh dengan cara:

Zat uji Larutkan 300 mg zat dalam 10 mL *asam hidroklorida 6 N*, tambahkan 40 mL air, saring jika perlu, dan dinginkan larutan dalam tangas es. Tambahkan *natrium hidroksida 10 N* tetes demi tetes sambil diaduk sampai diperoleh larutan yang bersifat basa terhadap *kertas kuning tiazol P* dan tambahkan 1 mL berlebih. Saring, cuci endapan dengan air sampai endapan bebas basa, hablurkan kembali dengan *etanol P* 70%, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Larutan Baku Buat larutan 5 mg per mL *Klorheksidin BPFI* dalam *etanol P* 70%, hablurkan kembali larutan, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0 %; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik *[Catatan Simpan Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji, Larutan uji encer LP pada suhu tidak lebih dari 12°.]*

Larutan A Buat larutan asam trifluoroasetat 0,1% (v/v) dalam *asetonitril P*.

Larutan B Buat larutan asam trifluoroasetat 0,1% (v/v) dalam air.

Larutan C Campuran *Larutan A*-*Larutan B* (20:80).

Larutan D Campuran *Larutan A*-*Larutan B* (90:10).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan C* dan *Larutan D* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Kesesuaian Sistem Klorheksidin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan C* hingga kadar lebih kurang 5,0 mg per mL. Lihat *Tabel I* untuk waktu retensi relatif dari komponen utama campuran.

Tabel I

Komponen Campuran Kesesuaian Sistem Klorheksidin BPFI	Waktu retensi relatif
Klorheksidin oksazinon analog	0,23
Klorheksidin amina	0,25
Klorheksidin guanidin	0,35
Klorheksidin urea	0,36
p-klorofenil urea	0,5
Klorheksidin nitril	0,6
Klorheksidin dimer	0,85
o-Klorheksidin	0,90
Cemaran lain	0,91
Klorheksidin glusitil triazin	0,96
Klorheksidin	1,0
Oksoklorheksidin	1,4

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan C* hingga kadar lebih kurang 1,3 mg per mL.

Enceran larutan uji Encerkan 1,0 mL *Larutan uji* dengan *Larutan C* hingga 100,0 mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* yang telah dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30° dan *"autosampler"* tidak lebih dari 12º. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan C (%)	Larutan D (%)
0	100	0
2	100	0
32	80	20
37	80	20
47	70	30
54	70	30

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah antara Klorheksidin urea dan Klorheksidin guanidin tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times D \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak Klorheksidin dari *Enceran larutan uji*; *D* adalah faktor pengenceran yang digunakan untuk membuat *Enceran larutan uji,* 0,01. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2.*

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Klorheksidin guanidin	0,35	0,15
Klorheksidin nitril	0,6	0,15
Klorheksidin dimer	0,85	0,2
o-Klorheksidin dan cemaran spesifik yang tidak diketahui	0,90-0,91	0,4
Klorheksidin	1,0	-
OksoKlorheksidin	1,4	0,4
Masing-masing cemaran lain	-	0.10
Total cemaran	-	1.0

p-kloroanilin Tidak lebih dari 500 bpj; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi dan *Kesesuaian sistem* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *p-Kloroanilin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak *p*-kloroanilin. Hitung jumlah dalam bpj *p*-kloroanilin, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 0{,}001 \times 10^6$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *p*-kloroanilin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *p*-kloroanilin dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klorheksidin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 27,6 g *natrium fosfat monobasa P* dan 10 mL *trietilamin P* dalam 1500 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, dan encerkan dengan air hingga 2000 mL. Buat campuran *asetonitril P* dan larutan ini (3:7).

Larutan B Gunakan *asetonitril P*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Klorheksidin Asetat BPFI* dan *p-Kloroanilin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 50 µg per mL dan 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 239 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* yang telah dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
9	100	0
10	45	55
15	45	55
16	100	0
21	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak Klorheksidin dan p-kloroanilin tidak kurang dari 3; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73% untuk klorheksidin dan 5,0% untuk p-kloroanilin. *[Catatan waktu retensi relatif Klorheksidin dan p-kloroanilin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3].*

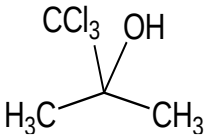
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase Klorheksidin hidroklorida, $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2HCl$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{578{,}37}{625{,}55}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak Klorheksidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Klorheksidin Asetat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar Klorheksidin hidroklorida dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *578,37* dan *625,55* berturut-turut adalah bobot molekul klorheksidin hidroklorida dan klorheksidin asetat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KLOROBUTANOL
Klorbutol
Chlorbutanol



1,1,1-Trikloro-2-metilpropan-2-ol hemihidrat [6001-64-5]
$C_6H_7Cl_3O.½H_2O$ BM 186,5

Klorobutanol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_4H_7Cl_3O$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hablur tidak berwarna; mudah menyublim. Melebur pada suhu lebih kurang 78º; lakukan penetapan tanpa dikeringkan terlebih dahulu.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam 0,6 bagian etanol, dan dalam eter; sangat mudah larut dalam kloroform; larut dalam gliserol 85%.

Identifikasi

A. Panaskan 20 mg zat dengan 2 mL *natrium hidroksida 10 N* dan 1 mL *piridina P* di atas tangas air dan kocok: lapisan piridina yang memisah berwarna merah.

B. Hangatkan 20 mg zat dengan 5 mL *perak nitrat amoniakal LP:* terbentuk endapan hitam.

C. Kocok 20 mg zat dengan 3 mL *natrium hidroksida 1 N* hingga larut, tambahkan 5 mL air, kemudian secara perlahan-lahan 2 mL *iodum LP*: terbentuk endapan kekuningan dan berbau iodoform.

D. Memenuhi uji *Penetapan Kadar Air* <1031>.

Keasaman Ke dalam 4 mL larutan 50,0% dalam *etanol P* (*Larutan A*) tambahkan 15 mL *etanol P* dan 0,1 mL *biru bromotimol LP*: tidak lebih dari dari 0,1 mL *natrium hidroksida 0,1 M LV* yang diperlukan untuk mengubah warna larutan.

Kejernihan larutan <881> *Larutan A* tidak lebih opalesen dari *Suspensi padanan II.*

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V5.*

Klorida <361> Tidak lebih dari 100 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 mL *Larutan A*, tambahkan 4 mL *etanol P* dan encerkan dengan air hingga 15 mL. Gunakan 5 mL *etanol P* sebagai pengganti 5 mL air pada penyiapan *Larutan baku* cara *A* dan *D.*

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,5% dan 5,5%; lakukan penetapan menggunakan 300 mg zat.

Penetapan kadar Larutkan 100 mg zat dalam 20 mL *etanol P*, tambahkan 10 mL *natrium hidroksida 2 M*, panaskan di atas tangas air selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 20 mL *asam nitrat 2 N* dan 25,0 mL *perak nitrat 0,1 N LV*, kocok kuat dengan 2 mL *dibutil ftalat P*, tambahkan 2 mL larutan *amonium besi(III) sulfat P* 10%. Titrasi kelebihan perak nitrat *dengan amonium tiosianat 0,1 M LV*.

Tiap mL perak nitrat 0,1 M
setara dengan 5,92 mg $C_4H_7Cl_3O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu 8º - 15º.

KLOROBUTANOL ANHIDRAT
Klorbutol Anhidrat
Anhydrous Chlorobutanol

1,1,1-Trikloro-2-metilpropan-2 ol [57-15-8]
$C_4H_7Cl_3O$ BM 177,5

Klorbutanol Anhidrat mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 101,0% $C_4H_7Cl_3O$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hablur tidak berwarna; mudah menyublim. Melebur pada suhu lebih kurang 95°; lakukan penetapan tanpa pengeringan lebih dahulu.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam 0,6 bagian etanol; mudah larut dalam kloroform; sangat mudah larut dalam eter; larut dalam gliserol 85%.

Identifikasi Memenuhi *Identifikasi A, B, C* dan *D* seperti tertera pada *Klorobutanol.*

Keasaman, Kejernihan larutan, Warna dan Akromisitas, Sisa pemijaran Memenuhi uji seperti tertera pada *Klorobutanol*
Klorida <361> Tidak lebih dari 300 bpj; lakukan penetapan menggunakan 170 mg zat yang dilarutkan dalam 5 mL *etanol P,* encerkan dengan air hingga 15 mL. Gunakan 5 mL *etanol P* sebagai pengganti 5 mL air dalam penyiapan *Larutan pembanding.*

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan peneapan mengunakan 2 g zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Klorobutanol.*

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,92 mg $C_4H_2Cl_3O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu 8° - 15°.

KLOROFORM
Chloroform

Triklorometan [67-66-3]
$CHCl_3$ BM 119,38

Kloroform mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 99,5% $CHCl_3$, sisanya terdiri dari alkohol.
[Perhatian Harus diperhatikan untuk tidak menguapkan kloroform bila ada nyala, sebab akan terbentuk gas yang berbahaya].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, mudah mengalir; mempunyai sifat khas; bau eter; rasa manis dan membakar. Mendidih pada suhu lebih kurang 61°, dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Sukar larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol; dengan eter, dengan benzen, dengan heksana, dan dengan lemak dan minyak menguap.

Bobot jenis <981> Antara 1,476 dan 1,480 menunjukkan 99,0% - 99,5% $CHCl_3$.

Sisa tak menguap tidak lebih dari 20 bpj. Uapkan 50 mL zat dalam cawan platina atau porselen di atas tangas uap, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Klor bebas Pada 10 mL zat tambahkan 10 mL air dan 0,1 mL *kalium iodida LP*, kocok selama 2 menit, biarkan cairan memisah: lapisan bawah tidak berwarna ungu.

Zat mudah terarangkan <411> Masukkan 40 mL zat ke dalam tabung silinder bersumbat kaca, yang sebelummya telah dibilas dengan *asam sulfat LP* dan diamkan selama 10 menit. Tambahkan 5 mL *asam sulfat LP*, dan kocok campuran kuat selama 5 menit. Biarkan campuran memisah sempurna: lapisan kloroform tetap tidak berwarna, dan larutan asam tidak lebih berwarna dari *Larutan padanan A.*

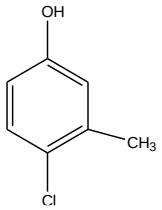
Hasil urai terklorinasi dan klorida Encerkan 2 mL lapisan asam sulfat yang dipisahkan dari lapisan kloroform pada uji Z*at mudah terarangkan* dengan 5 mL air: cairan tidak berwarna dan jernih. Jika diencerkan lebih lanjut dengan 10 mL air: tetap jernih dan dengan penambahan 3 tetes *perak nitrat LP*, tidak terjadi perubahan selama 1 menit *(hasil urai terklorinasi dan klorida)*.

Asam dan fosgen Masukkan10 mL air masingmasing ke dalam dua tabung pembanding warna 50 mL bersumbat kaca dengan diameter dalam 20 mm, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan *natrium hidroksida 0,010 N* secukupnya untuk membentuk warna merah muda yang sama, setelah dikocok kuat. Ke dalam salah satu tabung tambahkan 20,0 mL *kloroform P* dan kocok lagi. Tambahkan *natrium hidroksida 0,010 N* tetes demi tetes dari mikroburet, kocok setiap penambahan, sampai warna merah muda terbentuk lagi dengan intensitas yang sama seperti warna dalam tabung tanpa kloroform: tidak lebih dari 0,20 mL *natrium hidroksida 0,10 N* yang dibutuhkan untuk membentuk warna merah muda yang tahan selama 15 menit.

Aldehid dan keton Kocok 3,0 mL zat dengan 10 mL *air bebas amonia P* dalam tabung bersumbat kaca selama 5 menit. Setelah cairan memisah, masukkan 5 mL ekstrak air ke dalam tabung bersumbat kaca lain yang berisi 40 mL *air bebas amonia P* dan tambahkan 5 mL *kalium raksa(II) iodida alkalis P:* tidak terjadi kekeruhan atau endapan dalam waktu 1 menit.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih 30°.

KLOROKRESOL
Chlorocresol



4-Kloro-m-kresol [59-50-7]
C_7H_7ClO BM 142,58

Klorokresol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C_7H_7ClO.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; tidak berwarna atau praktis tidak berwarna; bau khas; menguap bersama uap air.

Kelarutan Sukar larut dalam air; lebih mudah larut dalam air panas; sangat mudah larut dalam etanol; larut dalam eter, dalam terpen, dalam minyak tertentu dan dalam larutan alkali hidroksida.

Kesempurnaan melarut Masukkan 1 g zat ke dalam tabung reaksi, tambahkan 0,4 mL *etanol P* dan kocok: melarut sempurna.

Identifikasi

A. Tambahkan 40 mg zat ke dalam 10 mL air, campur. Tambah 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna biru.

B. Masukkan 50 mg zat ke dalam cawan penguap, tambahkan 500 mg *natrium karbonat anhidrat P*, campur. Panaskan campuran sampai melebur. Dinginkan, tambahkan 5 mL air dan didihkan. Asamkan dengan 1 mL asam *nitrat P,* saring dan tambahkan 1 mL *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih.

Jarak lebur <1021> Antara 63º dan 66º

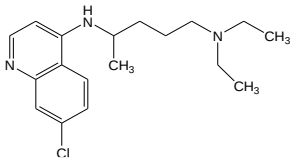
Residu tidak menguap Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat dalam cawan penguap yang telah ditara, panaskan di atas tangas uap sampai menguap, dan keringkan residu pada suhu 105º selama 1 jam.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat, masukkan ke dalam labu iodum, tambahkan 30 mL *asam asetat glasial P*; 25,0 mL *brom 0,1 N LV*; 10 mL larutan *kalium bromida P* (3 dalam 20) dan 10 mL *asam hidroklorida P*. Tutup segera, campur, dan biarkan selama 15 menit, terlindung cahaya. Segera tambahkan10 mL larutan *kalium iodida P* (1 dalam 10) dan 10 mL air, hati-hati agar uap brom tidak lolos, tutup segera, kocok campuran baik-baik. Angkat tutup, bilas tutup dan leher labu dengan sedikit air sehingga air cucian turun ke dalam labu. Tambahkan 1 mL *kloroform P*, kocok campuran baik-baik. Titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* dekat pada titik akhir. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL brom 0,1 N
setara dengan 3,565 mg C_7H_7ClO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KLOROKUIN
Chloroquine



7-Kloro-4-[[4-(dietilamino)-1-metilbutil]amino] kuinolin [54-05-7]
$C_{18}H_{26}ClN_3$ BM 319,87

Klorokuin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{18}H_{26}ClN_3$, dihitung terhadap zat kering .

Pemerian Serbuk hablur putih atau sedikit kuning, tidak berbau, rasa pahit.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam asam encer, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Klorokuin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 16 jam sebelum digunakan. Lakukan pengerjaan pada tempat kering, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. *Basa nitrogen organik* <261>

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Uji Basa nitrogen organik* <261>, kecuali menggunakan *kloroform P* sebagai pengganti *karbon disufida P*.

Larutan uji Larutkan 35 mg zat dalam 4 mL *kloroform P* dan saring melalui penyaring kering. Larutan ini mengandung 8,75 mg klorokuin per mL;

Prosedur Segera ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang antara 7 µm dan 15 µm menggunakan sel 1-mm dengan *kloroform P* sebagai blangko. Spektrum serapan inframerah *Larutan uji* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 10 µg per mL dalam larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 1000) menunjukkan maksimun dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan larutan *Klorokuin Fosfat BPFI* yang diukur dengan cara yang sama. Perbandingan serapan pada 343 nm dan 329 nm adalah antara 1,00 dan 1,15.

Jarak lebur <1021> 87° - 92°

Susut Pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

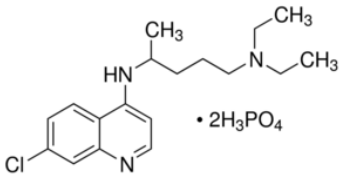
Sisa Pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Penetapan kadar Timbang seksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 15,99 mg $C_{18}H_{26}ClN_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25° masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

KLOROKUIN FOSFAT
Chloroquine Phosphate



7-Kloro-4-[[4-(dietilamino)-1-metilbutil]amino] kuinolin fosfat(1:2) [50-63-5]
$C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$ BM 515,86

Klorokuin Fosfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0 % $C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih; tidak berbau; rasa pahit. Warna memudar perlahan jika terkena cahaya. pH larutan lebih kurang 4,5.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Klorokuin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Hidroksiklorokuin Sulfat BPFI* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>; gunakan *kloroform P* sebagai pengganti *karbondisulfida P*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 1000) menunjukkan maksimun dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Klorokuin Fosfat BPFI*: perbandingan serapan pada 343 nm dan 329 nm antara 1,00 dan 1,15.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 16 jam.

pH <1071> Lebih kurang 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat.

Jarak lebur <1021> Antara 193º dan 195º untuk bentuk polimorfis pertama. Antara 210º dan 215º untuk bentuk polimorfis kedua. Antara 193º dan 215º untuk campuran kedua polimorfisa.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama lebih kurang 13,6 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 2000 mL air, tambahkan 2,0 mL *asam perklorat P*, campur. Atur pH hingga 2,5 $\pm$ 0,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (78:22). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorokuin fosfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Hidroksiklorokuin Sulfat BPFI* dan *Klorokuin Fosfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar klorokuin fosfat lebih kurang 0,15 mg dan kadar hidroksiklorokuin sulfat 0,015 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 224 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 25° ± 5°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti pada *Prosedur:* waktu retensi relatif klorokuin fosfat dan hidroksiklorokuin sulfat berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 0,8; resolusi, *R*, antara kedua puncak tidak kurang dari 1,5; efisiensi kolom untuk kedua zat tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung

persentase klorokuin fosfat, $C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Klorokuin Fosfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET KLOROKUIN FOSFAT
Chloroquine Phosphate Tablets

Tablet Klorokuin Fosfat mengandung Klorokuin Fosfat, $C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorokuin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Hidroksiklorokuin Sulfat BPFI* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. *Larutan baku* Timbang sejumlah *Klorokuin Fosfat BPFI* larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 7,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet, larutkan dalam air hingga kadar setara dengan 7,5 µg per mL dan saring.

Prosedur Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku*. Perbandingan serapan ultraviolet *Larutan uji* pada panjang gelombang 343 nm dan 329 nm: antara 1,00 dan 1,15.

B. Larutkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg zat dalam 20 mL air, saring. Pada filtrat tambahkan 5 mL *trinitrofenol LP*: terbentuk endapan kuning. Saring dan cuci endapan dengan air hingga air pencuci tidak berwarna. Keringkan di atas *silika gel P*: residu akan melebur antara 205º dan 210º. *[Perhatian Senyawa pikrat mudah meledak]*

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Klorokuin Fosfat BPFI* dalam pelarut yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 343 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, *Fase gerak*, dan *Larutan baku* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klorokuin fosfat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 7,5 mg klorokuin fosfat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Sonikasi selama 20 menit. Saring 10 mL larutan melalui penyaring nilon dengan porositas 0,2 µm, buang 4 mL filtrat pertama.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Amodiakuin Hidroklorida BPFI* dan *Klorokuin Fosfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,15 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 224 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif klorokuin fosfat dan amodiakuin hidroklorida berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi, *R*, antara kedua puncak tidak kurang dari 1,5; efisiensi kolom untuk kedua zat tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif untuk kedua zat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klorokuin fosfat, $C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$ dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Klorokuin Fosfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan*

baku; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI KLOROKUIN HIDROKLORIDA
Chloroquine Hydrochloride Injection

Injeksi Klorokuin Hidroklorida adalah larutan steril klorokuin dalam *Air untuk Injeksi* yang dibuat dengan penambahan asam hidroklorida. Tiap mL mengandung klorokuin hidroklorida, $C_{18}H_{26}ClN_3$.2HCl tidak kurang dari 47,5 mg dan tidak lebih dari 52,5 mg.

Baku pembanding *Klorokuin Fosfat BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang digunakan untuk pengukuran serapan pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Klorokuin Fosfat BPFI*. Perbandingan A_{343}/A_{329} antara 1,00 dan 1,15.

B. Ke dalam 20 mL injeksi yang diencerkan dengan air, sehingga mengandung lebih kurang 20 mg klorokuin hidroklorida, tambahkan 5 mL *trinitrofenol LP*: terbentuk endapan kuning. Saring dan cuci endapan dengan air sampai cucian terakhir tidak berwarna, keringkan di atas *silika gel P*: endapan melebur antara 205˚dan 210˚ *[Perhatian Senyawa pikrat mudah meledak]*.

C. Menunjukan reaksi klorida seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,7 unit *Endotoksin FI* per mg klorokuin hidroklorida.

pH < 1071> Antara 5,5 dan 6,5.

Persyaratan lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 150 mg klorokuin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida encer P* (1 dalam 100), dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorokuin Fosfat BPFI* larutkan dalam *asam hidroklorida encer P* (1 dalam 1000), encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *asam hidroklorida encer P* (1 dalam 1000) hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

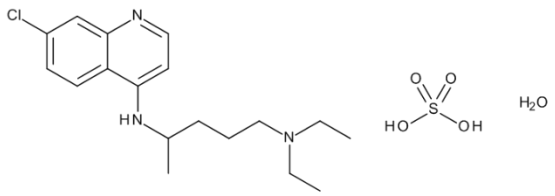
Prosedur Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 343 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg klorokuin hidroklorida, $C_{18}H_{26}ClN_3$.2HCl, dalam injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$15{,}23C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Klorokuin Fosfat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*, A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.

KLOROKUIN SULFAT
Chloroquine Sulphate



4-(7-Kloro-4-kuinolilamino)pentil-dietilamina sulfat monohidrat [132-73-0]
$C_{18}H_{26}ClN_3.H_2SO_4.H_2O$ BM 436,0

Klorokuin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{18}H_{26}ClN_3.H_2SO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metanol, sangat sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Klorokuin Sulfat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

Lakukan identifikasi *B* dan *D* atau *A, C* dan *D.*

A. Larutkan 0,1 g zat dalam 100-mL air. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan pada panjang

gelombang antara 210 dan 370 nm. Larutan menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 220; 235; 256; 329; dan 342 nm. Serapan jenis pada masing-masing panjang gelombang maksimum berturut-turut adalah 730-810; 430-470; 370-410; 400-440; dan 430-470.

B. Larutkan secara terpisah 0,1 g zat dan *Klorokuin sulfat BPFI* dalam 10 mL air. Tambahkan 2 mL *natrium hidroksida P* 8,5%. Ekstraksi 2 kali, masing-masing dengan 20 mL *metilen klorida P*, gabungkan lapisan organik, bilas dengan air, keringkan dengan *natrium sulfat anhidrat P*, uapkan hingga kering, dan larutkan residu secara terpisah masing-masing dengan 2 mL *metilen klorida P*. Spektrum serapan inframerah zat menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorokuin Sulfat BPFI*.

C. Larutkan 25 mg zat dalam 20 mL air, tambahkan 8 mL *asam pikrat P* yang dibuat dari 0,25 mL *natrium hidroksida 10 N* dan encerkan dengan larutan jenuh *asam pikrat P* dalam air hingga 100 mL: terbentuk endapan. Bilas endapan dengan air, kemudian dengan *etanol P*, dan terakhir bilas dengan *eter P*. Residu melebur pada suhu antara 206º - 209º.

D. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0 g zat dalam 25 mL *air bebas karbon dioksida P*.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V5* atau *X5*; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0 g zat dalam 20 mL *air bebas karbon dioksida P*.

pH <1071> 4,0 sampai 5,0.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%. lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% sampai 5,0%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Logam berat <371> *Metode II* Memenuhi syarat. Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan dengan menggunakan 12 mL larutan yang dibuat sebagai berikut: 2 g zat yang dilarutkan dalam 10 mL air, tambahkan 5 mL *amonium pekat P*, kocok dengan 40 mL *eter P*. Saring lapisan air dan netralkan filtrat dengan *asam asetat glasial P*. Panaskan diatas tangas air untuk menghilangkan *eter P*. Biarkan dingin, kemudian encerkan dengan air sampai 20,0 mL. Gunakan larutan baku timbal (2 bpj) sebagai pembanding.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *dietilamina P- sikloheksana P-metilen klorida P* (10:40:50).

Penjerap Campuran *silika gel GF*$_{254}$.

Larutan uji Timbang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku A Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku B Pipet 5 mL *Larutan baku A* ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

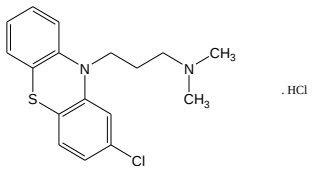
Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji*, *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi. Masukkan ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku A* (1,0%) dan tidak satupun bercak lebih intensif dari bercak yang diperoleh dari *Larutan baku B* (0,5%).

Penetapan kadar Timbang saksama 400 mg zat, tambahkan 50 mL *asam asetat anhidrat P*. Lakukan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 M*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL asam perklorat 0,1 M
setara dengan 41,8 mg $C_{18}H_{28}ClN_3O_4S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

KLORPROMAZIN HIDROKLORIDA
Chlorpromazine Hydrochloride



2-Kloro-10-[3-(dimetilamino)propil] Fenotiazina monohidroklorida [69-09-0]
$C_{17}H_{19}ClN_2S.HC1$ BM 355,33

Klorpromazin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{17}H_{19}ClN_2S.HC1$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau agak krem putih; tidak berbau. Warna menjadi gelap karena pengaruh cahaya.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; tidak larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Klorpromazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorpromazin Hidroklorida BPFI*.

B. Bercak utama yang diperoleh pada uji *Fenotiazina teralkilasi lain* sesuai dengan R_f dari bercak utama *Larutan baku*.

C. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 195° dan 198°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301>Tidak lebih dari 0,1%.

Fenotiazina teralkilasi lain Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran segar *eter P-etil asetat P* yang dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P* (1:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Klorpromazin Hidroklorida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Enceran larutan baku Encerkan *Larutan baku* secara kuantitatif dan bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan uji Larutkan 45,0 mg zat dalam 10 mL *metanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *Silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara selama 20 menit. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Luas dan intensitas tiap bercak selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak *Enceran larutan baku* (0,5%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, larutkan dalam 70 mL *asam asetat glasial P*. Tambahkan 10 mL *larutan raksa(II) asetat LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometri.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 35,53 mg $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI KLORPROMAZIN HIDROKLORIDA
Chlorpromazine Hydrochloride Injection

Injeksi Klorpromazin Hidroklorida adalah larutan steril dari klorpromazin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Tiap mL mengandung klorpromazin hidroklorida, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, tidak kurang dari 23,75 mg dan tidak lebih dari 26,25 mg.

Baku pembanding *Klorpromazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *[Catatan Selama pengujian, lindungi Larutan baku, Larutan uji dan Baku pembanding dari cahaya langsung, atau gunakan peralatan kaca aktinik rendah. Segera lakukan pengujian.]*

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran segar *eter P-etil asetat P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P* (1:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Klorpromazin Hidroklorida BPFI* dalam enceran *metanol P* (9 dalam 10) hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL.

Larutan uji Pindahkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg klopromazin hidroklorida ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dan berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga sepuluh cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara selama 20 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan dari *Larutan baku*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,4 dan 5,4.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 6,9 unit *Endotoksin FI* per mg klorpromazin hidroklorida.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Klorpromazin sulfoksida Tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan Lakukan pengujian dalam keadaan terlindung cahaya, sedapat mungkin hindarkan penggunaan cahaya buatan]*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran segar *eter P-etil asetat P* yang telah dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorpromazin Hidroklorida BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg klopromazin hidroklorida masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 4 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Keringkan dengan menggunakan aliran *nitrogen P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat lebih kurang tiga belas cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara selama 30 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Luas dan intensitas tiap bercak lain, selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorpromazin Hidroklorida BPFI* larutkan dalam *asam hidroklorida 0,1 N*, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 8 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam corong pisah 250 mL, tambahkan lebih kurang 20 mL air, basakan dengan *amonium hidroksida P*, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 mL *eter P*. Ekstraksi kumpulan ekstrak eter empat kali, tiap kali dengan 25 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, kumpulkan ekstrak asam ke dalam labu tentukur 250-mL. Alirkan udara untuk menguapkan sisa eter, tambahkan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm dan 277 nm dalam sel 1 cm. Gunakan *asam hidroklorida 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg klorpromazin hidroklorida, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HC1$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$12{,}5\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{(A_{254}-A_{277})_U}{(A_{254}-A_{277})_S}\right)$$

C adalah kadar *Klorpromazin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; $(A_{254}-A_{277})_U$ dan $(A_{254}-A_{277})_S$ berturut-turut adalah perbedaan serapan pada panjang gelombang 254 nm dan 277 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya menggunakan kaca Tipe I, terlindung cahaya.

SIRUP KLORPROMAZIN HIDROKLORIDA
Chlorpromazine Hidrochloride Syrup

Sirup Klorpromazin Hidroklorida mengandung klorpromazin hidroklorida, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, tidak kurang dari 190 mg dan tidak lebih dari 210 mg per 100 mL.

Baku pembanding *Klorpromazin Hidroklorida BPFI;* Lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *[Catatan Lindungi larutan uji dan larutan baku dari cahaya atau gunakan alat gelas aktinik rendah dan segera lakukan penetapan]*

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P* yang dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P-eter P-metanol P* (75:25:20) yang dibuat segar.

Penampak bercak Larutkan 100 mg *platina klorida P* dalam 10 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, tambahkan 25 mL larutan *kalium iodida P* (1 dalam 25) dan 0,5 mL *asam format P*, encerkan dengan air hingga 100 mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorpromazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 20 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 125-mL. Tambahkan 10 mL air, 2 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2). Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 mL *eter P*. Saring kumpulan ekstrak eter melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Uapkan ekstrak eter dengan *nitrogen P* sampai lebih kurang 5 mL. Pindahkan larutan secara kuantitatif ke dalam tabung

sentrifuga 40 mL. Uapkan dengan bantuan aliran *nitrogen P* pada pemanasan sedang sampai kering. Larutkan residu dalam 100 mL *metanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 15 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak yang diperoleh dari *Larutan baku.*

B. Encerkan sejumlah volume sirup dengan air volume sama. Larutan memberikan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Klorpromazin sulfoksida Tidak lebih dari 5,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P* yang dijenuhkan dengan *amonium hidroksida P-eter P-metanol P* (75:25:20) yang dibuat segar.

Penampak bercak Larutkan 100 mg *platina klorida P* dalam 10 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, tambahkan 25 mL larutan *kalium iodida P* (1 dalam 25), 0,5 mL *asam format P*, encerkan dengan air hingga 100 mL.

Larutan baku klorpromazin sulfoksida Timbang saksama sejumlah *Klorpromazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 10,6 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 2 mL *hidrogen peroksida P* 30% dan panaskan pada suhu 60º selama 10 menit. Dinginkan, encerkan dengan *natrium bisulfit 1 M* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan, masukkan ke dalam corong pisah 60 mL, tambahkan 2 mL larutan *natrium hidroksida* P (1 dalam 2), campur. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 mL *eter P*. Saring kumpulan ekstrak eter melalui *natrium sulfat anhidrat P* yang telah dibasahi dengan eter ke dalam Erlenmeyer 250 mL. Uapkan ekstrak hati-hati sampai kering. Larutkan residu dalam 10,0 mL *metanol P*, jika perlu saring. Tiap mL larutan ini mengandung 1 mg klorpromazin sulfoksida.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 20 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 125 mL. Tambahkan 10 mL air dan 2 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2). Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 30 mL *eter P*. Saring kumpulan ekstrak eter melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Uapkan ekstrak eter dengan bantuan aliran uap *nitrogen P* sampai lebih kurang 5 mL. Pindahkan larutan secara kuantitatif ke dalam tabung sentrifuga 40 mL. Uapkan dengan bantuan aliran *nitrogen P* pada pemanasan sedang sampai kering. Larutkan residu dalam 1,0 mL *metanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 15 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku klorpromazin sulfoksida* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: Harga R_f bercak sekunder dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak dari *Larutan baku klorpromazin sulfoksida.* Ukuran dan intensitas bercak tidak lebih besar dari bercak *Larutan baku klorpromazin sulfoksida.*

Penetapan kadar

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume sirup setara dengan lebih kurang 10 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Klorpromazin Hidroklorida*, dimulai dengan "Pipet 10 mL larutan."

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Klorpromazin Hidroklorida*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm dan 277 nm, menggunakan *asam hidroklorida 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg klorpromazin hidroklorida, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$ dalam mg, dalam tiap mL sirup yang digunakan dengan rumus :

$$12{,}5\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{(A_{254}-A_{277})_U}{(A_{254}-A_{277})_S}\right)$$

C adalah kadar *Klorpromazin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; V* adalah volume dalam mL sirup yang digunakan; $(A_{254}-A_{277})_U$ dan $(A_{254}-A_{277})_S$ berturut-turut adalah perbedaan serapan pada panjang gelombang *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

TABLET KLORPROMAZIN HIDROKLORIDA
Chlorpromazine Hydrochloride Tablets

Tablet Klorpromazin Hidroklorida mengandung klorpromazin hidroklorida, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HC1$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorpromazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Memenuhi uji *B* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Klorpromazin Hidroklorida*.

B. Digesti sejumlah serbuk tablet setara dengan 25 mg klorpromazin hidroklorida dengan 25 mL air, saring. Larutan memenuhi uji *C* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Klorpromazin Hidroklorida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 1: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{19}ClN_2S.HC1$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan Media disolusi, dan serapan larutan baku *Klorpromazin Hidroklorida* BPFI dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{17}H_{19}ClN_2S.HC1$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Fenotiazina teralkilasi lain Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Penjerap*, *Larutan baku*, *Enceran larutan baku* dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Fenotiazina teralkilasi lain* dalam *Klorpromazin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bersumbat, tambahkan 10 mL *metanol P*, kocok kuat dan sentrifus (jika tablet bersalut gula, cuci lebih dahulu dengan air untuk menghilangkan gula).

Penetapan kadar

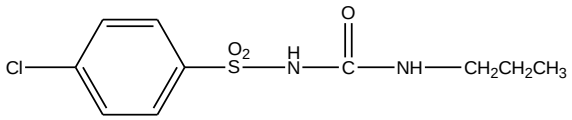
Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klorpromazin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan lebih kurang 200 mL air dan 5 mL *asam hidroklorida P*, tutup, kocok selama lebih kurang 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Saring sebagian larutan, buang 50 mL filtrat pertama. Pipet 10 mL filtrat berikutnya, lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Klorpromazin Hidroklorida* mulai dengan: "Pipet 10 mL larutan". Hitung jumlah dalam mg klorpromazin hidroklorida, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HC1$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$12{,}5C\left(\frac{(A_{254}-A_{277})_U}{(A_{254}-A_{277})_S}\right)$$

C adalah kadar *Klorpromazin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; $(A_{254}–A_{277})_U$ dan $(A_{254}–A_{277})_S$ berturut-turut adalah perbedaan serapan pada panjang gelombang 254 nm dan 277 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

KLORPROPAMIDA
Chlorpropamide



1-[(p-Klorofenil)sulfonil]-3-propilurea [94-20-2]
$C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ BM 276,74

Klorpropamida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih; berbau lemah.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Klorpropamida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorpropamida BPFI*.

B. Memenuhi *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *metilen klorida P-metanol P-sikloheksana P-Amonium hidroksida P* (100:50:30:10).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *aseton P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Jarak lebur <1021> Antara 126° dan 129°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Sisa pemijaran <301>Tidak lebih dari 0,4%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* dan enceran *asam asetat glasial P* (1 dalam 100) volume sama. *[Catatan asetonitril P tidak boleh lebih dari 50%]*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorpropamida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, campur. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klorpropamida, $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klorpropamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET KLORPROPAMIDA
Chlorpropamida Tablets

Tablet Klorpropamida mengandung klorpropamida, $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorpropamida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Kocok sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klorpropamida dengan 20 mL *asam hidroklorida 1 N* dan ekstraksi dengan 50 mL *kloroform P*. Saring fase kloroform melalui kapas yang telah dicuci *kloroform P* ke dalam gelas piala yang sesuai. Uapkan kloroform di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara kering hingga mengering. Keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam: residu memenuhi uji *Identifikasi* dalam *Klorpropamida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* dan serapan larutan baku *Klorpropamida BPFI* dalam *asam hidroklorida 0,1 N* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 230 nm *[Catatan Volume etanol yang digunakan untuk melarutkan Klorpropamida BPFI tidak lebih dari 10% dari volume akhir larutan baku]*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klorpropamida*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 50 mg klorpropamida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, kocok dan saring, buang 10 mL filtrat pertama. Pipet 10 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klorpropamida*.

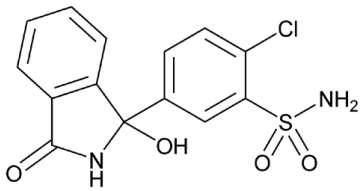
Hitung jumlah dalam mg klorpropamida, $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Klorpropamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik

KLORTALIDON
Chlorthalidone



2-Kloro-5(1-hidroksi-3-okso-1-isoindolinil) benzensulfonamida [77-36-1]
$C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ BM 338,77

Klortalidon mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai putih kekuningan; melebur pada suhu di atas 215º disertai dengan peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam eter dan dalam kloroform; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Klortalidon BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klortalidon BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam desikator.
[Catatan Senyawa sejenis A klortalidon adalah asam 4'-kloro-3'-sulfamoil-2-benzofenon karboksilat].

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klortalidon BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 100 µg per mL dalam campuran *asam hidroklorida 2 N-metanol P* (1 dalam 50) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Klortalidon BPFI*: serapan masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm berbeda tidak lebih dari 4,0%.

C. Larutkan lebih kurang 50 mg zat dalam 3 mL *asam sulfat P*: terjadi warna kuning terang.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,4%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam, menggunakan 2 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,035%; lakukan penetapan menggunakan filtrat yang diperoleh dengan mengocok 1,0 g zat dengan 40 mL air selama 5 menit dan saring melalui kertas saring bebas klorida yang sebelumnya telah dicuci dengan air: filtrat menunjukkan kandungan klorida tidak lebih dari 0,50 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik A klortalidon Tidak lebih dari 1,0%; Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali hitung persentase *Senyawa Sejenis A Klortalidon* dengan rumus:

$$0{,}1\left(\frac{C_R}{C_T}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C_R adalah kadar *Senyawa Sejenis A Klortalidon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_T adalah kadar klortalidon dalam mg per mL *Larutan uji*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak senyawa sejenis A klortalidon terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *amonium fosfat dibasa 0,01 M-metanol P* (3:2), atur pH hingga 5,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan.

Larutan baku internal Larutkan 2,7-naftalenadiol dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan senyawa sejenis A klortalidon Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klortalidon BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klortalidon BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL yang berisi 5,0 mL *Larutan baku internal* dan 10,0 mL *Larutan senyawa sejenis A klortalidon*. Encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung klortalidon dan *Senyawa Sejenis A Klortalidon* berturut-turut lebih kurang 0,1 mg dan 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL yang berisi 5,0 mL *Larutan baku internal* dan 10,0 mL *metanol P*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang

1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif *Senyawa Sejenis A Klortalidon*, klortalidon dan baku internal berturut-turut lebih kurang 0,5; 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara klortalidon dan *Senyawa Sejenis A Klortalidon* tidak kurang dari 1,5 dan antara klortalidon dan baku internal tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak klortalidon dan *Senyawa Sejenis A Klortalidon* tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klortalidon, $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Klortalidon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klortalidon terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET KLORTALIDON
Chlorthalidone Tablets

Tablet Klortalidon mengandung klortalidon, $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$, tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 108,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klortalidon BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 100 mg klortalidon, ekstraksi dengan 10 mL *aseton P* di atas tangas uap selama 5 menit. Saring larutan ke dalam gelas piala 50 mL, tambahkan 20 mL air, dan didihkan di atas tangas uap selama 5 menit, alirkan udara secara hati-hati untuk membebaskan aseton. Dinginkan di atas tangas es, saring dan keringkan hablur pada suhu 105° selama 4 jam: hablur yang diperoleh memenuhi uji *Identifikasi A* pada *Klortalidon.*

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klortalidon BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah klortalidon yang terlarut dengan mengukur alikot, jika perlu encerkan dengan air hingga diperoleh kadar yang sebanding dengan *Larutan baku*, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 70%(Q) $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Larutan baku internal* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klortalidon*.

Larutan baku Buat seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Klortalidon*, kecuali menggunakan 10,0 mL *metanol P* sebagai pengganti *Larutan senyawa sejenis A klortalidon*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klortalidon, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dalam lebih kurang 50 mL *metanol P*, kocok selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Masukkan lebih kurang 30 mL larutan ini ke dalam tabung sentrifuga 50 mL, dan sentrifus selama 10 menit. Pipet 5,0 mL beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL yang berisi 5,0 mL *Larutan baku internal* dan 10,0 mL *metanol P*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara klortalidon dan baku internal tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak klortalidon dan baku internal tidak lebih dari 2,0, dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif klortalidon dan baku internal berturut-turut 0,8 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

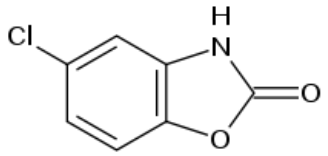
$$1000C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Klortalidon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* R_U dan R_S berturut-turut adalah

perbandingan respons puncak klortalidon dan baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KLORZOKSAZON
Chlorzoxazone



5-Kloro-2-benzoksazolinon [95-25-0]
$C_7H_4ClNO_2$ BM 169,56
Klorzoksazon mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_7H_4ClNO_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol, dalam isopropil alkohol dan dalam metanol; larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam amonium hidroksida.

Baku pembanding *Klorzoksazon BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Klorzoksazon BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya di tempat dingin dan kering.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klorzoksazon BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Klorzoksazon BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 189° dan 194°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *heksan P-dioksan P* (63:37).

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klozoksazon BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 100 µg per mL.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *p-klorofenol P*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan mengering di udara dan amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Ukuran dan intensitas masing-masing bercak selain bercak klorzoksazon *Larutan uji* tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku 1* (0,5%). Masukkan lempeng ke dalam bejana tertutup yang berisi uap iodum: ukuran dan intensitas masing-masing bercak selain bercak klorzoksazon dari *Larutan uji* tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku 2* (0,25%).

Klorin Antara 20,6% dan 21,2% dihitung terhadap zat kering. Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 10 mL *etanol P* dalam labu yang sesuai. Tambahkan 3,5 g katalisator nikel-alumunium Raney dan refluks. Dinginkan labu dalam tangas es dan tambahkan 75 mL *natrium hidroksida 2,5 N* melalui pendingin. Setelah reaksi selesai, pindahkan tangas es. Setelah 10 menit, panaskan labu hati-hati, naikkan suhu sedikit demi sedikit hingga refluks berlangsung cepat. Setelah 90 menit dari waktu penambahan alkali, hentikan pemanasan, dinginkan dan bilas pendingin dengan air dan tambahkan air bilasan ke dalam labu. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 200-mL. Cuci residu dengan air dan masukkan air cucian ke dalam labu tentukur. Encerkan dengan air sampai tanda. Pindahkan 100,0 mL larutan ke dalam gelas piala, netralkan dan asamkan (gunakan *merah kongo LP* sebagai indikator) dengan penambahan *asam nitrat P* sambil dicampur. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri menggunakan elektrode perak-kalomel.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg Cl

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klorzoksazon BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pindahkan 4,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 282 nm dalam sel 1-cm. Gunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg klorzoksazon, $C_7H_4ClNO_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$2{,}5C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Klorzoksazon BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET KLORZOKSAZON
Chlorzoxazone Tablets

Tablet Klorzoksazon mengandung klorzoksazon, $C_7H_4ClNO_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klorzoksazon BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klorzoksazon, dispersikan dalam 100 mL *metanol P*, kocok selama 15 menit dan saring. Pipet 2 mL filtrat, ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda: spektrum serapan ultraviolet menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Klorzoksazon BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>*[Catatan Gunakan bejana 2 liter]*

Media disolusi: 1800 mL *dapar fosfat pH 8,0*

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_7H_4ClNO_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Klorzoksazon BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_7H_4ClNO_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam asetat 1% Encerkan 10,0 mL *asam asetat glasial P* dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P-asam asetat glasial P* (70:30:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah fenasetin, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klorzoksazon BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL yang berisi 10 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Larutan asam asetat 1%* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *p-klorofenol P*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 8,5 mg per mL. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL yang berisi 4 mL *Larutan baku persediaan* dan 10 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Larutan asam asetat 1%* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 125 mg klorzoksazon, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 70 mL *asetonitril P* dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Saring larutan, buang 10 mL fitrat pertama. Pipet 5 mL filtrat ke dalam labu tentukur 50-mL yang berisi 10,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Larutan asam asetat 1%* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif fenasetin, klorzoksazon dan *p-klorofenol P* masing-masing berturut-turut lebih kurang dari 0,7; 1,0; dan 1,2; resolusi, *R*, antara puncak klorzoksazon dan *p-klorofenol P* tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

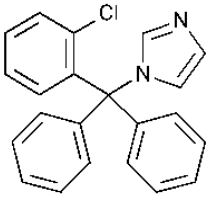
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klorzoksazon, $C_7H_4ClNO_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Klorzoksazon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klorzoksazon terhadap fenasetin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

KLOTRIMAZOL
Clotrimazole



1-(o-Kloro-α,α-difenilbenzil)imidazol [23593-75-1]
$C_{22}H_{17}ClN_2$ BM 344,84
`

Klotrimazol mengandung, $C_{22}H_{17}ClN_2$, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai kuning muda. Melebur pada suhu lebih kurang 142º, disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam metanol, dalam aseton, dalam kloroform dan dalam etanol.

Baku pembanding *Klotrimazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klotrimazol*; *Imidazol BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klotrimazol BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Imidazol Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatrografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P - kloroform P* (3:2).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Imidazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar 500 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 100 mg per mL.

Prosedur Totolkan masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Biarkan totolan mengering, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara selama 5 menit, tempatkan lempeng dalam bejana tertutup berisi cawan dengan 100 g *iodum P*, biarkan selama lebih kurang 60 menit. Angkat lempeng dan amati kromatogram: bercak warna cokelat yang diperoleh dari *Larutan uji* pada R_f yang sesuai dengan bercak utama *Larutan baku* tidak lebih besar dalam ukuran dan intensitas dari pada bercak utama *Larutan baku*.

Cemaran organik A klotrimazol Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis A Klotrimazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *metanol P* sejumlah 75% volume labu tentukur, encerkan dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, dan larutkan dalam 5 mL *metanol P*. Tambahkan 2,5 mL *Dapar*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan campur.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak senyawa sejenis A klotrimazol. Hitung persentase senyawa sejenis A klotrimazol, $C_{19}H_{15}ClO$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A klotrimazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar klotrimazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* dengan kadar 4,35 mg per mL.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (3:1), saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,2 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Perbandingan volume dapat disesuaikan untuk memperoleh resolusi yang dikehendaki.

Larutan baku Timbang saksama *Klotrimazol BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 0,5 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama *Klotrimazol BPFI* dan *Senyawa sejenis A Klotrimazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klotrimazol dan senyawa sejenis A klotrimazol masing-masing adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2 dan resolusi, *R*, antara puncak klotrimazol dan senyawa sejenis A klotrimazol tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak klotrimazol *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klotrimazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar klotrimazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KRIM KLOTRIMAZOL
Clotrimazole Cream

Krim Klotrimazol mengandung Klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klotrimazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPFI*.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang sejumlah *kalium fosfat dibasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 4,35 mg per mL.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Perbandingan volume dapat diubah untuk mendapatkan resolusi yang diinginkan]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klotrimazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Klotrimazol BPFI* dan *Senyawa sejenis A Klotrimazol BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 25 mg klotrimazol, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL bertutup ulir, tambahkan 25,0 mL *metanol P*. Panaskan di dalam tangas air pada suhu 50º selama 5 menit sambil sesekali dikocok. Angkat tabung, kocok kuat selama 5 menit, dinginkan dalam tangas es metanol selama 15 menit, dan segera sentrifus. Pindahkan beningan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 20,0 mL *metanol P* ke dalam tabung sentrifuga, ulangi ekstraksi mulai dari ”Panaskan di dalam tangas air pada suhu 50°”. Pindahkan beningan ke dalam labu tentukur 50-mL yang berisi beningan hasil ekstraksi pertama encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan

ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak klotrimazol dan senyawa sejenis A klotrimazol tidak kurang dari 2,0; waktu retensi relatif klotrimazol dan senyawa sejenis A klotrimazol berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, dalam krim dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Klotrimazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera dalam etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau wadah tertutup rapat, pada suhu antara 2º dan 30º.

Penandaan Jika digunakan untuk sediaan vaginal, pada etiket harus dicantumkan "Krim vaginal klotrimazol".

LARUTAN TOPIKAL KLOTRIMAZOL
Clotrimazole Topical Solution

Larutan Topikal Klotrimazol adalah larutan klotrimazol dalam pelarut hidrofil bukan air yang sesuai. Mengandung Klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klotrimazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPFI* [(o-klorofenil) difenilmetanol $C_{19}H_{15}ClO$ BM 294,78]; tidak boleh dikeringkan; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Fase gerak Masukkan 200 mL *eter P* ke dalam bejana kromatografi. Letakkan gelas kimia yang berisi 25 mL *amonium hidroksida P* di dalamnya, tutup bejana dan biarkan selama 2 jam sampai terjadi kesetimbangan.

Penampak bercak Larutkan 3 g *bismut subnitrat P* dan 30 g *kalium iodida P* dalam 10 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 4) encerkan dengan air hingga 100 mL, campur. Pipet 10 mL larutan tambahkan 5 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 4), encerkan dengan air hingga 200 mL, campur.

Larutan baku Timbang sejumlah *Klotrimazol BPFI,* larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan topikal setara dengan lebih kurang 10 mg klotrimazol ke dalam tabung sentrifuga 50 mL bertutup ulir dan masukkan 5 mL larutan *amonium hidroksida P* (1 dalam 100) dan 10 mL *kloroform P*, kocok kuat dan sentrifus sampai diperoleh fase kloroform yang jernih.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan* baku. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: bercak utama *Larutan baku* dan *Larutan uji* berwarna jingga.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat dibasa dan *Dapar* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klotrimazol*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar* (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 66 mg testosteron propionat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 75 mL *metanol P*, encerkan dengan *Larutan kalium fosfat dibasa* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Klotrimazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Pipet 12 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 4 mL *Larutan kalium fosfat dibasa* dan 3 mL *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan topikal setara dengan lebih kurang 50 mg klotrimazol ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom pelindung 2,1 mm × 6 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 10 µm dan kolom analitik 3,9

mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A klotrimazol dan klotrimazol berturut-turut adalah 0,9 dan 1,0. Resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A klotrimazol dan klotrimazol tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif klotrimazol dan testosteron propionat berturut-turut adalah 1,0 dan 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, dalam tiap mL larutan topikal dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)50$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klotrimazol terhadap testosteron propionat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Klotrimazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL larutan topikal yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 2º dan 30º.

TABLET VAGINAL KLOTRIMAZOL
Clotrimazole Vaginal Tablets

Tablet Vaginal Klotrimazol mengandung Klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Klotrimazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Klotrimazol BPFI* [(o-klorofenil) difenilmetanol $C_{19}H_{15}ClO$ BM 294,78]; tidak boleh dikeringkan; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Masukkan 200 mL *eter P* ke dalam bejana kromatografi, letakkan gelas kimia yang berisi 25 mL *amonium hidroksida P* di dalamnya, tutup bejana dan biarkan sampai terjadi kesetimbangan selama 2 jam.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Penampak bercak Larutkan 3 g bismut subnitrat dan 30 g kalium iodida dalam 10 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 4) encerkan dengan air hingga 100 mL, campur. Pipet 10 mL larutan tambahkan 5 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 4), encerkan dengan air hingga 200 mL, campur.

Larutan baku Timbang sejumlah Klotrimazol BPFI, larutkan dalam kloroform P hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 50 mg klotrimazol, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir 50 mL dan masukkan 10 mL *kloroform P* kocok kuat selama 2 menit, sentrifus sampai jernih. *[Catatan Beningan mungkin masih sedikit keruh]*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan di udara. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan *Larutan* baku. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: bercak utama *Larutan baku* dan *Larutan uji* berwarna jingga.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 20 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat dibasa, *Larutan baku internal*, *Larutan baku*, *Larutan resolusi*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Larutan topikal Klotrimazol*

Fase gerak Buat campuran *Metanol P- Larutan kalium fosfat dibasa* (3:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet vaginal. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg klotrimazol, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir 50 mL, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal* dan 15 mL *Fase gerak*, goyang selama 15 menit dan sentrifus selama 10 menit. Masukkan beningan ke dalam labu tentukur 100-mL menggunakan alat suntik yang sesuai. Bilas alat suntik dengan 25 mL *Fase gerak*, tambahkan bilasan ke dalam tabung sentrifuga, goyang selama 15 menit dan sentrifus selama 10 menit. Masukkan beningan ke dalam labu tentukur yang sama menggunakan alat suntik yang sesuai. Bilas alat suntik dengan 25 mL *Fase gerak*, tambahkan bilasan ke dalam labu tentukur yang sama, goyang selama 15 menit dan sentrifus selama 10 menit. Masukkan beningan ke dalam labu tentukur yang sama menggunakan alat suntik yang sesuai. Bilas alat suntik dengan 25 mL *Fase gerak*, tambahkan

bilasan ke dalam labu tentukur yang sama dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

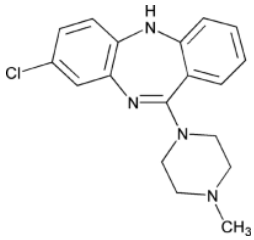
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg klotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)100C$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak klotrimazol terhadap testosteron propionat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Klotrimazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KLOZAPIN
Clozapine



8-Kloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzol[b,e][1,4]diazepin [5786-21-0].
$C_{18}H_{19}ClN_4$ BM 326,82

Klozapin mengandung, $C_{18}H_{19}ClN_4$, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; kuning.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam kloroform, dalam aseton, dan dalam etanol; sukar larut dalam asetonitril.

Baku pembanding *Klozapin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Campuran Resolusi Klozapin BPFI*, mengandung komponen berikut: Klozapin, Cemaran A, Cemaran B, Cemaran C, dan Cemaran D.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Klozapin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P* - air (4:1).

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 2,0 g per L, atur pH hingga 2,4 dengan penambahan *asam fosfat P (85%)*. *[Catatan pH larutan harus di bawah 2,4].*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran *asetonitril P – metanol P – Dapar* (1:1:8), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P – metanol P - Dapar* (2:2:1), Saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 4 mg *Campuran Resolusi Klozapin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Larutkan dalam 4 mL *metanol P*, tambahkan 1 mL air, dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klozapin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,75 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *metanol P* sebanyak 80% volume labu, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,75 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 257 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
4	100	0
24	0	100
29	0	100
40	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, puncak cemaran C dan klozapin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera

pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0% untuk klozapin. *[Catatan waktu retensi relatif tertera pada Tabel]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. *[Catatan Abaikan puncak dengan luas kurang dari 0,5 kali luas puncak klozapin dari larutan baku]*. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dan cemaran lain dalam zat, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak klozapin dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klozapin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar klozapin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Cemaran C	0,9	1,0	0,3
Klozapin	1,0	-	-
Cemaran D	1,1	0,35	0,2
Cemaran A	1,6	1,2	0,1
Cemaran B	1,7	1,0	0,2
Cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,6

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P – trietilamin P* - air (800:0,75:200).

Pengencer Campuran *metanol P*- air (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klozapin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang 10 mg *Klozapin BPFI*, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, dan panaskan selama 2 jam pada suhu 90°. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 15 mL air, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Campuran *Larutan baku* - *Larutan kesesuaian sistem persediaan* (1:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 257 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem.* Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak klozapin dan puncak lainnya tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku.* Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram hingga 3 kali waktu retensi puncak klozapin. Hitung persentase klozapin, $C_{18}H_{19}ClN_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Klozapin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar klozapin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET KLOZAPIN
Clozapine Tablets

Tablet Klozapin mengandung klozapin, $C_{18}H_{19}ClN_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku Pembanding *Klozapin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Cemaran organik*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi 900 mL dapar asetat pH 4,0 yang dibuat dengan cara sebagai berikut: larutkan 2 g *natrium hidroksida P* dalam 450 mL air. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 1 L.

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klozapin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga mendekati kadar *Larutan uji*.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{18}H_{19}ClN_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase klozapin yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q), $C_{18}H_{19}ClN_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *n-heptan P – kloroform P - etanol mutlak P - amonium hidroksida P* (30:30:30:1)

Pengencer Campuran *kloroform P – metanol P* (4:1).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klozapin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 5,0 mg per mL.

Larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan sebagai berikut:

Larutan baku	Pengenceran	Kadar (µg per mL)	Persentase (perbandingan dengan sampel)
A	1 dalam 200	25	0,5
B	1 dalam 250	20	0,4
C	1 dalam 333	15	0,3
D	1 dalam 500	10	0,2
E	1 dalam 1000	5	0,1

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 125 mg klozapin dan masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Larutkan dalam 20 mL *Pengencer*, kocok secara mekanik selama 15 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, homogenkan, dan saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm dan bandingkan intensitas bercak sekunder *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku*: pada kromatogram *Larutan uji*, tidak ada bercak sekunder yang lebih besar atau lebih intensif daripada bercak utama *Larutan baku A* (tidak lebih dari 0,5%) dan jumlah intensitas bercak sekunder tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P – trietilamin P*- air (800:0,75:200).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klozapin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *metanol P* sebanyak 80% volume labu, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung *Klozapin BPFI* 0,125 mg per mL. *[Catatan Larutkan baku pembanding dalam metanol P dan encerkan dengan air hingga diperoleh kadar akhir. Komposisi akhir dari metanol P dan air lebih kurang 4:1]*.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang 10 mg klozapin, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida 0,1 N* dan panaskan selama 2 jam pada suhu 90°. Pindahkan larutan ke labu tentukur 100-mL, tambahkan 15 mL air, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Campuran *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem persediaan (1:1).*

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 125 mg klozapin dan masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dalam 640 mL *metanol P*, sonikasi selama 10 menit, encerkan dengan air sampai tanda, homogenkan, dan saring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 257 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak klozapin dan puncak lainnya tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

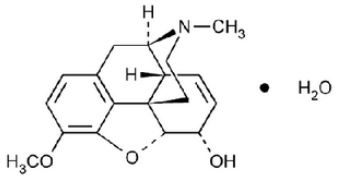
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase klozapin, $C_{18}H_{19}ClN_4$, dalam tablet, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Klozapin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar klozapin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KODEIN
Codeine



7,8-Didehidro-4,5α-epoksi-3-metoksi-17-metil morfinan 6α-ol monohidrat [6059-47-8]
$C_{18}H_{21}NO_3.H_2O$ BM 317,38
Anhidrat [76-57-3] BM 299,37

Kodein mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{18}H_{21}NO_3$, dihitung terhadap zat kering pada suhu 80º selama 4 jam.

Pemerian Serbuk putih, biasanya berbentuk jarum atau serbuk kristal berwarna putih, tidak berbau. Merekah perlahan dalam udara kering. Dipengaruhi oleh cahaya. Dalam larutan asam atau etanol, memutar bidang polarisasi ke kiri. Larutan jenuh bersifat alkali terhadap lakmus.

Kelarutan Sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam eter; sangat larut dalam kloroform; larut dalam etanol. Jika larutan yang tidak sempurna dalam air dipanaskan meleleh dalam bentuk tetesan minyak dan akan menghablur pada pendinginan.

Baku pembanding *Kodein Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Larutkan zat dan 50 mg *Kodein Sulfat BPFI* masing-masing dalam 15 mL air, tambahkan alkali dan *amonium hidroksida 6 N* dan ekstrasi beberapa kali, tiap kali dengan 10 mL *kloroforom P*, kumpulkan ekstrak, uapkan di atas tangas uap sampai kering dan keringkan pada suhu 80º selama 4 jam: Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kodein Sulfat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 100 µg per mL dalam *asam sulfat 0,1 M* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kodein Sulfat BPFI*; daya serap masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm dihitung terhadap zat kering: antara 112,9% dan 119,9% $C_{18}H_{21}NO_3$.

Jarak lebur <1021> Zat kering melebur antara 154º dan 158º, jarak antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 2º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 6,0% lakukan pengeringan pada suhu 80º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 10 mg zat dalam 5 mL *asam sulfat P*: warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan Padanan S* seperti yang tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291>.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Gunakan *Etanol mutlak P.*

Fase gerak Buat campuran *Pelarut-sikloheksana P-amonium hidroksida P* (72:30:6).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm

Larutan A Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 40 mg per mL.

Larutan B Encerkan 2,0 mL *Larutan A* dengan *Pelarut* hingga 100,0 mL.

Larutan C Encerkan 1,0 mL *Larutan A* dengan *Pelarut* hingga 100,0 mL.

Penampak bercak Campur 3 mL larutan *asam kloroplatinat P* (1 dalam 10) dengan 97 mL air, dilanjutkan dengan penambahan 100 mL larutan *kalium iodida P* (6 dalam 100).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan A*, *Larutan B* dan *Larutan C* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, amati kromatogram: tidak ada bercak kecuali bercak utama pada *Larutan A* yang lebih intensif dari bercak utama *Larutan B* (2%); jika ada bercak lain dengan harga R_f lebih besar dari bercak utama, bercak tersebut tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan C* (1%).

Morfin Larutkan lebih kurang 50 mg *kalium besi(III)sianida P* dalam 10 mL air, tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP* dan 1 mL larutan netral atau sedikit asam kodein (1 dalam 100) yang disiapkan dengan bantuan *asam sulfat P*: tidak segera terjadi warna biru.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat kering, larutkan dalam 30 mL *asam sulfat 0,1 N LV* hangat, dinginkan dan tambahkan 10 mL air. Tambahkan *merah metil LP*. Titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam sulfat 0,1 N
setara dengan 29,94 mg $C_{18}H_{21}NO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

KODEIN FOSFAT
Codeine Phosphate

7,8-Didehidro-4,5α-epoksi-3-metoksi-17-metil morfinan-6α-ol fosfat (1:1) (garam) hemihidrat [41444-62-6]
$C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$ BM 406,37
$C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4$.[52-28-8] BM 397,37

Kodein Fosfat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur berbentuk jarum, halus, berwarna putih atau serbuk hablur berwarna putih; tidak berbau; peka terhadap cahaya; larutannya bersifat asam terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat mudah larut dalam air panas; sukar larut dalam etanol tetapi akan lebih larut dalam etanol mendidih.

Baku pembanding *Kodein Fosfat BPFI,* bentuk hemihidrat dari kodein fosfat, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kodein Fosfat BPFI.*

B. Netralkan larutan (1 dalam 50) tambahkan *amonium hidroksida 6 N*, tambahkan *perak nitrat LP*; terbentuk endapan kuning perak fosfat yang larut dalam *asam nitrat 2 N* dan dalam *amonium hidroksida 6 N.*

Keasaman Larutkan 100 mg zat dalam 20 mL air, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,010 N* sampai pH 5,4 menggunakan pH meter: diperlukan tidak lebih dari 1,0 mL *natrium hidroksida 0,010 N*.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Klorida Pada 10 mL larutan (1 dalam 100) yang telah diasamkan dengan *asam nitrat P,* tambahkan beberapa tetes *perak nitrat LP*: tidak segera terjadi opalesensi.

Sulfat Pada 10 mL larutan (1 dalam 100) tambahkan beberapa tetes *barium klorida LP*: tidak segera terjadi kekeruhan.

Morfin Larutkan lebih kurang 50 mg *kalium besi(III) sianida* dalam 10 mL air, tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP* dan 1 mL larutan kodein fosfat (1 dalam 100): tidak segera terjadi warna biru.

Cemaran organik Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kodein*, kecuali gunakan campuran *asam hidroklorida 0,01 N-etanol mutlak P* (4:1) untuk menggantikan *etanol mutlak P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P,* jika perlu hangatkan sebentar agar larut. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV,* tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap mL asam peklorat 0,1 N
setara dengan 39,74 mg $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan pada suhu tidak lebih dari 40°.

TABLET KODEIN FOSFAT
Codeine Phosphate Tablets

Tablet Kodein Fosfat mengandung kodein fosfat, $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$ tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kodein fosfat BPFI*, merupakan bentuk hemihidrat dari kodein fosfat. Lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Digesti sejumlah serbuk tablet, setara dengan 100 mg kodein fosfat, dengan 15 mL air dan 5 mL *asam sulfat 2 N* selama 1 jam. Saring jika perlu dan cuci residu yang tidak larut dengan sedikit air. Basakan filtrat dengan *amonium hidroksida 6 N*. Ekstraksi beberapa kali dengan 10 mL *kloroform P*, uapkan ekstrak kloroform di atas tangas uap sampai kering, dan keringkan pada 80° selama 4 jam, lakukan penetapan spektrum inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kodein Fosfat BPFI.*

B. Sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kodein fosfat, ditambahkan 100 mL air dan 2 tetes *asam sulfat 2 N*. Digesti dengan pengocokan sesering mungkin, selama 15 menit dan saring. Netralkan 5 mL filtrat dengan *amonium hidroksida 6 N*, dan tambahkan *perak nitrat LP*: terbentuk endapan kuning dari perak fosfat, dan endapan akan larut dalam *asam nitrat encer P* dan *amonium hidroksida 6 N*.

Disolusi <1231>
Media disolusi: 900 mL air.
Alat tipe 2: 50 rpm.
Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Kodein Fosfat BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk Keseragaman Kandungan

Larutan uji Masukkan 1 tablet yang sebelumnya telah digerus atau diserbuk haluskan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 25 mL air, kocok sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring jika perlu, buang 20 mL filtrat pertama. Pindahkan sejumlah volume filtrat yang setara dengan lebih kurang 6 mg kodein fosfat ke dalam labu tentukur 50-mL yang berisi 2 mL *asam hidroklorida 3 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Larutkan *Kodein Fosfat BPFI* dalam *asam hidroklorida 0,1 N* dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan pelarut yang sama hingga diperoleh *Larutan baku* dengan kadar lebih kurang 120 µg per mL.

Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm, menggunakan sel 1-cm dengan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg kodein fosfat, $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$ pada zat uji dengan rumus:

$$2{,}5\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{406{,}37}{397{,}37}\right)$$

C adalah kadar *Kodein Fosfat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL *Larutan uji*; A_U dan A_S adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku;* 406,37 dan 397,37 adalah berat molekul dari kodein fosfat hemihidrat dan kodein fosfat anhidrat.

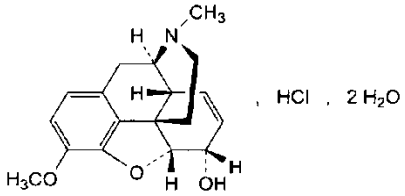
Batas morfin 1 mL filtrat dari uji *Identifikasi* cara *B* memenuhi syarat *Batas morfin* seperti tertera pada *Kodein fosfat*.

Penetapan kadar Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara lebih kurang 150 mg kodein fosfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 20 mL *asam sulfat 0,5 N* dan kocok campuran sesekali selama 2 jam. Tambahkan air sampai tanda, dan saring melalui penyaring krusibel. Masukkan sejumlah volume filtrat yang setara dengan tidak kurang dari 75 mg kodein fosfat ke dalam corong pisah, basakan dengan *amonium hidroksida 6 N*, dan ekstraksi beberapa kali dengan 15 mL *kloroform P* untuk mendapatkan total alkaloid. Uapkan campuran larutan kloroform pada tangas uap sampai mendekati kering. Larutkan residu dengan lebih kurang 2 mL *metanol P*, panaskan, jika perlu tambahkan *merah metil LP*, dan titrasi dengan *asam sulfat 0,02N LV* sampai warna merah muda pucat. Tambahkan lebih kurang 40 mL *air bebas karbon dioksida P* dan lanjutkan titrasi dengan *asam sulfat 0,02 N LV.*

Tiap mL asam sulfat 0,02N
setara dengan 8,128 mg $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$

Wadah dan penyimpanan. Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KODEIN HIDROKLORIDA
Codeine Hydrochloride



7,8-Didehidro-4,5α-epoksi-3-metoksi-17-metilmorfinan-6α-ol hidroklorida dihidrat
[1422-07-7]
$C_{18}H_{22}ClNO_3.2H_2O$ BM 371,9

Kodein Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{18}H_{22}ClNO_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur kecil tidak berwarna atau serbuk hablur kecil berwarna putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam sikloheksan.

Baku pembanding *Kodein Hidroklorida BPFI. Senyawa sejenis A Kodein BPFI.*

Identifikasi

Lakukan identifikasi *A* dan *D* atau *B, C, D* dan *E.*

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kodein Hidroklorida BPFI.*

B. Pada tabung reaksi 5 mL larutan 4% dalam *air bebas karbon dioksida P*, tambahkan 1 mL campuran larutan *natrium hidroksida P* 42%-air (1:1), lakukan kristalisasi, jika perlu gosokkan batang pengaduk pada dinding wadah dan dinginkan dalam tangas es. Cuci endapan dengan air dan keringkan pada suhu 100° sampai 105°. Endapan melebur antara 155° - 159°.

C. Timbang lebih kurang 10 mg zat, tambahkan 1 mL *asam sulfat P* dan 0,05 mL larutan *besi(III) klorida* 1,3% dan panaskan di atas tangas air: terjadi warna biru. Tambahkan 0,05 mL *asam nitrat P*, warna larutan berubah menjadi merah.

D. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

E. Menunjukkan reaksi *Alkaloid* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 4,0% dalam *air bebas karbon dioksida P.*

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W6*; lakukan penetapan menggunakan larutan 4,0% dalam *air bebas karbon dioksida P.*

Keasaman atau kebasaan Pada 5 mL larutan 4% dalam *air bebas karbon dioksida P,* tambahkan 0,05 mL *merah metil LP* dan 0,2 mL *asam hidroklorida 0,02 N*, terjadi warna merah. Tambahkan 0,4 mL *natrium hidroksida 0,02 N*, warna larutan berubah menjadi kuning.

Rotasi jenis <1081> antara -117° dan -121° (untuk anhidrat); lakukan penetapan menggunakan 5 mL larutan 4% dalam *air bebas karbon dioksida P* yang diencerkan dengan air hingga 10 mL.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 5 mL larutan 4% dalam *air bebas karbon dioksida P* yang diencerkan dengan air hingga 20 mL.

Air <1031> Antara 8,0% dan 10,5%; lakukan penetapan menggunakan 250 mg zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,08 *g natrium oktansulfonat P* dalam campuran 20 mL *asam asetat glasial P* dan 250 mL *asetonitril P*, encerkan dengan air hingga volume 1000 mL. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji Timbang saksama 100 mg g zat dan 100 mg *natrium oktansulfonat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dalam *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa Sejenis A Kodein BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 5-mL, larutkan dan encerkan dalam *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku B Encerkan 1,0 mL *Larutan baku A* dengan *Fase gerak* hingga 20,0 mL.

Larutan baku C Encerkan 1,0 mL *Larutan uji* dengan *Fase gerak* hingga 50,0 mL. Encerkan 5,0 mL larutan ini dengan *Fase gerak* hingga 100,0 mL.

Larutan baku D Tambahkan 2,5 mL *Larutan baku A* ke dalam 0,25 mL *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* "*end-capped"* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku D*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kodein dan senyawa sejenis A kodein tidak kurang dari 3,0. Waktu retensi relatif cemaran terhadap kodein (waktu retensi lebih kurang 6 menit) tertera pada *Tabel*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji, Larutan baku A, Larutan baku B* dan *Larutan baku C* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 10 kali waktu retensi kodein, ukur semua respons puncak. Cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas
Cemaran A	2,0	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku b* (1,0%)
Cemaran B	0,6	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku c* (0,2%)
Cemaran C	2,3	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku c* (0,2%)
Cemaran D	3,6	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku c* (0,2%)
Cemaran E	0,7	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku c* (0,2%)
Masing-masing cemaran lain	-	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku c* (0,10%)
Total cemaran, selain Cemaran A	-	Tidak lebih dari 10 kali respons puncak utama *Larutan baku c* (1,0%)

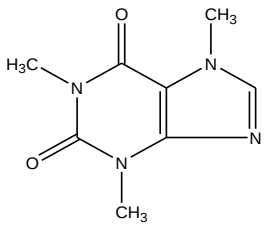
Abaikan respons puncak 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku c* (0,05%).

Penetapan kadar Timbang saksama 300 mg zat, larutkan dalam campuran 5 mL *asam hidroklorida 0,01 N* dan 30 mL *etanol P*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik dengan membaca volume di antara dua titik infleksi.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 33,59 mg $C_{18}H_{22}ClNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya.

KOFEIN
Caffeine



1,3,7-Trimetilxantin [58-08-2]
$C_8H_{10}N_4O_2$ (anhidrat) BM 194,19
Monohidrat [5743-12-4] BM 212,21

Kofein berbentuk anhidrat atau hidrat yang mengandung satu molekul air. Mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_8H_{10}N_4O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih, bentuk jarum mengkilat, biasanya menggumpal; tidak berbau; rasa pahit; larutan bersifat netral terhadap kertas lakmus; bentuk hidratnya mengembang di udara.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol; mudah larut dalam kloroform; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Kofein BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kofein BPFI*.

B. Waktu retensi puncak kofein pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Air <1031> *Metode III* Tidak lebih dari 0,5% untuk bentuk anhidrat dan tidak lebih dari 8,5% untuk bentuk hidrat; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang saksama lebih kurang 1,64 g *natrium asetat anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pindahkan 1910 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 2000-mL, tambahkan 50 mL *asetonitril P* dan 40 mL *tetrahidrofuran P*, campur. Atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 2 mg teofilin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 50 mL *Fase gerak*, kocok dan jika perlu sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Kofein BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 5 mL *Larutan kesesuaian sistem* dan 10 mL *Fase gerak*, kocok, dan jika perlu sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur, dan saring.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10 mL *Fase gerak*, kocok dan jika perlu sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk teofilin dan kofein berturut-turut lebih kurang 0,69 dan 1,0; resolusi, *R*, antara teofilin dan kofein tidak kurang dari 6,0; faktor ikutan setiap puncak yang teridentifikasi tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram

dan ukur respons puncak kofein. Hitung jumlah dalam mg kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kofein BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kofein dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan kofein hidrat dalam wadah tertutup rapat dan kofein anhidrat dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan bentuk anhidrat atau hidrat.

INJEKSI KOFEIN SITRAT
Caffeine Citrate Injection

Injeksi Kofein Sitrat adalah larutan steril mengandung kofein dan asam sitrat dalam air untuk injeksi. Mengandung kofein sitrat, $C_{14}H_{18}N_4O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Tidak boleh mengandung bakteriostatik atau pengawet lain.

Baku pembanding *Kofein BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Masukkan lebih kurang 4 g *kalium iodida P* ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 10 mL air, kocok sampai kalium iodida larut. Masukkan 2 g *iodum P* ke dalam labu tentukur, kocok sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5 tetes larutan yang diperoleh ke dalam tabung sentrifuga 25 mL yang mengandung 5,0 mL injeksi, campur. Tambahkan 0,5 mL *larutan asam hidroklorida 2,0 M*, campur: terbentuk endapan cokelat yang larut pada penetralan dengan 0,5 mL *natrium hidroksida LP*.

Warna dan kejernihan Masukkan sejumlah injeksi ke dalam tabung reaksi kaca bening, amati larutan secara visual pada daerah dengan cahaya cukup baik: larutan tidak berwarna, tidak keruh, tidak ada endapan dan bebas kabut.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mg kofein.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Penyaring Membran* dalam *Uji Sterilitas Produk*.

pH <1071> Antara 4,2 dan 5,2.

Bahan partikulat <751> Tidak lebih dari 150 partikel yang sama dengan atau lebih besar dari 10 μm, dan tidak lebih dari 25 partikel yang sama dengan atau lebih besar dari 25 μm.

Cemaran organik Masing-masing senyawa sejenis tidak lebih dari 0,10%; total cemaran tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan teofilin, Larutan baku dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar***.**

Larutan kesesuaian sistem Masukkan 2,5 mL *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: puncak teofilin menghasilkan respons puncak yang dapat dibedakan waktu retensinya.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10μL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam injeksi dengan rumus:

$$100F\left(\frac{386{,}31}{194{,}19}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons relatif setara 0,878 untuk teobromin pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,4; setara 1,10 untuk paraxantin pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,6; setara 0,905 untuk teofilin pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,7 dan setara 1,0 untuk senyawa sejenis lain; *386,31* dan *194,19* berturut-turut adalah bobot molekul kofein sitrat dan kofein; *Cs* adalah kadar *Kofein BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_W adalah kadar kofein sitrat dalam mg per mL *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dari *Larutan uji;* r_S dalah respons kofein dari *Larutan baku*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *natrium asetat 0,01 M - asetonitril P-tetrahidrofuran P* (191:5:4). Atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan teofilin Timbang saksama sejumlah teofilin, larutkan dalam air, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Kofein BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Tambahkan 5 mL *Larutan teofilin*, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg kofein, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui penyaring membran poliviniliden difluorida atau membran yang setara dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi untuk teofilin dan kofein berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara teofilin dan kofein tidak kurang dari 6,0; faktor ikutan ditentukan dari puncak teofilin dan kofein tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang ditentukan dari puncak kofein tidak lebih dari 2,0%.

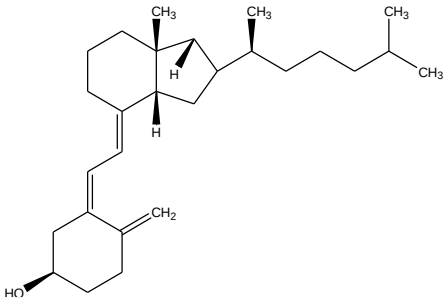
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak kofein. Hitung jumlah dalam mg kofein sitrat, $C_{14}H_{18}N_4O_9$, dalam volume injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$250C\left(\frac{386{,}31}{194{,}19}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kofein BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; 386,31* dan *194,19* berturut-turut adalah bobot molekul kofein sitrat dan kofein; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, dari kaca Tipe I, tertutup rapat. Simpan pada suhu antara 15° dan 30°.

KOLEKALSIFEROL
Cholecalciferol



(3β,5Z,7E)-kolekalsiferol [67-97-0]
$C_{27}H_{44}O$ BM 384,64

Kolekalsiferol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{44}O$.

Pemerian Hablur putih; tidak berbau. Dipengaruhi oleh udara dan cahaya. Melebur pada suhu lebih kurang 85°.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam minyak lemak.

Baku pembanding *Kolekalsiferol BPFI*; simpan di tempat dingin, terlindung cahaya; biarkan mencapai suhu ruang sebelum ampul dibuka. Gunakan secukupnya, buang sisa yang tidak digunakan. *Vitamin D untuk kesesuaian sistem pada Penetapan kadar BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Biarkan mencapai suhu ruang sebelum ampul dibuka. Pindahkan isi yang tidak diperlukan dari ampul ke dalam wadah yang tertutup rapat, simpan di bawah *nitrogen P* di tempat sejuk dan gelap.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kolekalsiferol BPFI* pada rentang antara 2 µm sampai 12 µm.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kolekalsiferol BPFI*; serapan masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan 0,5 mg zat dalam *kloroform P*, tambahkan 0,3 mL *asetat anhidrida P* dan 0,1 mL *asam sulfat P*, kocok kuat: terjadi warna merah terang dan cepat berubah menjadi hijau melalui violet dan biru.

D. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *sikloheksana P-dietil eter P* (50:50).

Penampak bercak Buat larutan *asetil klorida P* (1 dalam 50) dalam *antimon triklorida LP*.

Larutan baku Larutkan *Kolekalsiferol BPFI* dalam larutan squalen (1 dalam 100) dalam *kloroform P* yang dibuat segar dan tanpa pemanasan hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL.

Larutan uji Larutkan zat dalam larutan squalen (1 dalam 100) dalam *kloroform P* yang dibuat segar dan tanpa pemanasan hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada jarak 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Lakukan proses selanjutnya di tempat gelap. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga 15 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara dan semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: harga R_f bercak berwarna jingga kekuningan (kolekalsiferol) dari *Larutan uji* sama dengan harga R_f bercak *Larutan baku* dan jika terdapat bercak violet di bawah bercak kolekalsiferol adalah 7-dehidrokolesterol.

Rotasi jenis <1081> Antara +105º dan +112º; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg per mL dalam *etanol P*. Buat larutan segar dengan menggunakan kolekalsiferol dari wadah yang dibuka tidak lebih dari 30 menit dan tetapkan rotasi dalam waktu 30 menit setelah pembuatan larutan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Heksan dehidrat Buat kolom kromatografi dengan menggunakan tabung kromatografi berdiameter 8 cm, panjang 60 cm, dengan 500 g *tanah silika untuk kromatografi P* ukuran 50-250 µm yang telah diaktifkan dengan pemanasan pada suhu 150° selama 4 jam. Lakukan dengan cara *Kromatografi kolom adsorpsi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Alirkan 500 mL *heksan P* melalui kolom, kumpulkan eluat dalam labu bersumbat kaca.

Fase gerak Buat larutan *n-amil alkohol P* dalam *Heksana dehidrat* (3 dalam 1000). Perbandingan komponen dan laju alir dapat bervariasi untuk memenuhi persyaratan kesesuaian sistem.

Larutan baku [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah dan buat larutan segar setiap hari]. Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Kolekalsiferol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam *toluen P* tanpa pemanasan, tambahkan *toluen P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 120 µg per mL.

Larutan uji [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah dan buat larutan segar setiap hari]. Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL dan lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*, mulai dengan "Larutkan dalam *toluen P* tanpa pemanasan". Kadar larutan lebih kurang 120 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 250 mg *Vitamin D untuk kesesuaian sistem pada Penetapan kadar BPFI*, larutkan dalam 10 mL campuran *toluena P-Fase gerak* (1:1). Refluks pada suhu 90° selama 45 menit dan dinginkan; larutan ini mengandung kolekalsiferol, pre-kolekalsiferol dan trans-kolekalsiferol.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* lima kali penyuntikan, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak trans-kolekalsiferol dan pre-kolekalsiferol tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif dari puncak kolekalsiferol tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif pre-kolekalsiferol, trans-kolekalsiferol dan kolekalsiferol berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,5 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (5 - 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg kolekalsiferol, $C_{27}H_{44}O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kolekalsiferol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kolekalsiferol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat di bawah nitrogen, di tempat sejuk dan terlindung cahaya.

RESIN KOLESTIRAMIN
Cholestyramine resin

Kolestiramin [11041-12-6]

Resin Kolestiramin adalah suatu resin penukar anion basa kuat dalam bentuk klorida, mengandung stirenadivinilbenzena kopolimer dengan gugus fungsional amonium kuartener. Tiap gram penukar anion tidak kurang dari 1,8 gram dan tidak lebih dari 2,2 gram natrium glikokolat, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk halus; putih sampai kekuning-kuningan; higroskopis; tidak berbau atau tidak lebih dari bau amina lemah.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam eter.

Baku pembanding *Resin Kolestiramin BPFI;* lakukan pengeringan di atas *fosfor pentaoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 50 mmHg, pada suhu 70º selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Resin Kolestiramin BPFI*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0, dalam bubur (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 12,0%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 50 mmHg, pada suhu 70º selama 16 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.
Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Amina kuartener yang dapat terdialisa Tidak lebih dari 0,05% dihitung sebagai benziltrimetilamonium klorida.

Dapar pH 9,2 Timbang 3,80 g *natrium borat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan biru bromotimol Timbang masing-masing 150 mg *biru bromotimol P* dan 405 mg *natrium karbonat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 1,0 mL larutan *benziltrimetilamonium klorida P* 60%, encerkan secara bertahap dengan air hingga diperoleh kadar 0,2 mg ± 0,01 mg per mL *[Catatan larutan dibuat segar]*. Potong tabung dialisis selulosa sepanjang 20 cm sampai 25 cm untuk bobot molekul 6.000 sampai 14.000 dan lebar lempeng kering 5 cm sampai 9 cm, masukkan ke dalam air sampai lunak, tutup salah satu ujungnya. Pipet 5,0 mL *Larutan baku*, masukkan ke tabung, tambahkan 5 mL air, dan tutup ujung yang terbuka, masukkan tabung dalam bejana yang sesuai berisi 100 mL air sehingga seluruh tabung terendam dalam air. Aduk cairan selama 16 jam sampai terjadi dialisis.

Larutan uji Potong tabung dialisis selulosa sepanjang 20 cm sampai 25 cm, untuk bobot molekul 6.000 sampai 14.000 dan lebar lempeng kering 5 cm sampai 9 cm, masukkan ke dalam air sampai lunak, tutup salah satu ujung tabung. Timbang 2 g ± 0,01 g zat, masukkan ke dalam tabung secara hati-hati hingga tidak ada yang menempel pada bagian atas dinding tabung, tambahkan 10 mL air, tutup ujung yang terbuka, masukkan tabung ke dalam bejana yang sesuai berisi 100 mL air sehingga seluruh tabung terendam dalam air. Aduk cairan selama 16 jam sampai terjadi dialisis.

Prosedur Pipet secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 mL) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan air sebagai blangko ke dalam masing-masing corong pisah. Tambahkan berturut-turut 5 mL *Dapar pH 9,2*, 1 mL *Larutan biru bromotimol* dan 10 mL *kloroform P* pada masing-masing corong pisah. Kocok kuat masing-masing corong pisah selama 1 menit, biarkan lapisan memisah hingga diperoleh fase kloroform yang jernih dan dikumpulkan dalam labu tentukur 25-mL yang terpisah. Ulangi ekstraksi dengan 10 mL *kloroform P* dan kumpulkan dengan ekstrak pertama. Encerkan masing-masing larutan dengan *kloroform P* sampai tanda, bila perlu kocok. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 420 nm, menggunakan blangko: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari serapan *Larutan baku.*

Klorida Tidak kurang dari 13,0% dan tidak lebih dari 17,0% Cl, dihitung terhadap zat kering. Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, tambahkan 100 mL air dan 50 mg *kalium nitrat P*. Tambahkan dengan pengadukan 2 mL *asam nitrat P,* dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV,* tetapkan titik akhir secara potensiometrik dengan menggunakan sistem elektrode perak-kaca.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg Cl

Kapasitas penukar ion Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kalium fosfat monobasa 0,08 M - asetonitril P* (65:35) yang telah disaring dan diawaudarakan. Atur pH dengan penambahan *asam fosfat P* hingga pH 3,0. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar kalium fosfat Timbang lebih kurang masing-masing 4 g *kalium fosfat monobasa P* dan 12 g *kalium fosfat dibasa P* ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda dan homogenkan.

Larutan natrium glikokolat Timbang lebih kurang 15 g natrium glikokolat, masukkan ke labu tentukur 500-mL, larutkan dan encerkan dengan *Dapar kalium fosfat* sampai tanda.

Larutan pembanding Pipet 4,0 mL *Larutan natrium glikokolat*, masukkan ke labu tentukur 100-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Resin Kolestiramin BPFI*. Masukkan ke labu

Erlenmeyer 25 mL. Pipet 15,0 mL *Larutan natrium glikokolat* ke dalam labu Erlenmeyer dan kocok secara mekanik selama 2 jam. Pindahkan isi labu ke tabung sentrifuga dan sentrifus selama 15 menit. Pindahkan 5,0 mL beningan ke labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Buat masing-masing larutan natrium glikokolat lebih kurang 0,6 mg per mL dan larutan asam taurodeoksikolat lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat dan masukkan ke labu Erlenmeyer 25 mL. Pipet 15,0 mL *Larutan natrium glikokolat* ke dalam labu Erlenmeyer dan kocok secara mekanik selama 2 jam. Pindahkan isi ke tabung sentrifuga dan sentrifus selama 15 menit. Pindahkan 5,0 mL beningan ke labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 3,9 mm × 30 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem.* Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak natrium glikokolat dan asam taurodeoksikolat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan pembanding,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan pembanding, Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, natrium glikokolat yang diserap tiap g resin dengan rumus:

$$\frac{M(2{,}5r_R - r_U)W_S}{(2{,}5r_R - r_S)W_U}$$

M adalah bobot natrium glikokolat dalam mg yang diserap tiap g *Resin Kolestiramin BPFI*; r_R, r_U, dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan pembanding*, *Larutan uji*, dan *Larutan baku;* W_U adalah bobot resin kolestiramin dalam mg yang digunakan untuk *Larutan uji*, dihitung terhadap zat kering, dan W_S adalah bobot *Resin Kolestiramin BPFI* dalam mg yang digunakan untuk *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

RESIN KOLESTIRAMIN UNTUK SUSPENSI ORAL
Cholestyramine Resin for Oral Suspension

Resin Kolestiramin untuk Suspensi Oral adalah campuran resin kolestiramin dengan bahan tambahan yang sesuai, bahan pewarna dan perisa. Mengandung resin kolestiramin kering tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Resin Kolestiramin BPFI*; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 50 mmHg pada suhu 70° selama 16 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan sejumlah zat setara dengan lebih kurang 500 mg resin kolestiramin kering, ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 100 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, aduk sampai padatan tersuspensi, panaskan di atas tangas uap selama 10 menit. Saring, cuci residu tiga kali, tiap kali dengan 50 mL air dan keringkan pada suhu 70° pada tekanan tidak lebih dari 50 mmHg selama 16 jam: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Resin Kolestiramin BPFI.*

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Keseragaman bobot*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Dapar kalium fosfat, Larutan natrium glikokolat, Larutan pembanding, Larutan baku, Larutan kesesuian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada uji *Kapasitas penukar anion* dalam *Resin Kolestiramin*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah kolestiramin untuk suspensi oral setara dengan 100 mg resin kolestiramin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 25 mL. Pipet 15 mL *Larutan natrium glikokolat* ke dalam labu, aduk secara mekanik selama 2 jam. Masukkan larutan ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus selama 15 menit. Pipet 5 mL beningan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan pembanding, Larutan baku,* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg resin kolestiramin dalam kolestiramin untuk suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{M}{Q}\right)\left(\frac{W_S}{W_U}\right)\left(\frac{2{,}5r_R - r_U}{2{,}5r_R - r_S}\right)$$

M adalah jumlah natrium glikokolat yang tertera pada etiket dalam g, yang diserap per g *Resin Kolestiramin BPFI*; r_R, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan pembanding, Larutan uji* dan *Larutan baku*;

W_S adalah bobot dalam mg *Resin Kolestiramin BPFI* dalam *Larutan baku*; W_U adalah bobot dalam mg kolestiramin untuk suspensi oral dalam *Larutan uji*; *Q* adalah jumlah natrium glikokolat yang diserap per g resin resin kolestiramin kering yang diperole dari uji *Kapasitas penukar anion* dalam *Resin Kolestiramin*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

KOLISTIN SULFAT
Colistin Sulfate



Dbu adalah asam L-α,γ-diaminobutirat;
Thr adalah thyrosin;
Leu adalah leucin;
DLeu adalah d leucin;
R adalah 5-metilheptil dalam Kolistin A dan 5-metilheksil dalam Kolistin B
Kolistin sulfat [1264-72-8]

Kolistin Sulfat adalah garam sulfat suatu bahan anti bakteri yang diperoleh dari hasil pembiakan *Bacillus polymyxa var. colistinus*. Mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 500 µg kolistin per mg.

Pemerian Serbuk halus, putih sampai agak kuning, tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam metanol; tidak larut dalam aseton dan dalam eter.

Baku pembanding *Kolistin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 2 mL larutan dapar (yang dibuat dengan menambahkan *natrium hidroksida 1 N* pada 50 mL *kalium fosfat monobasa 1 M* sampai pH 7,0, encerkan dengan air hingga 100 mL dan campur). Tambahkan 0,2 mL larutan *ninhidrin P* (1 dalam 200) dan didihkan: terjadi warna ungu.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *natrium fosfat tribasa P* dan *asetonitril P* (77:33), atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang sejumlah *Kolistin Sulfat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL. Lindungi larutan dari cahaya.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL. Lindungi larutan dari cahaya.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram. Kromatogram dari *Larutan uji* sesuai secara kualitatif dengan *Larutan baku*, menunjukkan respons puncak yang sesuai dengan kolistin A dan puncak minor pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,55 (kolistin B) dan 0,8.

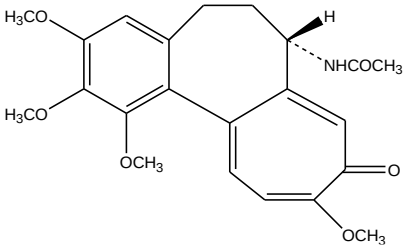
pH <1071> Antara 4,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan dalam tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kolistin* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KOLKHISIN
Colchicine



N-(5,6,7,9-Tetrahidro-1,2,3,10-tetrametoksi-9-oksobenzo[a]heptalen-7-il)-asetamida [64-86-8]
$C_{22}H_{25}NO_6$ BM 399,44

Kolkhisin adalah suatu alkaloid diperoleh dari *Colchicum sp*, mengandung tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{25}NO_6$, dihitung terhadap anhidrat bebas pelarut.
[Perhatian Kolkhisin sangat beracun.]

Pemerian Serbuk putih atau serbuk atau serpihan amorf, kuning pucat sampai kuning kehijauan pucat; tidak berbau atau hampir tidak berbau; menjadi lebih gelap jika terkena cahaya.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Kolkhisin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kolkhisin BPFI.*

Rotasi jenis <1081> Antara -240° dan -250°, dihitung terhadap zat anhidrat bebas pelarut; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg zat dalam 10 mL *etanol P*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Kolkhiseina Pada 5 mL larutan zat (1 dalam 100) tambahkan 2 tetes *besi(III) klorida LPI*: tidak terjadi warna hijau.

Kloroform dan etil asetat Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Encerkan 1,0 mL *n-propanol P* dengan air hingga 100,0 mL.

Larutan baku Pipet 1 mL *kloroform P*, 1 mL *etil asetat P* dan 1 mL *n-propanol P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan air sampai tanda. Tiap mL *Larutan baku* mengandung 1,48 mg kloroform dan 0,90 mg etil asetat.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dengan lebih kurang 8 mL air, tambahkan 1,0 mL *Larutan baku internal* dan tambahkan air sampai tanda.

Prosedur Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom 4 mm x 1,5 m berisi bahan pengisi 20% fase diam *G14* pada partikel penyangga *S1*. Pertahankan suhu kolom pada 75°, gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa. Suntikkan *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Tetapkan tinggi puncak relatif kloroform dan etil asetat terhadap tinggi puncak n-propanol, dan hitung persentase bobot dari kloroform dan etil asetat dalam *Larutan uji.* Jumlah persentase kloroform, etil asetat dan air seperti tertera pada *Air*, tidak lebih besar dari 10,0%.

Cemaran organik Jumlah respons puncak lain selain kolkhisin, yang dieluasi selama 1,5 kali waktu retensi kolkhisin, tidak lebih dari 5,0% dari jumlah semua respons seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Larutan uji Buat larutan zat dengan kadar 20 mg per mL.

Larutan baku Buat larutan dengan kadar dua kali yang tertera pada *Larutan baku* dalam *Cemaran Senyawa Organik Mudah Menguap* <471>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan semua pengenceran dalam peralatan kaca aktinik rendah].*

Fase gerak Encerkan 45 mL *kalium fosfat monobasa 0,5 M* dengan air hingga 450 mL. Tambahkan lebih kurang 530 mL *metanol P*, dinginkan sampai suhu ruang dan tambahkan *metanol P* hingga 1000 mL. Atur pH, dengan penambahan *asam fosfat 0,5 M* hingga pH 5,5 ± 0,05, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kolkhisin BPFI*, larutkan dalam campuran *metanol P* dan air (1:1), encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan campuran sama hingga kadar lebih kurang 6 µg per mL. Larutan ini stabil selama 4 bulan jika disimpan dalam wadah bersumbat rapat dan dalam ruang gelap.

Larutan uji [Catatan Larutan harus dibuat segar.] Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, larutkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1), encerkan dengan campuran sama sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan campuran sama sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L7. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 4500 lempeng teoritis, waktu retensi antara 5,5 dan 9,5 menit dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak yang diperoleh selama 1,5 kali waktu retensi kolkhisin. Hitung jumlah dalam mg kolkhisin, $C_{22}H_{25}NO_6$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)10C$$

r_U *dan* r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak kolkhisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Kolkhisin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET KOLKHISIN
Colchicine Tablets

Tablet Kolkhisin mengandung kolkhisin, $C_{22}H_{25}NO_6$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kolkhisin BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Untuk penetapan kadar, tetapkan kadar air secara titrimetri dan lakukan koreksi terhadap kandungan pelarut yang tertera pada etiket pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat dingin dan kering.

Identifikasi Timbang dan serbukkan sejumlah tablet, setara dengan lebih kurang 20 mg kolkhisin, gerus dengan 20 mL air, biarkan mengendap dan saring beningan ke dalam corong pisah. Ekstraksi dengan 30 mL *kloroform P*. Uapkan ekstrak menggunakan panas sedang sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kolkhisin BPFI*.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel [Catatan Lakukan pengujian dengan segera, di bawah cahaya lemah, dan gunakan alat kaca aktinik rendah]*

Media disolusi: 500 mL air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{25}NO_6$ yang terlarut dengan cara seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{22}H_{25}NO_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan semua pengenceran menggunakan alat kaca aktinik rendah]*.

Fase gerak, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Kolkhisin*.

Larutan uji [Catatan Lakukan segera sebelum digunakan] Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 0,6 mg kolkhisin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL campuran *metanol P*-air (1:1), dan kocok secara mekanik selama 15 menit, bilas dinding labu tentukur selama lebih kurang 8 menit, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kolkhisin* dan ukur respons puncak kolkhisin.

Hitung jumlah dalam mg kolkhisin, $C_{22}H_{25}NO_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}1C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kolkhisin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KOLOIDAL ATAPULGIT TERAKTIVASI
Colloidal Activated Attapulgite

Koloidal Atapulgit Teraktivasi adalah magnesium aluminium silikat yang dimurnikan.

Pemerian Serbuk sangat halus; tidak mengembang; tidak mengandung partikel seperti pasir, warna krem. Jika disebarkan dalam air, terbentuk suspensi yang kental.

Kelarutan Tidak larut dalam air.

Identifikasi Tambahkan 2 g zat sedikit demi sedikit ke dalam 100 mL air, kocok kuat. Diamkan selama sekurang-kurangnya selama 12 jam agar terbasahi sempurna. Tempatkan 2 mL campuran pada lempeng kaca yang sesuai dan biarkan kering di udara pada suhu ruang hingga terbentuk lapisan tipis yang merata. Masukkan lempeng ke dalam desikator hampa udara di atas *etilen glikol P* selama 12 jam. Rekam pola difraksi sinar X seperti tertera pada *Difraksi sinar-X* <811> dan hitung harga *d*; amati beberapa puncak, pada harga *d* antara 10,3 dan 10,7 Angstrom.

Uji batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli.*

pH <1071> Antara 7,0 dan 9,5; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat yang didispersikan dalam 10 mL *air bebas karbon dioksida P.*

Susut pengeringan <1121> Antara 5,0% dan 17,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º hingga bobot tetap.

Susut pemijaran <1111> Antara 17,0% dan 27,0%; lakukan pemijaran pada suhu 1000º selama 1 jam.

Zat mudah menguap Antara 7,5% dan 12,5% dihitung terhadap zat kering; lakukan pemijaran pada suhu 600º selama 1 jam.

Zat larut asam Tidak lebih dari 15%; lakukan penetapan sebagai berikut: Didihkan 2,0 g zat dengan 100 mL *asam hidroklorida 0,2 N* selama 5 menit,

dinginkan. Tambahkan air hingga volume 100 mL dan saring. Uapkan 50 mL filtrat hingga kering dan pijarkan residu pada suhu 600º: bobot residu tidak lebih dari 150 mg.

Karbonat Campur 1,0 g zat dengan 15 mL *asam sulfat 0,5 N*: tidak terjadi gelembung udara.

Arsen dan Timbal Pada 5,0 g zat tambahkan 50 mL *asam nitrat 1 N*, didihkan selama 30 menit dan tambahkan *asam nitrat 1 N* agar volume tetap 50 mL. Saring ke dalam labu tentukur 100-mL, cuci penyaring dengan air, masukkan air cucian ke dalam labu tentukur dan encerkan dengan air sampai tanda.

Arsen Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan spektrofotometri serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> yang dilengkapi dengan tanur grafit untuk menguapkan arsen dan ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum 189,0 nm bandingkan terhadap baku.

Timbal Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan spektrofotometri serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>, yang dilengkapi dengan tanur grafit untuk menguapkan timbal dan ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum 283,3 nm bandingkan terhadap baku.

Kehalusan serbuk Tidak lebih dari 0,30% dihitung terhadap bobot contoh. Tambahkan 50 g zat ke dalam 450 mL air yang mengandung 5 g *natrium pirofosfat P*, aduk selama 10 menit, ayak dengan *Pengayak nomor 325* seperti tertera pada *Pengayak dan Derajat Halus Serbuk* <1141>, cuci sisa dengan hati-hati sampai bersih. Keringkan sisa pada suhu 105º hingga bobot tetap.

Kapasitas adsorpsi Pada 10 mL suspensi zat dalam air (1 dalam 10), tambahkan 80 mL *biru metilen P* (1 dalam 1000), kocok. Tambahkan 10 mL larutan *barium klorida P* (1 dalam 50) dan kocok. Diamkan selama 15 menit. Masukkan 40 mL beningan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL dan sentrifus. Pada 5 mL beningan tambahkan 495 mL air: warna larutan tidak lebih gelap dari larutan yang mengandung biru metilen 1,5 µg per mL.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

INJEKSI KORTIKOTROPIN
Corticotropin Injection

Injeksi Kortikotropin adalah larutan steril dalam pelarut yang sesuai dari bahan yang mengandung hormon polipeptida yang dapat meningkatkan kecepatan sekresi kortikosteroid adrenal yang diperoleh dari lobus pituitaria anterior mamalia yang digunakan untuk makanan manusia. Potensi tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari potensi yang tertera pada etiket dalam unit Kortikotropin FI. Dapat mengandung zat antimikroba yang sesuai.

Baku pembanding *Kortikotropin BPFI*; simpan dalam lemari pembeku. *Vasopresin BPFI*. *Asam Askorbat BPFI*; *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Gunakan *Asam trifluoroasetat P* 0,1%.

Larutan B Campuran *Asam trifluoroasetat P* 0,1% dalam *asetonitril P.*

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Kortikotropin BPFI*, larutkan dan encerkan hingga kadar 18,7 unit Kortikotropin FI per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah Kortikotropin injeksi, larutkan dan encerkan hingga kadar 22 unit FI Kortikotropin per mL.

Sistem kromatogafi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluorosensi pada panjang gelombang exsitasi 295 nm dan panjang gelombang emisi 355 nm, dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	75	25
1	75	25
17	70	30
27	70	30
27,5	20	80
32	20	80
32,5	75	25
35	75	25

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* yang dipertahankan suhu pada 35° ke dalam kromatograf, rekam kromtogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi puncak kortikotropin pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

B. Memenuhi persyaratan pada *Penetapan Kadar.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 3,1 unit Endotoksin FI per unit Kortikotropin FI.

Aktivitas vasopresin Tidak lebih dari 0,05 unit Vasopresin FI per unit Kortikotropin FI. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Larutkan 6,6 g *amonium fosfat dibasa P* dalam 950 mL air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Encerkan dengan air hingga 1000 mL, campur.

Fase gerak Campuran *Dapar fosfat* dan *asetonitril P* (87:13), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Waktu retensi puncak vasopresin sangat peka terhadap perubahan kecil konsentrasi asetonitril].*

Larutan baku Larutkan dan encerkan seluruh isi vial *Vasopresin BPFI* dalam *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 0,1 unit Vasopresin FI per mL.

Larutan uji Larutkan dan encerkan seluruh isi vial injeksi dalam *Dapar fosfat* hingga kadar lebih kurang 2,0 unit Kortikotropin FI per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung aktivitas vasopresin dalam unit Vasopresin FI per unit Kortikotropin FI dengan rumus:

$$\left(\frac{C_S}{2}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar Vasopresin FI dalam unit per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

pH <1071> Antara 3,0 dan 7,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar

Larutan baku Pipet 2,5 mL *gelatin LP* masukkan ke dalam sejumlah *Kortikotropin BPFI*, hingga kadar ±2,0 unit Kortikotropin FI per mL. Buat 3 enceran larutan baku dengan *gelatin LP* sebagai pelarut, hingga kadar masing-masing kotikotropin merupakan seri geometrik seperti 1:2:4 atau 1:3:9 dan jumlah kortikotropin 10 - 300 miliunit per 0,5 mL.

Larutan uji Dengan cara yang sama menggunakan pelarut yang sama, buat tiga enceran injeksi kortikotropin seperti tertera pada *Larutan baku*.

Hewan uji Tikus sehat dengan jenis kelamin sama, yang diberi makanan cukup mengandung vitamin dan mineral. Anestesi tikus, keluarkan hipofisis dari tiap hewan dengan cara penyedotan melalui tabung dengan ujung runcing halus. Antara 16 dan 48 jam, setelah operasi, pilih tikus dengan bobot tubuh antara 80 dan 180 g, tidak seekor hewanpun mempunyai bobot berbeda lebih dari 30% dari yang paling ringan dan jumlah tikus adalah kelipatan 6. Kelompokkan tikus menjadi 6 kelompok dengan ukuran yang sama masing-masing tidak kurang dari 6 tikus dan bagikan secara acak satu dari tiga *Enceran larutan baku* atau dari tiga *Larutan uji* pada tiap kelompok.

Prosedur Suntikkan secara subkutan pada semua tikus dalam kelompok dengan dosis uji yang telah disiapkan. Tiga jam setelah penyuntikan, anestesi tikus dan dikeluarkan kelenjar adrenal dari tiap tikus, bersihkan dari jaringan lain yang menempel, timbang segera tiap pasang menggunakan timbangan dengan ketelitian lebih kurang 0,2 mg. Masukkan kelenjar masing-masing tikus yang telah ditimbang ke dalam wadah yang mengandung 8,0 mL larutan *asam metafosfat P* (1 dalam 40), hancurkan kelenjar dengan cara penggilingan bersama sejumlah kecil pasir yang telah dicuci. Tutup tiap wadah dan lakukan dengan cara yang sama hingga semua kelenjar terekstraksi.

Penetapan asam askorbat Saring ekstrak asam metafosfat, pipet 4 mL masing-masing filtrat, masukkan ke dalam masing-masing wadah yang sesuai dan berisi 4,0 mL *indofenol asetat LP*. Campur dan ukur serapan maksimum pada panjang gelombang 520 nm. Dari serapan yang diperoleh dan kurva baku yang dibuat seperti tertera pada *Pembuatan kurva baku*, hitung jumlah asam askorbat dalam mg per 100 g jaringan kelenjar adrenal.

Pembuatan kurva baku Menggunakan 3 larutan baku masing-masing dengan kadar 6,0; 8,0 dan 10,0 µg per mL *Asam Askorbat BPFI* dalam larutan *asam metafosfat P* (1 dalam 40). Pipet 4 mL *indofenol asetat LP*, masukkan ke dalam 3 wadah yang sesuai, sebaiknya kuvet. Tambahkan 4,0 mL satu dari tiga *Larutan baku* ke dalam salah satu kuvet, campur dan segera ukur serapan dengan alat dan kondisi yang sama seperti pada ekstrak kelenjar adrenal. Ulangi prosedur untuk dua *Larutan baku* lainnya. Buat kurva kadar terhadap serapan, tarik garis lurus yang paling mendekati 3 titik larutan baku.

Perhitungan Tabulasikan kadar asam askorbat dalam kelenjar adrenal yang diperoleh dari masing-masing tikus ditandai dengan *y* dari masing-masing kelompok dosis dari *f* tikus. Jika data dari satu atau lebih tikus tidak dapat digunakan, sesuaikan kelompok menjadi

sama dengan cara yang sesuai seperti tertera pada *Penggantian nilai yang hilang* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Jumlah harga *y* dari masing-masing kelompok ditandai dengan *T*, tandai subskrip 1 - 3 untuk tiga dosis berturut-turut dan tandai *S* dan *U* untuk baku dan sediaan uji. Lakukan uji kesesuaian kemiringan dan kelengkungan garis dosis respons untuk baku dan sediaan uji untuk 3 dosis uji seperti tertera pada *Pengujian Keabsahan Penetapan* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Jika gabungan ketidaksesuaian seperti yang diukur sebagai *F3* melebihi nilai tabel pada tabel 9 seperti tertera pada *Kombinasi dari penetapan yang berdiri sendiri* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81> gunakan data ini sebagai data uji pendahuluan dan ulangi penetapan kadar. Tetapkan logaritma potensi dari injeksi dengan rumus:

$$M = \left(\frac{4iT_a}{3T_b}\right) + log\ R$$

$T_a = \Sigma\ (T_u\text{-}T_s)$; $T_b = \Sigma\ (T_3\text{-}T_1)$; i adalah interval antara log dosis berturut-turut dari Larutan baku dan Larutan uji; R = vs/vu adalah perbandingan dosis tertinggi dari baku dalam unit FI (vs) terhadap dosis tertinggi dari sediaan uji dalam mL (vu). Hitung interval log keyakinan, L, seperti tertera pada Interval dan Batas Keyakinan Potensi dalam Desain dan Analisis Penetapan Hayati <81>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, simpan dalam lemari pendingin.

Penandaan Jika pada etiket merekomendasikan pemberian melalui intravena, tertera informasi spesifik tentang dosis

KORTIKOTROPIN UNTUK INJEKSI
Corticotropin for Injection

Kortikotropin untuk Injeksi adalah sediaan kering steril, mengandung hormon polipeptida yang dapat meningkatkan kecepatan sekresi kortikosteroid adrenal, yang diperoleh dari lobus pituitaria anterior mamalia yang digunakan untuk makanan manusia. Mempunyai potensi tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari potensi yang tertera pada etiket dalam unit Kortikotropin FI. Dapat mengandung zat antimikroba, pelarut dan dapar yang sesuai.

Baku pembanding *Kortikotropin BPFI;* simpan dalam lemari pembeku. *Vasopresin BPFI. Asam Askorbat BPFI*; *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A**.** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Gunakan *Asam trifluoroasetat P* 0,1%.

Larutan B Campuran *Asam trifluoroasetat P* 0,1% dalam *asetonitril P.*

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Kortikotropin BPFI*, larutkan dan encerkan hingga kadar 18,7 unit Kortikotropin FI per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah Kortikotropin untuk injeksi, larutkan dan encerkan hingga kadar 22 unit Kortikotropin FI per mL.

Sistem kromatogafi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluorosensi pada panjang gelombang exsitasi 295 nm dan panjang gelombang emisi 355 nm, dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	75	25
1	75	25
17	70	30
27	70	30
27,5	20	80
32	20	80
32,5	75	25
35	75	25

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* yang dipertahankan suhu pada 35° ke dalam kromatograf, rekam kromtogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi puncak kortikotropin pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

B. Memenuhi persyaratan pada *Penetapan Kadar*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 3,1 unit Endotoksin FI per unit Kortikotropin FI.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Aktivitas vasopresin Tidak lebih dari 0,05 unit Vasopresin FI per unit Kortikotropin FI. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, *Fase gerak*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Aktivitas vasopresin* dalam *Injeksi Kortikotropin*.

Larutan uji Larutkan seluruh isi vial kortikotropin untuk injeksi dalam *Dapar fosfat* dan encerkan hingga kadar lebih kurang 2,0 unit Kortikotropin FI per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung aktivitas vasopresin dalam unit Vasopresin FI per unit Kortikotropin FI dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{2}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar Vasopresin FI dalam unit per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

pH <1071> Antara 2,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dikonstitusi seperti tertera pada etiket.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Uji sterilitas <71> Memenuhi syarat.

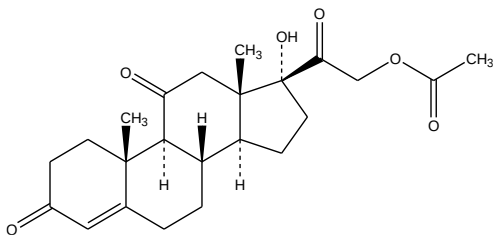
Syarat lain Memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Kortikotropin*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk sediaan padat steril seperti tertera pada *Injeksi.*

Penandaan *Jika pada etiket merekomendasikan pemberian melalui intravena, tertera informasi spesifik tentang dosis.*

KORTISON ASETAT
Cortisone Acetate



17,21-Dihidroksipregn-4-ena-3,11,20-triona,21-asetat
[50-04-4]
$C_{23}H_{30}O_6$ BM 402,48

Kortison Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{23}H_{30}O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau, stabil di udara. Melebur pada suhu lebih kurang 240° disertai peruraian sebagian.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; larut dalam dioksan; agak sukar larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Kortison Asetat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 30 menit sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan sejumlah kortison asetat dalam *metanol P*, uapkan metanol di atas tangas uap. keringkan residu pada suhu 105° selama 30 menit; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kortison Asetat BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kortison Asetat BPFI*; serapan dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +208° dan +217°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 30 menit.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran air-*asetonitril P* (7:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P*–air (7:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air-*asam asetat glasial P* (7:3:0,1), saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kortison Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, sonikasi.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	90	10	kesetimbangan
0-5	90	10	isokratik
5-25	90 → 10	10 → 90	gradien linier
25-30	10	90	isokratik
30-31	10 → 90	90 → 10	gradien linier
31-51	90	10	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kortison Asetat BPFI* dalam mg per mL dalam *Larutan baku*; *W* adalah jumlah dalam mg zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_S adalah respons puncak utama dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (550:450). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 4 Masukkan 20 mL *asam hidroklorida 1 N*; 150 mL *kalium klorida 0,5 N* dan 50 mL *natrium asetat 0,5 M* ke dalam labu tentukur 1000-mL. Encerkan dengan air sampai tanda.

Pengencer Campuran *asetonitril –Dapar pH 4* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Kortison Asetat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Tambahkan 100 mL *Pengencer*, sonikasi sampai larutan jernih. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat dan lanjutkan seperti tertera pada *Larutan baku.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg kortison asetat, $C_{23}H_{30}O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$250C\left(\frac{r_u}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Kortison Asetat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak kortison asetat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, pada suhu 25º, masih diperbolehkan antara 15º dan 30º.

SUSPENSI STERIL KORTISON ASETAT
Cortisone Acetate Injectable Suspension

Suspensi Steril Kortison Asetat adalah suspensi steril kortison asetat dalam media cair yang sesuai. Mengandung kortison asetat, $C_{23}H_{30}O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kortison Asetat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 30 menit sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Campur sejumlah volume suspensi setara dengan lebih kurang 25 mg kortison asetat dengan 25 mL air. Sentrifus atau diamkan sampai bagian yang tidak larut mengenap, dekantasi dan buang beningan. Tambahkan 20 mL *metanol P*, jika perlu goyang kuat dan panaskan untuk melarutkan residu. Uapkan pelarut di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara dan keringkan residu pada suhu 105º selama 30 menit. Residu yang diperoleh memenuhi uji *A* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Kortison Asetat.*

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *n-butil klorida P*-air yang dijenuhkan dengan *n-butil klorida P-tetrahidrofuran P-metanol P-asam asetat glasial P* (95:95:14:7:6). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan prednison dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Kortison Asetat BPFI*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat 50 mL. Tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal* dan sonikasi selama 5 menit. Saring sebagian larutan melalui alat penyaring dari politef, campur 1,0 mL filtrat dengan 4,0 mL *Fase gerak.*

Larutan uji Pipet 2 mL suspensi yang baru dicampur ke dalam labu tentukur yang sesuai hingga diperoleh kadar kortison asetat 2 mg per mL bila diencerkan sampai tanda. Bilas suspensi yang tertinggal dalam pipet dengan *isopropanol P*, masukkan ke dalam labu dan encerkan dengan pelarut sama sampai tanda dan sonikasi selama 3 menit. Pindahkan 3,0 mL larutan ke dalam labu erlenmeyer bersumbat 25-mL dan uapkan di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara hingga kering. Tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*, tutup dan sonikasi selama 5 menit. Saring melalui alat suntik penyaring dari politef, campur 1,0 mL filtrat dengan 4,0 mL *Fase gerak.*

Larutan resolusi Larutkan sejumlah hidrokortison asetat dalam *Larutan baku* hingga kadar hidrokortison asetat lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kortison asetat dan hidrokortison asetat tidak kurang dari 2,2 (jika perlu, tambahkan volume sama *n-butil klorida P* dan air jenuh *n-butil klorida P* ke dalam *Fase gerak* untuk memenuhi persyaratan ini). Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk kortison asetat dan prednison berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

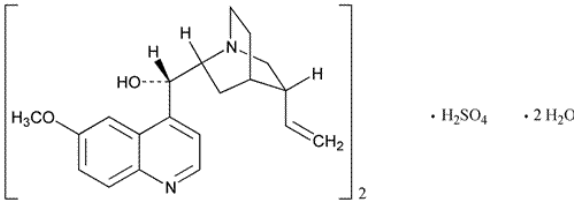
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg kortison asetat, $C_{23}H_{30}O_6$, dalam tiap mL suspensi steril dengan rumus:

$$W\left(\frac{V}{12}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

W adalah bobot *Kortison Asetat BPFI* dalam mg untuk membuat *Larutan baku*; *V* adalah kapasitas labu tentukur yang digunakan untuk membuat *Larutan uji* dalam mL; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak kortison asetat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca tipe I.

KUINIDIN SULFAT
Quinidine Sulfate



Garam kuinidin sulfat (2:1) dihidrat [6591-63-5]
Anhidrat [50-54-4]
$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$ BM 782,94
$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4$ BM 746,93

Kuinidin Sulfat adalah garam sulfat dari alkaloid yang diperoleh dari beberapa jenis tanaman *Cinchona* dan hibridanya, dan dari tanaman *Remijia pedunculata* Flückiger (Familia *Rubiaceae*), atau diperoleh dari kuinin. Mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% garam alkaloid total, dihitung sebagai $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4$ terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur putih, bentuk seperti jarum, halus, atau serbuk putih, halus, kadang-kadang berbentuk massa menggumpal; tidak berbau; menjadi gelap bila terpapar cahaya.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter. Larutannya dalam air bersifat netral atau alkalis terhadap lakmus.

Baku pembanding *Kuinidin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Kuininon BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Larutan zat 0,5 mg per mL dalam larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350) menunjukkan fluoresensi biru terang yang hilang pada penambahan beberapa tetes *asam hidroklorida P*.

B. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Cemaran organik*.

C. Larutan 20 mg per mL yang dibuat dengan penambahan beberapa tetes *asam hidroklorida P* menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +275º dan +288º, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per mL dalam *asam hidroklorida 0,1 N*.

Air <1031>*Metode I* Antara 4,0% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa tak larut dalam kloroform-etanol Tidak lebih dari 2 mg (0,1%); lakukan penetapan sebagai berikut: hangatkan 2 g zat dalam 15 mL campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (2:1) pada suhu lebih kurang 50º selama 10 menit. Saring melalui penyaring kaca masir yang telah ditara, menggunakan pengisap secara perlahan. Cuci penyaring lima kali, tiap kali dengan 10 mL campuran kloroform-etanol tersebut di atas, keringkan pada suhu 105º selama 1 jam dan timbang.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-aseton P-dietilamina P* (50:40:10).

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Kuinidin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol encer LP* hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Larutan baku B Encerkan sejumlah *Larutan baku A* dengan *etanol encer LP* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL.

Larutan baku C Timbang saksama sejumlah *Kuininon BPFI* dan kinkonin, larutkan dan encerkan dengan *etanol encer LP* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,05 mg per mL (setara dengan 0,06 mg sebagai sulfat) dan 0,10 mg per mL (setara dengan 0,12 mg sebagai sulfat).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *etanol encer LP*, hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL, *Larutan baku A, Larutan baku B, Larutan baku C* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* yang tidak dijenuhkan, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *asam asetat glasial P*. Tandai bercak yang tampak pada pengamatan di bawah cahaya ultraviolet 366 nm, semprot dengan larutan *kalium iodoplatinat LP*: Bercak *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan baku C* pada harga R_f yang sama. Selain bercak tersebut dan bercak yang mempunyai harga R_f sama dengan kuinidin sulfat dan dihidrokuinidin sulfat (2 bercak dari *Larutan baku A*), tiap bercak tambahan yang berfluoresensi tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku B.* Semprot lempeng dengan larutan *kaliumiodoplatinat LP* bercak larutan uji tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan baku C.*

Dihidrokuinidin sulfat Tidak lebih dari 20,0%. Lakukan *Kromatograficair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Tambahkan 35,0 mL *asam metansulfonat P* ke dalam 20,0 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 500 mL.

Larutan B Encerkan 10,0 mL *dietilamina P* dalam air hingga 100 mL.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Larutan B - Larutan A* – air (100:20:20:860). Atur pH hingga 2,6 dengan penambahan *dietilamina P*. Saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing sejumlah *Kuinidin sulfat BPFI* dan dihidrokuinidin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* lebih kurang 10% volume labu. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif kuinidin dan dihidrokuinidin berturut-turut adalah lebih kurang 1 dan 1,5; resolusi, *R*, antara kuinidin dan dihidrokuinidin tidak kurang dari 2,5, dan simpangan baku relatif respons puncak tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatogram, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak dihidrokuinidin tidak lebih besar dari 0,25 dari puncak kuinidin.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 20 mL *asam asetat glasial P*, panaskan jika perlu dan dinginkan larutan. Tambahkan 20 mL *anhidrida asetat P* dan 4 tetes *p-naftolbenzein LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*menggunakan mikro buret 10 mL hingga warna

hijau. Lakukan penetapan blangko dan koreksi jika perlu.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 24,90 mg garam alkaloid total,
dihitung sebagai $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET KUINIDIN SULFAT
Quinidine Sulfate Tablets

Tablet Kuinidin Sulfat mengandung sejumlah kuinidin sulfat dan dihidrokuinidin sulfat, dihitung sebagai kuinidin sulfat, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kuinidin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk dihidrat dari kuinidin sulfat. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Kuininon BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kuinidin sulfat dengan 10 mL larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350), saring: filtrat yang diencerkan menunjukkan fluoresensi biru terang, yang hilang pada penambahan beberapa tetes *asam hidroklorida P*.

B. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku* seperti tertera pada *Cemaran organik*.

C. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kuinidin sulfat dengan 10 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100), saring, filtrat menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Indentifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Kuinidin Sulfat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kuinidin Sulfat BPFI*, larutkan dalam larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Serbukkan 1 tablet dan masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan lebih kurang 175 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100), dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) sampai tanda. Saring, buang 20 mL filtrat pertama.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* jika perlu encerkan secara kuantitatif, dan *Larutanbaku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 345 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg kuinidin sulfat, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah kuinidin sulfat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar kuinidin sulfat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Kuinidin sulfat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg kuinidin sulfat, kocok dengan 25 mL *etanol encer P* selama 10 menit dan saring. Selanjutnya lakukan uji *Cemaran organik* seperti tertera pada *Kuinidin sulfat*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam metanasulfonat, Larutan dietilamina, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Dihidrokuinidin Sulfat* dalam *Kuinidin Sulfat.*

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Kuinidin Sulfat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 160 mg kuinidin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 80 mL *metanol P*. Kocok labu secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring. Buang 10 mL filtrat pertama. Pipet 3 mL filtrat ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Hitung jumlah dalam mg kuinidin sulfat

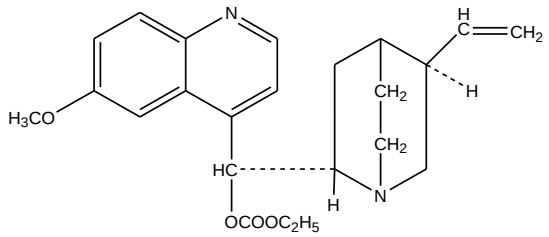
dan dihidrokuinidin sulfat dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{2500}{V3}\right)\left(\frac{r_{b.U}-r_{d.U}}{r_{b.S}-r_{d.S}}\right)$$

C adalah kadar *Kuinidin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*, $r_{b.U}$ dan $r_{b.S}$berturut-turut adalah respons puncak kuinidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; $r_{d.U}$ dan $r_{d.S}$ berturut-turut adalah respons puncak dihidrokuinidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KUININ ETILKARBONAT
Eukuinin
Quinine Ethylcarbonate



Etil(8S, 9R)-6'-Metoksi-sinkonan-9-il [83-75-0]
$C_{23}H_{28}N_2O_4$ BM 396,49

Kuinin Etilkarbonat mengandung tidak kurang dari 98,5% $C_{23}H_{28}N_2O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur putih; tidak berbau,tidak berasa tetapi perlahan berasa pahit.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam metanol; mudah larut dalam etanol dan dalam etanol mutlak; larut dalam eter; praktis tidak larut dalam air. Dapat terlarut dalam asam hidroklorida encer.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat dalam *metanol P* (1 dalam 20.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kuinin Etilkarbonat BPFI*.

B. Spektrum serapan infra merah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama pada *Kuinin Etilkarbonat BPFI*.

Rotasi optik <1081> -42,2º sampai -44,0º. Lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat anhidrat dalam 50 mL *metanol P*, dalam tabung polarimeter panjang 100 mm.

Air <1031> Tidak lebih dari 3,0%; *Metode Ia,* menggunakan 0,5 g zat.

Jarak lebur <1021> Antara 91° dan 95°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Klorida <361> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan melarutkan 300 mg zat dalam 10 mL *asam nitrat encer P* dan 20 mL air. Pada 5 mL larutan tambahkan 2 - 3 tetes *perak nitrat LP*: tidak terjadi warna.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,048%, lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan uji Masukkan 1,0 g zat ke dalam tabung Nessler, larutkan dalam 5 mL *asam hidroklorida encer P* dan tambahkan air hingga 50 mL.

Larutan pembanding Masukkan 1,0 mL *asam sulfat 0,005 M LV* ke dalam tabung Nessler, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida encer P* dan air hingga 50 mL.

Prosedur Bila *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* tidak jernih, saring kedua larutan dengan cara yang sama. Pada masing-masing larutan tambahkan 2 mL *barium klorida LP,* campur, biarkan selama 10 menit. Bandingkan kekeruhan kedua larutan secara vertikal atau horizontal: *Larutan uji* tidak lebih keruh dari *Larutan pembanding.*

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj.

Larutan uji Timbang saksama 2,0 g zat ke dalam krus yang sesuai, pijarkan hati-hati pada suhu rendah hingga mengarang. Selama pemijaran krus tidak boleh ditutup rapat. Dinginkan dan tambahkan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*, panaskan hati-hati hingga asap putih tidak terbentuk lagi. Pijarkan dalam tanur pada suhu 500° - 600°, sampai arang habis terbakar. Dinginkan, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*, tutup, digesti diatas tangas uap selama 15 menit, buka dan uapkan perlahan-lahan diatas tangas uap hingga kering. Basahkan sisa dengan 3 tetes *asam hidroklorida P*, tambahkan 10 mL air panas, dan digesti selama 2 menit. Tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP* dan tambahkan *amonium hidroksida LP* tetes demi tetes, hingga larutan berwarna merah pucat. Tambahan 2 mL *asam asetat encer P.* Saring jika perlu, bilas krus dan penyaring dengan 10 mL air. Kumpulkan filtrat dan air cucian dalam tabung Nessler dan encerkan dengan air hingga 50 mL.

Larutan baku Uapkan 2 mL *asam nitrat P*, 5 tetes *asam sulfat P* dan 2 mL *asam hidroklorida P* diatas tangas air, lanjutkan penguapan sampai kering diatas tangas pasir. Basahi residu dengan 3 *tetes asam hidroklorida P*. Tambahkan 2,0 mL *Larutan baku timbal,* selanjutnya lakukan seperti pada *Larutan uji.*

Prosedur Tambahkan pada *Larutan uji* dan *Larutan baku* masing-masing 1 tetes *natrium sulfida LP,*

campur dan diamkan selama 5 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih; warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku.*

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,2 g *natrium oktansulfonat P* dalam 1000 mL campuran air-*metanol P* (1:1) atur pH sampai 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P* encer (1 dalam 20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan masing-masing lebih kurang 5,0 mg *Kuinin Etilkarbonat BPFI* dan *Kuinin Sulfat BPFI* dalam 50,0 mL *Fase gerak.*

Larutan uji Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 100,0 mL *Fase gerak* .

Larutan baku Larutkan 25 mg *Kuinin Sulfat BPFI* dalam 100,0 mL *Fase gerak*. Pipet 2,0 mL tambahkan *Fase gerak* hingga 100 mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*, ukuran pertikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Lakukan kromatografi terhadap larutan resolusi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kuinin dan dihidrokuinin tidak kurang dari 2,7 dan resolusi, *R* antara kuinin dan kuinin etilkarbonat tidak kurang dari 5. Lakukan pengamatan kromatogram selama dua kali waktu retensi kuinin etilkarbonat.

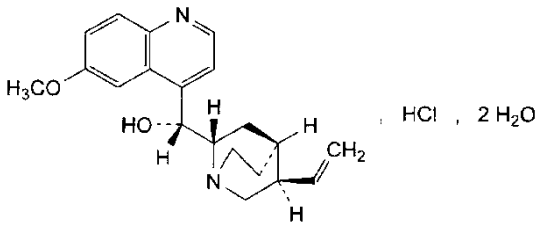
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Ukur respons puncak cemaran utama dalam *Larutan uji* yang muncul pada 1,2 kali waktu retensi kuinin etilkarbonat: tidak lebih dari 10,0%. Jumlah respons selain puncak utama dan puncak cemaran utama *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons kuinin *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 0,3 g zat larutkan dalam 60,0 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 2 mL *asam asetat anhidrat P*, dan titrasi secara potensiometrik dengan *asam perklorat 0,1 M LV*. Lakukan penetapan blangko lakukan koreksi seperlunya.

Tiap mL asam perklorat 0,1 M LV
setara dengan 19,824 mg $C_{23}H_{28}N_2O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KUININ HIDROKLORIDA
Quinine Hydrochloride



(8S,9R)-6'-Metoksikinkonan-9-ol hidroklorida dihidrat
[6119-47-7]
$C_{20}H_{24}N_2O_2.HCl.2H_2O$ BM 396,9

Kuinin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{20}H_{24}N_2O_2.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur jarum halus seperti sutera, tidak berwarna; kadang-kadang berkelompok.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol.

Baku pembanding *Kuinin Sulfat BPFI*; *Kuinidin Sulfat BPFI.*

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *dietilamina P-eter P- toluena P* (10:24:40).

Penampak bercak Gunakan *iodoplatinat LP*.

Larutan baku Larutkan 100 mg *Kuinin Sulfat BPFI* dalam 10,0 mL *metanol P*.

Larutan uji Larutkan 100 mg zat dalam 10,0 mL *metanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada aliran udara selama 15 menit dan ulangi eluasi. Keringkan lempeng pada suhu 105º selama 30 menit, biarkan hingga dingin dan semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: harga R_f , warna dan ukuran bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

B. Pada 5 mL larutan 10 mg zat dalam 10 mL air, tambahkan 0,2 mL air *brom LP* dan 1 mL *amonium hidroksida 2 N*: terjadi warna hijau.

C. Larutkan 100 mg zat dalam 3 mL *asam sulfat encer LP* dan encerkan dengan air hingga 100 mL: amati dengan sinar ultraviolet pada panjang gelombang 366 nm menunjukkan fluoresensi biru kuat yang hampir hilang pada penambahan 1 mL *asam hidroklorida P*.

D. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* dan *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P.*

Warna dan akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W6*. Lakukan penetapan menggunakan larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P.*

pH <1071> Antara 6,0 dan 6,8; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam *air bebas karbon dioksida P.*

Rotasi jenis <1081> Antara -245º dan -258º (zat kering); lakukan penetapan menggunakan larutan 2% dalam *asam hidroklorida 0,1 N*.

Susut pengeringan <1121> Antara 6,0% - 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

Barium Pada 15 mL larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P* tambahkan 1 mL *asam sulfat encer LP* dan diamkan larutan selama tidak kurang dari 15 menit: larutan tidak lebih opalesen dari campuran 15 mL larutan 2,0% dan 1 mL air.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 500 bpj; lakukan penetapan menggunakan 15 mL larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%, lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dan 3,0 g *heksilamina P* dalam 700 mL air, atur pH hingga 2,8 dengan penambahan *asam fosfat P* 10%, tambahkan 60 mL *asetonitril P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, larutkan dalam 5 mL *Fase gerak*, jika perlu panaskan perlahan-lahan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 10,0 mL.

Larutan baku A Buat larutan *Kuinin Sulfat BPFI* dalam *Fase gerak* dengan cara yang sama seperti *Larutan uji*.

Larutan baku B Buat larutan *Kuinidin Sulfat BPFI* dalam *Fase gerak* dengan cara yang sama seperti *Larutan uji*.

Larutan baku C Campur sejumlah volume yang sama *Larutan A* dan *Larutan B.*

Larutan baku D Pipet 1 mL *Larutan baku A,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga 10,0 mL. Pipet 1 mL larutan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 50,0 mL.

Larutan baku E Larutkan sejumlah *tiourea P* dalam *Fase gerak* hingga kadar 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm untuk mengamati kromatogram *Larutan baku E*, detektor 316 nm untuk mengamati kromatogram larutan lainnya dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 15-25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5-10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku C,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kuinin dan cemaran A tidak kurang dari 3,0; resolusi, *R*, antara puncak dihidrokuinin dan kuinin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku D*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *"signal to noise"* antara puncak utama tidak kurang dari 4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan distribusi massa puncak cemaran A antara 3,5 dan 4,5 dihitung terhadap waktu retensi tiourea pada kromatogram *Larutan baku E,* jika perlu atur jumlah *asetonitril P* dalam *Fase gerak* sehingga memenuhi *Kesesuaian sistem*. Waktu retensi relatif cemaran C terhadap kuinin lebih kurang 1,4; waktu retensi relatif cemaran A terhadap dihidrokuinidin lebih kurang 1,5.

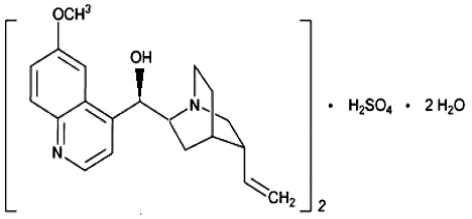
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (10 µL) larutan yang telah disiapkan ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 2,5 kali waktu retensi kuinin, ukur semua respon puncak. Dari kromatogram *Larutan baku A* identifikasi puncak kuinin dan cemaran C, dari kromatogram *Larutan baku B* identifikasi puncak cemaran A dan dihidrokuinidin. Dari kromatogram *Larutan baku C* identifikasi puncak cemaran A, kuinin, dihidrokuinidin dan cemaran C dengan membandingkan waktu retensi masing-masing puncak tersebut dengan puncak yang diperoleh dari *Larutan baku A* dan *Larutan baku B*. Cemaran C tidak lebih dari 10%, masing-masing cemaran lain yang tereluasi sebelum kuinin tidak lebih dari 5%, masing-masing cemaran lainnya tidak lebih dari 2,5%. Abaikan respons puncak kurang dari respons puncak *Larutan baku D* (0,2%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 50 mL *etanol P,* tambahkan 5,0 mL *asam hidroklorida 0,01 N.* Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV,* tetapkan titik akhir secara potensiometrik, dengan membaca volume di antara dua titik infleksi.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 36,09 g $C_{20}H_{25}ClN_2O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

KUININ SULFAT
Quinine Sulfate



Garam kuinin sulfat (2:1) dihidrat [207671-44-1]
Garam kuinin sulfat (2:1) anhidrat [804-63-7]
$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$ BM 782,94
$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4$ BM 746,93

Kuinin Sulfat adalah garam sulfat dari alkaloid yang diperoleh dari kulit kayu tanaman *Cinchona*. Mengandung $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4$ tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% garam alkaloid total, dihitung sebagai zat anhidrat.

Pemerian Hablur putih, berbentuk jarum halus, biasanya tidak bercahaya, massa ringan dan mudah memadat; tidak berbau. Menjadi gelap bila terpapar cahaya. Larutan jenuh bersifat netral atau basa terhadap lakmus.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air pada suhu 100º; sukar larut dalam air, dalam etanol, dan dalam kloroform, sangat sukar larut dalam eter; mudah larut dalam etanol pada suhu 80º, dalam campuran kloroform-etanol mutlak (2:1).

Baku pembanding *Kuinin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Kuininon BPFI*.

Identifikasi

A. Larutan zat 0,5 mg per mL dalam *asam sulfat* P (1 dalam 350) menunjukkan fluoresensi biru terang yang hilang pada penambahan beberapa tetes *asam hidroklorida P.*

B. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku A* seperti tertera pada *Cemaran organik.*

C. Larutan zat 20 mg per mL yang dibuat dengan penambahan beberapa tetes *asam hidroklorida P* menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji IdentifikasiUmum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -235° dan -245°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 20 mg per mL dalam *asam hidroklorida 0,1 N*.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,0% dan 5,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Senyawa tidak larut dalam kloroform-etanol Tidak lebih dari 2 mg (0,1%).

Prosedur Hangatkan 2 g zat dalam 15 mL campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (2:1) pada suhu lebih kurang 50º selama 10 menit. Saring melalui penyaring kaca masir yang sudah ditara, menggunakan pengisap secara perlahan. Bilas penyaring lima kali, tiap kali dengan 10 mL campuran kloroform-etanol seperti di atas, keringkan pada suhu 105º selama 1 jam dan timbang.

Dihidrokuinin sulfat Tidak lebih dari 10,0% dihidrokuinin. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Tambahkan 35,0 mL *asam metanasulfonat P* ke dalam labu tentukur 500-mL yang telah berisi 20,0 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan B Masukkan 10,0 mL *dietilamina P,* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A-Larutan B*-air (100:20:20:860), atur pH hingga 2,6 dengan penambahan *Larutan B.* Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Kuinin Sulfat BPFI* dan dihidrokuinin, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dengan *metanol P* hingga 5% volume akhir labu dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kuinin dan dihidrokuinin tidak kurang dari 1,2 dan simpangan baku relatif respons puncak kuinin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif kuinin dan dihidrokuinin berturut-turut lebih kurang 1 dan 1,5.]*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase dihidrokuinin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_u + r_s}\right) \times 100$$

r_u dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dihidrokuinin dan kuinin dari *Larutan uji*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Campuran *silika gel P* 0,25 mm.

Fase gerak Campuran *kloroform P-aseton P-dietilamina P* (5:4:1).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Kuinin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol encer LP* hingga kadar 6 mg per mL.

Larutan baku A Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan dengan *etanol encer LP* hingga kadar *Kuinin Sulfat BPFI* lebih kurang 0,06 mg per mL.

Larutan baku B Larutkan sejumlah *Kuininon BPFI* dalam *etanol encer P* hingga kadar 0,05 mg per mL (setara dengan 0,06 mg garam sulfat) dan sinkonidin 0,10 mg (setara dengan 0,12 mg garam sulfat).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *etanol encer P,* hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji, Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* tanpa penjenuhan dan biarkan merambat lebih kurang 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan *asam asetat glasial P* amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm dan tandai bercak: bercak *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan baku B* pada harga R_f yang sama. Selain bercak tersebut dan bercak yang timbul pada harga R_f yang sama dengan kuinin sulfat, setiap bercak tambahan yang berfluoresensi tidak lebih besar atau intensif dari bercak *Larutan baku A*. Semprot lempeng dengan *kalium iodoplatinat LP:* Setiap bercak *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan baku B.*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 20 mL *asam asetat anhidrat P*, tambahkan 4 tetes *p-naftolbenzein LP.* Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* dari mikroburet 10 mL hingga warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 24,90 mg garam alkaloid total, dihitung sebagai kuinin sulfat, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET KUININ SULFAT
Quinine Sulfate Tablets

Tablet Kuinin Sulfat mengandung kuinin sulfat dan dihidrokuinin sulfat, dihitung sebagai $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$, total tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kuinin Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Kuininon BPFI*.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kuinin sulfat dengan 100 mL *asam sulfat P* (1 dalam 350), saring: filtrat yang diencerkan menunjukkan fluoresensi biru terang, yang hilang pada penambahan beberapa tetes *asam hidroklorida P.*

B. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A* seperti diperoleh pada *Cemaran organik* dalam *Kuinin Sulfat.*

C. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg kuinin sulfat dengan 10 mL *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) saring: filtrat menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Indentifikas Umum* <291>.

D. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N.*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$ yang terlarut dengan cara Spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kuinin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar yang dikehendaki.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) kuinin Sulfat, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan

Pengencer Gunakan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kuinin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Serbukkan 1 tablet dan masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan lebih kurang

175 mL *Pengencer*, dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Saring dan buang 20 mL filtrat pertama.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 345 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung persentase kuinin sulfat, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$, dalam serbuk satu tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Kuinin sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar kuinin sulfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg kuinin sulfat, kocok dengan 25 mL *etanol encer P* selama 10 menit dan saring. Larutan mengandung kadar lebih kurang 6 mg per mL. Selanjutnya lakukan uji *Cemaran organik* seperti yang tertera pada *Kuinin Sulfat*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan menggunakan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Tambahkan 35,0 mL *asam metanasulfonat P* ke dalam labu tentukur 500-mL yang telah berisi 20,0 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan B Masukkan 10,0 mL *dietilamina P,* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A-Larutan B*-air (10:2:2:86). Atur pH hingga 2,6 dengan penambahan *Larutan B*. Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Kuinin Sulfat BPFI* dan dihidrokuinin, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dengan *metanol P* hingga 10% volume akhir labu dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kuinin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbuk haluskankan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 160 mg kuinin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 80 mL *metanol P* dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan saring. Buang 10 mL filtrat pertama. Larutan ini mengandung 1,6 mg per mL kuinin sulfat.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kuinin dan dihidrokuinin tidak kurang dari 1,2 dan simpangan baku relatif respons puncak kuinin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif kuinin dan dihidrokuinin berturut-turut lebih kurang 1 dan 1,5.]*

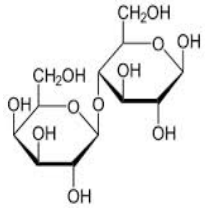
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase kuinin sulfat dan dihidrokuinin sulfat dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{B.U} - r_{D.U}}{r_{B.S} - r_{D.S}}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

$r_{B,U}$ dan $r_{B,S}$ berturut-turut adalah respons puncak kuinin dalam dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; $r_{D,U}$ dan $r_{D,S}$ berturut-turut adalah respons puncak dihidrokuinin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Kuinin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar kuinin sulfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

LAKTOSA ANHIDRAT
Anhydrous Lactose



Laktosa [63-42-3]
$C_{12}H_{22}O_{11}$ BM 342,30

Laktosa Anhidrat terutama adalah beta laktosa atau campuran dari alfa dan beta laktosa.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Laktosa Anhidrat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Sukrosa BPFI;* jangan dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Fruktosa BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Dekstrosa BPFI;* bentuk anhidrat dari dekstrosa, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Laktosa Anhidrat BPFI.*

B. Lakukan *Uji identifikasi B* seperti yang tertera pada *Laktosa Monohidrat*, kecuali gunakan *Laktosa Anhidrat BPFI* untuk menggantikan *Laktosa Monohidrat BPFI* dalam *Larutan baku A* dan *B* dan gunakan laktosa anhidrat untuk *Larutan uji.*

C. Lakukan uji *Identifikasi C* seperti tertera pada *Laktosa Monohidrat.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan untuk sediaan yang mengandung laktosa anhidrat dalam campuran *metanol P-formamida P* (2:1).

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 5 bpj.

Kandungan anomer alpha dan beta Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pereaksi sililasi Buat campuran *piridin P-trimetilsililimidazol P* (72:28).

Campuran resolusi Buat campuran alfa laktosa monohidrat dan beta laktosa yang mempunyai perbandingan anomer lebih kurang 1:1, berdasarkan pada kandungan anomer alfa laktosa monohidrat dan beta laktosa yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 4 mm x 90 cm berisi fase cair *G19* 3% pada bahan penyangga *S1A*. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 215°, suhu injektor dan detektor pada lebih kurang 275°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 40 mL per menit.

Prosedur derivatisasi Masukkan lebih kurang 1 mg zat ke dalam vial 5-mL yang dilengkapi dengan tutup ulir, tambahkan 0,45 mL *dimetil sulfoksida P*, tutup vial rapat-rapat dengan tutup ulir, vorteks hingga larut. Tambahkan 1,8 mL *Pereaksi sililasi*, tutup vial rapat-rapat dan campur perlahan. Masukkan lebih kurang 1 mg *Campuran resolusi* ke dalam vial reaksi 5-mL kedua yang dilengkapi dengan tutup ulir, tambahkan 0,45 mL *dimetil sulfoksida P*, tutup vial rapat-rapat, vorteks hingga larut. Tambahkan 1,8 mL *Pereaksi sililasi*, tutup vial rapat-rapat dengan tutup ulir dan campur perlahan. Pertahankan kedua vial pada suhu ruang selama 20 menit sebelum digunakan.

Prosedur Suntikkan 2,0 µL C*ampuran resolusi* yang telah diderivatisasi ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram. Ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif untuk derivat silil dari alpha laktosa dan lebih kurang 0,7 beta laktosa berturut-turut adalah 1,0; resolusi, *R*, antara kedua puncak tidak kurang dari 3,0. Dengan cara yang sama suntikkan 2,0 µL laktosa anhidrat yang telah diderivatisasi ke dalam kromatograf. Ukur respons puncak utama. Hitung persentase dari anomer alpha dalam zat uji dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_a}{r_a + r_b}\right)$$

r_a adalah respons puncak anomer derivat alpha silil; r_b adalah respons puncak anomer derivat beta silil. Hitung persentase anomer beta dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_b}{r_b + r_a}\right)$$

Syarat lain Memenuhi syarat *Wadah dan penyimpanan, Kejernihan dan warna larutan, Rotasi jenis* <1081>, *Batas mikroba* <51>, *Keasaman-kebasaan, Sisa pemijaran* <301>, *Protein dan cemaran yang menyerap cahaya* <1191>, seperti tertera pada *Laktosa Monohidrat.*

Penandaan Menyatakan jumlah alfa dan beta laktosa, tentukan berdasarkan kandungan anomer alfa dan beta.

LAKTOSA MONOHIDRAT
Monohydrate Lactose

Laktosa [63-42-3]
$C_{12}H_{24}O_{12}$ BM 360,31

Laktosa Monohidrat merupakan disakarida alami yang diperoleh dari susu, mengandung 1 molekul glukosa dan 1 molekul galaktosa *[Catatan Laktosa monohidrat dapat dimodifikasi sesuai dengan sifat fisikanya. Dapat mengandung laktosa amorf dalam jumlah bervariasi]*.

Pemerian Serbuk putih, mengalir bebas.

Kelarutan Mudah larut dalam air secara perlahan-lahan; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Laktosa Monohidrat BPFI*; untuk uji identifikasi lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam. Untuk pengujian kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Sukrosa BPFI;* jangan dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Fruktosa BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Dekstrosa BPFI;* bentuk anhidrat dari dekstrosa, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Kejernihan dan warna larutan Larutan 1 g zat dalam 10 mL air mendidih: larutan jernih dan hampir tidak berwarna. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang 400 nm.Serapan dibagi tinggi puncak dalam cm tidak lebih dari 0,04.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*,menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Laktosa Monohidrat BPFI.*

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Campuran *Silika gel P* setebal 0,25 mm.

Fase gerak Buat larutan yang terdiri dari campuran *etilen diklorida P-asam asetat glasial P-metanol P*-air (50:25:15:10).

Pengencer Campuran *metanol P*-air (3:2).

Larutan baku A Buat larutan *Laktosa Monohidrat BPFI* dalam *Pengencer* dengan kadar 0,5 mg per mL.

Larutan baku B Buat larutan *Dekstrosa BPFI, Laktosa Monohidrat BPFI, Fruktosa BPFI* dan *Sukrosa BPFI* dalam *Pengencer* masing-masing dengan kadar 0,5 mg per mL.

Larutan uji Masukkan lebih kurang 25 mg zat ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Secara terpisah masing-masing totolkan 2 µL *Larutan baku A, Larutan baku B* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama lebih kurang 1 jam sebelum digunakan. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara hangat dan elusi kembali lempeng dalam *Fase gerak* baru. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara hangat. Semprot lempeng dengan larutan yang mengandung 0,5 g *timol P* dalam campuran *etanol P-asam sulfat P* (95:5). Panaskan lempeng pada suhu 130° selama 10 menit: bercak utama dan harga R_f dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A.* Uji tidak absah kecuali kromatogram dari *Larutan baku B* menunjukkan empat bercak yang terlihat jelas, abaikan bercak pada titik penotolan.

C. Larutkan 250 mg zat dalam 5 mL air. Tambahkan 3 mL *amonium hidroksida P*, panaskan dalam tangas air pada suhu 80° selama 10 menit: terjadi warna merah.

Rotasi jenis <1081> Antara +54,4° dan +55,9°; dihitung terhadap zat anhidrat, lakukan penetapan pada suhu 20°. Larutkan 10 g zat dalam 80 mL air dengan pemanasan hingga 50°. Biarkan dingin, tambahkan 0,2 mL amonium *hidroksida 6 N*. Diamkan selama 30 menit, encerkan dengan air hingga 100 mL.

Batas mikroba <51> Angka mikroba aerob total tidak lebih dari 100 per g; angka jamur dan ragi total tidak lebih dari 50 per g dan tidak boleh mengandung *Escherichia coli.*

Keasaman-kebasaan Larutkan 6 g zat dalam 25 mL *air bebas karbon dioksida P* dengan pemanasan, dinginkan dan tambahkan 0,3 mL *fenolftalein LP*: larutan tidak berwarna, tambahkan *natrium hidroksida 0,1 N*: diperlukan tidak lebih dari 0,4 mL hingga terjadi warna merah.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,5% dan 5,5%; untuk pengujian sediaan yang mengandung laktosa monohidrat, gunakan campuran *metanol P-formamida P* (2:1).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% untuk bentuk monohidrat dan tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk modifikasi monohidrat; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan pemijaran pada suhu 600° ± 25°.

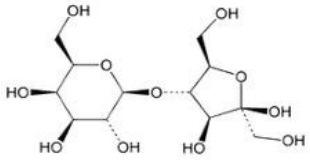
Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; larutkan 4 g zat dalam 20 mL air hangat, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, encerkan dengan air hingga 25 mL.

Protein dan cemaran yang menyerap cahaya Ukur serapan cahaya larutan 1% (b/v) pada rentang 210 nm sampai 300 nm. Serapan dibagi tinggi puncak dalam cm tidak lebih dari 0,25 pada rentang 210 nm sampai 220 nm dan tidak lebih dari 0,07 pada rentang 270 nm sampai 300 nm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika pada etiket dinyatakan distribusi ukuran partikel, hal tersebut juga menunjukkan nilai rentang masing-masing untuk d_{10}, d_{50} dan d_{90}. Untuk laktosa monohidrat yang dimodifikasi, pada etiket harus dicantumkan metode modifikasi.

LAKTULOSA PEKAT
Lactulose Concentrate



4-O-β-D-Galaktopiranosil-D-fruktofuranosa [4618-18-2]
$C_{12}H_{22}O_{11}$ BM 342,30

Laktulosa Pekat adalah larutan gula dari laktosa. Laktulosa terdiri dari sejumlah kecil laktosa, galaktosa dan mengandung bagian lain dari gula dan air. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, $C_{12}H_{22}O_{11}$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Tidak mengandung zat tambahan.

Pemerian Cairan kental seperti sirup; tidak berwarna sampai cokelat muda, membentuk endapan berwarna gelap jika dibiarkan.

Kelarutan Bercampur dengan air.

Baku pembanding *Laktosa anhidrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis diatas 60% RH. *Epilaktosa BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Fruktosa BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Galaktosa BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Laktulosa BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Keringkan pada suhu 70° selama 4 jam pada saat akan digunakan. Lakukan penanganan di tempat kering. *Tagatosa BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat. Keringkan pada suhu 102˚ selama 2 jam pada saat sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Encerkan laktulosa pekat dalam air (1 dalam 20), tambahkan beberapa tetes larutan ini ke dalam 5 mL *tembaga(III) tartrat basa LP* panas: terbentuk endapan merah *tembaga(II) oksida*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan uji, Sistem kromatografi, dan *Kesesuaian sistem* lakukan seperti pada *Penetapan kadar*. *[Catatan Untuk mengevaluasi persyaratan kesesuaian sistem, gunakan Larutan baku, seperti tertera pada Penetapan kadar.]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Galaktosa BPFI*, *Laktosa anhidrat BPFI, Epilaktosa BPFI, Tagatosa BPFI*, dan *Fruktosa BPFI,* larutkan dan encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (1:1) hingga kadar berturut-turut lebih kurang 6,4 mg per mL; 4,8 mg per mL; 3,2 mg per mL; 1,2 mg per mL; dan 0,4 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. *[Catatan waktu retensi relatif dapat dilihat pada tabel 1.]* Hitung persentase galaktosa, laktosa, epilaktosa, tagatosa, dan fruktosa menggunakan rumus :

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak cemaran organik dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Galaktosa BPFI, Laktosa BPFI, Epilaktosa BPFI, Tagatosa BPFI,* dan *Fruktosa BPFI* yang sesuai dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar laktulosa dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Tagatosa	0,30	3
Fruktosa	0,34	1
Galaktosa	0,47	16
Epilaktosa	0,90	8
Laktulosa	1,0	-
Laktosa	1,17	12

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang sejumlah *natrium fosfat monobasa P*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,15 g per L.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (82:18). Pastikan kadar *asetonitril P* dalam *Fase gerak* lebih kurang antara 78% dan 85% untuk memperoleh waktu retensi yang sesuai.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Laktulosa BPFI*, *Laktosa anhidrat BPFI*, dan *Epilaktosa BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (1:1) hingga kadar berturut-turut lebih kurang 40 mg per mL; 4,8 mg per mL dan 3,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 2 gram laktulosa ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan 20 mL air. Tambahkan 25,0 mL *asetonitril P*, diamkan larutan hingga mencapai suhu ruang, encerkan dengan air

sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 40 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L8* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom dan suhu detektor masing-masing pada suhu 40 ± 1°. Laju alir lebih kurang 1,3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara laktulosa dan laktosa tidak kurang dari 1,5 dan antara laktulosa dan epilaktosa tidak kurang dari 0,9; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan waktu retensi relatif dapat dilihat pada tabel 1.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase laktulosa, $C_{12}H_{22}O_{11}$, seperti yang tertera pada etiket menggunakan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Laktulosa BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar laktulosa dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya pada suhu antara 2° dan 30°. Hindarkan suhu hampir beku.

Penandaan Pada etiket cantumkan tidak untuk penggunaan langsung pada manusia atau hewan.

LARUTAN LAKTULOSA
Lactulose Solution

Larutan Laktulosa adalah larutan yang dibuat dari laktulosa pekat dengan penambahan air. Mengandung tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0%, $C_{12}H_{22}O_{11}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Laktosa anhidrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis diatas 60% RH. *Epilaktosa BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Fruktosa BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Galaktosa BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Laktulosa BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Keringkan pada suhu 70° selama 4 jam pada saat akan digunakan. Lakukan penanganan di tempat kering. *Tagatosa BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat. Keringkan pada suhu 102° selama 2 jam pada saat sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Encerkan laktulosa pekat dalam air (1 dalam 20), tambahkan beberapa tetes larutan ini ke dalam 5 mL *tembaga(III) tartrat basa LP* panas: terbentuk endapan merah *tembaga(II) oksida*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *[Catatan Dalam wadah satuan tunggal]*

pH <1071> Antara 2,5 dan 6,5, setelah 15 menit kontak dengan elektroda.

Batas mikroba <51> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 100 koloni per g laktulosa. Uji terhadap *Salmonella sp* dan *Escherichia coli* memberikan hasil negatif.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, *Fase gerak*, *Larutan uji*, *Sistem kromatografi*, dan *Kesesuaian sistem* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Galaktosa BPFI*, *Laktosa anhidrat BPFI, Epilaktosa BPFI, Tagatosa BPFI*, dan *Fruktosa BPFI,* larutkan dan encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (1:1) hingga kadar berturut-turut lebih kurang 6,4 mg per mL; 4,8 mg per mL; 3,2 mg per mL; 1,2 mg per mL; dan 0,4 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase galaktosa, laktosa, epilaktosa, tagatosa, dan fruktosa menggunakan rumus :

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak cemaran dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Galaktosa BPFI, Laktosa BPFI, Epilaktosa BPFI, Tagatosa BPFI*, dan *Fruktosa BPFI* yang sesuai dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar laktulosa dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Tagatosa	0,30	4
Fruktosa	0,34	1
Galaktosa	0,47	16

Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Batas (%)
Epilaktosa	0,90	8
Laktulosa	1,0	-
Laktosa	1,17	12

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama sejumlah *natrium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,15 g per L.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (82:18). Pastikan kadar *asetonitril P* dalam *Fase gerak* lebih kurang antara 78% dan 85% untuk memperoleh waktu retensi yang sesuai.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Laktulosa BPFI*, *Laktosa anhidrat BPFI*, dan *Epilaktosa BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (1:1) hingga kadar berturut-turut lebih kurang 40 mg per mL; 4,8 mg per mL dan 3,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 2 gram laktulosa ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan 20 mL air. Tambahkan 25,0 mL *asetonitril P*, diamkan larutan hingga mencapai suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 40 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L8* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom dan suhu detektor masing-masing pada suhu 40 ± 1°. Laju alir lebih kurang 1,3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara laktulosa dan laktosa tidak kurang dari 1,5 dan antara laktulosa dan epilaktosa tidak kurang dari 0,9; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel.]*

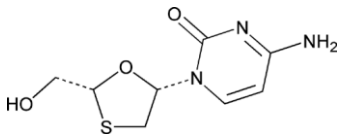
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase laktulosa, $C_{12}H_{22}O_{11,}$ yang tertera pada etiket menggunakan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Laktulosa BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar laktulosa dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya pada suhu antara 2˚ dan 30˚. Hindarkan suhu hampir beku.

LAMIVUDIN
Lamivudine



(-)-1-[(2R,5S)-2-(Hidroksimetil)-1,3-oksatiolan-5-il]sitosin [134678-17-4]

$C_8H_{11}N_3O_3S$	BM 229,26
$C_8H_{11}N_3O_3S$. $0,2CH_3OH$	BM 235,66
$C_8H_{11}N_3O_3S$. $0,2H_2O$	BM 232,86

Lamivudin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_{11}N_3O_3S$, dihitung terhadap zat anhidrat bebas pelarut. Jika pada etiket dicantumkan dalam bentuk metanol solvat, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_{11}N_3O_3S$, dihitung terhadap zat anhidrat bebas metanol dan bebas pelarut.

Pemerian Padat, putih atau hampir putih. Melebur pada suhu lebih kurang 176°.

Kelarutan Larut dalam air.

Baku pembanding *Lamivudin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin, *Campuran Resolusi A Lamivudin BPFI; Campuran Resolusi B Lamivudin BPFI. Asam Salisilat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lamivudin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan kesesuaian sistem*, yang diperoleh pada uji batas *Lamivudin enantiomer*.

Serapan cahaya Tidak lebih dari 0,0015, lakukan seperti pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> menggunakan larutan 50 mg per mL dalam air, dalam sel 4 cm pada panjang gelombang 440 nm.

Air <1031> *Metode 1c* Tidak lebih dari 2,0%.

Lamivudin enantiomer. Tidak lebih dari 0,3%, lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 7,7 g *amonium asetat P* dalam air dan encerkan hingga 1000 mL.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (5:95), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi A Lamivudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 0,25 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L45*. Pertahankan suhu kolom antara 15º dan 30º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lamivudin dan lamivudin enansiomer tidak kurang dari 1,5 *[Catatan Waktu retensi relatif lamivudin dan lamivudin enansiomer berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,2]*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lamivudin enansiomer dalam zat dengan rumus :

$$\left(\frac{r_u}{r_u + r_S}\right) \times 100$$

r_u dan r_S berturut-turut adalah respons puncak lamivudin enansiomer dan lamivudin dari *Larutan uji*.

Residu pelarut Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Pipet 1 mL *2-pentanon* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan campuran *dimetil sulfoksida P*-air (1:1) sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan masing-masing lebih kurang 100 µL *etanol anhidrat P*, *isopropilasetat P, metanol P* dan *trietilamina P*. Encerkan dengan campuran *dimetil sulfoksida P*-air (1:1) sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, masukkan kedalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan campuran *dimetil sulfoksida P*-air (1:1) sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dengan kolom 0,53 mm x 50 m berisi bahan pengisi *G1* setebal 5 µm dan suatu sistem injektor split. Gunakan *hidrogen P* sebagai gas pembawa pada tekanan 5 psig, laju alir lebih kurang 320 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Suhu awal (º)	Kenaikan suhu (º/menit)	Suhu akhir (º)	Waktu tahan pada suhu akhir (menit)
70	-	70	3
70	30	200	6,5

Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 150° dan 250°.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 0,5 µL) *Larutan baku dan Larutan uji* ke dalam kromotograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing residu pelarut dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_u}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_u dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak masing-masing analit terhadap baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar masing-masing analit dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar lamivudin dalam mg per mL *Larutan uji.* Masing-masing residu tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Batas (%)
Alkohol	0,2
Isopropil Asetat	0,2
Metanol	0,1
Trietilamin	0,1
Total sisa pelarut	0,3

Metanol Antara 2,0% dan 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Jika pada etiket dicantumkan sebagai lamivudin metanol solvat.]*

Pengencer Campuran *N,N-dimetilformamida- (t-butanol)* (500:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *metanol P*, larutkan dalam *pengencer* hingga kadar 0,625 mg per mL. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam vial *headspace* dan segera ditutup dengan segel.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam vial *headspace*, tambahkan 2,0 mL *Pengencer* dan segera ditutup dengan segel.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dengan kolom 0,53 mm x 75 m berisi bahan pengisi *G43* setebal 3 µm dan sistem injektor split dengan perbandingan 15:1. Kondisi *headspace sampler*, suhu oven 95° dan suhu *Loop* 175°. Suhu *Transfer Line* 175° dengan waktu kesetimbagan 10 menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Laju alir lebih kurang 6 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Suhu awal (º)	Kenaikan suhu (º/menit)	Suhu akhir (º)	Waktu tahan pada suhu akhir (menit)
40	-	40	13
40	40	240	12

Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 180° dan 250°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, ukur respons

puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan untuk metanol tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom untuk metanol tidak kurang dari 25.000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif untuk metanol pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk metanol dan t-butanol berturut-turut 1,0 dan 1,9.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1,0 mL) *Larutan baku dan Larutan uji* ke dalam kromotograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metanol dalam zat sebagai lamivudine metanol solvat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_u}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_u dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metanol terhadap *t-butanol* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar metanol dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar lamivudin (sebagai metanol solvat) dalam mg per mL *Larutan uji.*

Cemaran Organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi*<931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku asam salisilat Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,625 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku asam salisilat* dan *Larutan uji* ke dalam kromotograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam salisilat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_u dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku asam salisilat;* C_S adalah kadar asam salisilat dalam mg per mL *Larutan baku asam salisilat*; C_U adalah kadar lamivudin dalam mg per mL *Larutan uji.* Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran selain asam salisilat yang diperoleh dari *Larutan uji;* r_T adalah jumlah semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2.

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Asam lamivudin karboksilat	0,4	0,3
Lamivudin-trans (lamivudin diastereomer)	0,9	0,2
Lamivudin	1,0	-
Asam salisilat	2,7	0,1
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	0,6

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang lebih kurang 1,9 g *amonium asetat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam lebih kurang 900 mL air, atur pH hingga 3,8 ± 0,2 dengan penambahan *asam asetat P*, encerkan dengan air sampai tanda dan campur.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar (5:95),* saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi B Lamivudin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lamivudin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 277 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara lamivudin dan lamivudin diastereomer tidak kurang dari 1,5 *[Catatan Waktu retensi relatif Lamivudin dan Lamivudin diastereomer berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 0,9]*. Lakukan kromotografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Lamivudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar lamivudin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

Penandaan Jika sediaan dalam bentuk metanol solvat, harus dicantumkan pada etiket.

TABLET LAMIVUDIN
Lamivudine Tablets

Tablet Lamivudin mengandung lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lamivudin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis Lamivudin BPFI* (*Senyawa Sejenis A Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis B Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis C Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis E Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis F Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis G Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis H Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis I Lamivudin BPFI; Senyawa Sejenis J Lamivudin BPFI*).

Identifikasi Pada sejumlah serbuk tablet mengandung setara dengan 50 mg lamivudin anhidrat, tambahkan 20 mL *metanol P,* kocok, saring, dan uapkan hingga kering. Spektrum serapan inframerah zat kering yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lamivudin BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N,* pertahankan suhu pada 37°.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lamivudin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga mendekati kadar *Larutan uji.*

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm dengan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase lamivudin yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah semua *Senyawa Sejenis Lamivudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan uji 1 Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 300 mg lamivudin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 60 mL air. Sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda, saring. Pipet 1 mL filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji 2 Pipet 1 mL *Larutan uji 1,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji 3 Buat campuran *Larutan uji 2* - *Fase gerak* (1:1).

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 277 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam koromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara puncak senyawa sejenis B lamivudin dan lamivudin tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku, Larutan uji 1, Larutan uji 2,* dan *Larutan uji 3* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak: respons puncak senyawa sejenis A lamivudin pada *Larutan uji 1* tidak lebih besar 1,5 kali respons puncak lamivudin pada *Larutan uji 2* (0,3%); respons puncak senyawa sejenis B lamivudin pada *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari respons puncak lamivudin pada *Larutan uji 2* (0,2%); repons puncak lain pada *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari respons puncak lamivudin pada *Larutan uji 2* (0,2%); jumlah respons puncak lain pada *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari 3 kali respons puncak lamivudin pada *Larutan uji 2* (0,6%). Abaikan respons puncak yang kurang dari respons puncak utama pada *Larutan uji 3* (0,1%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *amonium asetat 0,025 M,* atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P – Larutan A* (5:95). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lamivudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,3 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah semua *Senyawa Sejenis Lamivudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 0,3 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 300 mg lamivudin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 60 mL air, sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring. Pipet 1 mL filtrat ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 277 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B lamivudin dan lamivudin tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lamivudin dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak lamivudin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Lamivudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar lamivudin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

TABLET LAMIVUDIN DAN ZIDOVUDIN
Lamivudine and Zidovudin Tablets

Tablet Lamivudin dan Zidovudin mengandung lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, dan zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lamivudin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Campuran Resolusi B Lamivudin BPFI; Zidovudin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak lamivudin dan zidovudin dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N* yang telah diawaudarakan

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 15 menit

Larutan faktor respons lamivudin Timbang saksama sejumlah *Lamivudin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar 0,167 mg per mL. *[Catatan Buat larutan duplo.]*

Larutan faktor respons zidovudin Timbang saksama sejumlah *Zidovudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar 0,333 mg per mL. *[Catatan Buat larutan duplo.]*

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring PTFE, PVDF, atau yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_8H_{11}N_3O_3S$, dan, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji*, *Larutan faktor respons lamivudin*, dan *Larutan faktor respons zidovudin* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 – 300 nm menggunakan "*flowcell*" 0,02-cm dan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase, $C_8H_{11}N_3O_3S$, dan, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q), $C_8H_{11}N_3O_3S$, dan, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{11}N_3O_3S$ dan $C_{10}H_{13}N_5O_4$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama sejumlah *amonium asetat P*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar 7,7 g per L.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* - *Dapar* (1:9), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama masing-masing sejumlah *Lamivudin BPFI* dan *Zidovudin BPFI*, larutkan dengan *metanol P* tidak lebih 20% dari volume akhir dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar lamivudin dan zidovudin

berturut-turut lebih kurang 1,4 mg per mL dan 2,8 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lamivudin dan zidovudin berturut-turut adalah 0,168 mg per mL dan 0,336 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom lamivudin dan zidovudin berturut-turut tidak kurang dari 1500 dan 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan untuk lamivudin dan zidovudin tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk lamivudin dan zidovudin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_8H_{11}N_3O_3S$, dan, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, yang terlarut dari jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak lamivudin atau zidovudin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Lamivudin BPFI* atau *Zidovudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar lamivudin atau zidovudin yang tertera pada etiket dalam mg per tablet dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut masing-masing tidak kurang dari 80% (Q), $C_8H_{11}N_3O_3S$, dan, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk lamivudin dan zidovudin.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Larutan C, Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis lamivudin dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah respons puncak lamivudin dan semua senyawa sejenis lamivudin dari *Larutan uji*. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis zidovudin dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah respons puncak zidovudin, semua senyawa sejenis zidovudin, dan semua cemaran lain yang tidak diketahui dari *Larutan uji* dan *F* adalah faktor respons relatif cemaran seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Lamivudin-(sitosin)	0,11	1,0	-*
Lamivudin – (urasil)	0,14	1,0	-*
Lamivudin-(asam karboksilat)	0,17	1,0	0,3
Lamivudin-(*S*-sulfoksida)	0,20	1,0	-*
Lamivudin-(R-sulfoksida)	0,22	1,0	-*
Senyawa sejenis C zidovudin	0,27	1,7	1,5
Lamivudin diastereomer	0,50	1,0	0,2
Lamivudin	0,52	-	-
Zidovudin-(timidin)	0,60	1,0	-*
Lamivudin-(turunan urasil)	0,70	1,0	-*
Lamivudin-(asam salisilat)	0,80	1,0	-*
Zidovudin	1,00	-	-
Senyawa sejenis B zidovudin	1,10	1,0	-*
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran lamivudin (termasuk seluruh senyawa sejenis lamivudin)	-	-	0,6
Total cemaran zidovudin (termasuk masing-masing cemaran yang tidak diketahui)	-	-	2,0

* Abaikan puncak cemaran ini karena merupakan cemaran pada proses dan dikendalikan seperti tertera pada monografi zat aktif.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *amonium asetat 25 mM*, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Larutan B Gunakan *metanol P*.

Larutan C Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A*, *Larutan B*, dan *Larutan C* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *Larutan A* - *Larutan B* (19:1).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama *Campuran Resolusi B Lamivudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,17 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing sejumlah *Lamivudin BPFI* dan *Zidovudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,15 mg per mL dan 0,30 mg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 1500 mg zidovudin dan 750 mg lamivudin ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan 250 mL air dan kocok hingga tablet hancur minimal selama 15 menit, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Saring sejumlah *Larutan uji persediaan* melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, buang 2 - 3 mL filtrat pertama. Pipet sejumlah filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lamivudin dan zidovudin berturut-turut lebih kurang 0,15 mg per mL dan 0,30 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 3 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	95	5	0
15,0	95	5	0
30,0	70	30	0
38,0	70	30	0
38,1	0	0	100
45,0	0	0	100
45,1	95	5	0
60,0	95	5	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara diastereomer lamivudin dan lamivudin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif diastereomer lamivudin dan lamivudin berturut-turut 0,50 dan 0,52; simpangan baku relatif lamivudin dan zidovudin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, dan zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

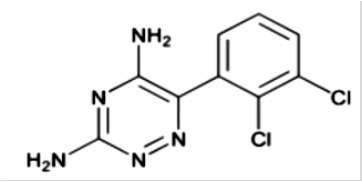
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak lamivudin atau zidovudin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Lamivudin BPFI* atau *Zidovudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar lamivudin atau zidovudin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya. Simpan pada suhu antara 2° dan 30°.

Penandaan Jika tertera lebih dari satu uji *Disolusi*, cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

LAMOTRIGIN
Lamotrigine



3,5-Diamino-6-(2,3-diklorofenil)-as-triazin [84057-84-1]

$C_9H_7Cl_2N_5$ BM 256,09

Lamotrigin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_9H_7Cl_2N_5$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk; putih sampai krem pucat.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam *asam hidroklorida 0,1 N*, dalam aseton, dan dalam metanol.

Baku pembanding *Lamotrigin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis B Lamotrigin BPFI. Senyawa Sejenis C Lamotrigin BPFI. Senyawa Sejenis D Lamotrigin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lamotrigin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik B lamotrigin Tidak lebih dari 0,1%, *[Catatan Jika mengandung, senyawa sejenis D lamotrigin akan dielusi selama 1,5 kali waktu retensi senyawa sejenis B lamotrigin. Abaikan puncak ini seperti yang dilakukan pada cemaran organik.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Larutan A, dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A* (35:65). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Lamotrigin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* sampai 5% volume labu. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Lamotrigin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* sampai 80% volume labu, asamkan dengan *asam hidroklorida P* sejumlah 1% volume labu. Biarkan dingin, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet sejumlah volume, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Larutan kesesuaian sistem persediaan* hingga kadar senyawa sejenis B lamotrigin lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar senyawa sejenis B lamotrigin lebih kurang 5 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan senyawa sejenis B lamotrigin tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 2 kali waktu retensi senyawa sejenis B lamotrigin, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B lamotrigin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Lamotrigin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar lamotrigin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, dan *Larutan uji*lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Lamotrigin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* sampai 5% volume labu. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan cemaran persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Lamotrigin BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Lamotrigin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* sampai 80% volume labu, asamkan dengan *asam hidroklorida P* sejumlah 1% volume labu. Biarkan dingin, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan cemaran persediaan,* encerkan dengan *Larutan kesesuaian sistem persediaan* hingga kadar senyawa sejenis C lamotrigin dan senyawa sejenis D lamotrigin masing-masing lebih kurang 0,5 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak lamotrigin dan senyawa sejenis C lamotrigin tidak kurang dari 2,0. *[Catatan Waktu retensi relatif lihat Tabel.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Pengencer* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. *[Catatan Abaikan semua puncak yang muncul pada penyuntikan Pengencer. Abaikan semua puncak yang dihasilkan senyawa*

sejenis B lamotrigin, karena ini dihitung pada uji batas senyawa sejenis B lamotrigin.] Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak lamotrigin dari *Larutan baku; F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran, seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Lamotrigin	1,0	1,0	-
Senyawa sejenis C lamotrigin	1,5	1,0	0,1
Senyawa sejenis B lamotrigin	3,2	-	-
Senyawa sejenis D lamotrigin	3,7	0,8	0,2
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran, tidak termasuk Senyawa sejenis B lamotrigin	-	-	0,2

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Encerkan 8,5 mL *asam hidroklorida P* dengan air sampai 1 L *(asam hidroklorida 0,1 M)*.

Dapar Larutan mengandung *kalium fosfat monobasa P* dalam air dengan kadar 2,7 g per L.

Larutan A Campuran *trietilamin P-Dapar* (1:150). Atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan B Gunakan *Asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lamotrigin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* sampai 5% volume labu. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* sampai 5% volume labu. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	76,5	23,5
4	76,5	23,5
14	20	80
15	76,5	23,5
19	76,5	23,5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lamotrigin, $C_9H_7Cl_2N_5$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak lamotrigin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Lamotrigin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar lamotrigin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

TABLET LAMOTRIGIN
Lamotrigine Tablets

Tablet Lamotrigin mengandung lamotrigin, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, $C_9H_7Cl_2N_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lamotrigin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis B Lamotrigin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 0,02 mg per mL dalam *asam hidroklorida 0,01 N* (dari serbuk tablet) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Lamotigrin BPFI* 0,02 mg per mL dalam *asam hidroklorida 0,01 N*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N.*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_9H_7Cl_2N_5$, yang terlarut dengan satu dari metode berikut:

Lakukan penetapan jumlah, $C_9H_7Cl_2N_5$, yang terlarut dengan cara Spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Lamotrigin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *metanol P* hingga 5% volume labu, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,028 mg per mL.

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Encerkan dengan *Media disolusi* seperti tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Kadar pada etiket (mg)	Volume sampel (mL)	Volume labu tentukur	Kadar akhir (mg/mL)
25	-	-	0,028
100	5,0	20	0,029
150	4,0	25	0,027
200	3,0	25	0,027

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_9H_7Cl_2N_5$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 267 nm, dan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase lamotrigin, $C_9H_7Cl_2N_5$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Lamotrigin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah kadar lamotrigin dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah faktor pengenceran dari *Larutan uji; V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL, 900 mL.

Lakukan penetapan jumlah, $C_9H_7Cl_2N_5$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Lamotrigin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *metanol P* hingga 15% volume labu, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar *Lamotrigin BPFI* (*L*/1000) mg per mL. L adalah jumlah mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 310 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, seperti tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2

Kadar pada etiket (mg)	Volume injeksi(µL)
25	50
100, 150, 200	10

Rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lamotrigin, $C_9H_7Cl_2N_5$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak lamotrigin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Larutan baku* dalam mg per mL*; L* adalah kadar lamotrigin dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) lamotrigin, $C_9H_7Cl_2N_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Media disolusi, *Alat*, *Waktu*, dan *Prosedur* lakukan seperti tertera pada *UJI 1*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) lamotrigin, $C_9H_7Cl_2N_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 3

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N.*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 15 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_9H_7Cl_2N_5$, yang terlarut dengan cara Spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku timbang sejumlah *Lamotrigin* BPFI, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar (*L*/900) mg per mL. L adalah jumlah mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_9H_7Cl_2N_5$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 270 nm, dan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Gunakan sel 1 cm untuk tablet dengan jumlah yang tertera pada etiket 25 mg dan gunakan *flow* sel 0,2 cm untuk tablet dengan jumlah yang tertera pada etiket 100, 150, atau 200 mg. Hitung persentase lamotrigin, $C_9H_7Cl_2N_5$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Larutan baku* dalam mg per mL*; L* adalah kadar lamotrigin dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) lamotrigin, $C_9H_7Cl_2N_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar* (10:30:60). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P-Dapar* (60:40).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Lamotrigin BPFI* dan *Lamotrigin BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 µg per mL dan 0,4 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lamotrigin BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 100 mg zat, masukkkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dengan *Fase gerak* 70% volume labu, sonikasi, dan kocok sesekali selama 30 menit. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak senyawa sejenis C lamotrigin dan lamotrigin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak lamotrigin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Lamotrigin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar lamotrigin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel 3.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 3*.

Tabel 3

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B lamotrigin	0,67	0,75	0,2
Lamotrigin	1,0	-	-
Senyawa sejenis C lamotrigin	1,5	1,0	0,5
Cemaran lain	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	0,75

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutan mengandung *amonium asetat P* dengan kadar 0,8 g per L. Atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (60:40). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lamotrigin BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dengan *Fase gerak* sebanyak 70% volume labu, sonikasi selama 20 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, sentrifus. Encerkan secara kuantitatif sejumlah larutan ini dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lamotrigin, $C_9H_7Cl_2N_5$, dalam zat dengan rumus:

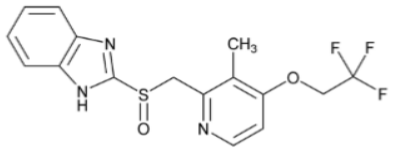
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak lamotrigin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Lamotrigin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar lamotrigin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Disolusi Uji 1*, cantumkan uji disolusi yang digunakan.

LANSOPRAZOL
Lansoprazole



2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-2-piridil] metil]sulfinil]benzimidazol [103577-45-3]
$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ BM 369,36

Lansoprazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$.

Pemerian Serbuk putih sampai putih kecokelatan.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam dimetilformamida. Melebur pada suhu 160º disertai peruraian.

Baku Pembanding *Lansoprazol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Lansoprazol; Senyawa Sejenis B Lansoprazol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Lansoprazol BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan serapan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Lansoprazol BPFI.*

Air <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 0,1%, lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dengan 50 mL campuran *piridin dehidrat-etilen glikol P* (9:1 hingga 8:2) sebagai pelarut.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik *[Catatan Simpan dan suntikkan larutan lansoprazol pada suhu dibawah 5º menggunakan auto sampler yang telah didinginkan. Larutan stabil selama 24 jam pada suhu penyimpanan 5º.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Gunakan Air.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P*-air-*trietilamina P* (160:40:1). Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Pengencer Campuran *metanol P-natrium hidroksida 0,1 N* (1:3).

Larutan blangko Campuran *metanol P-Pengencer* (1:9).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 25 µg per mL. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Lansoprazol BPFI,* larutkan dan encerkan dalam *metanol P*. hingga kadar masing-masing lebih kurang 25 µg per mL. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan Uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (Menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
40	20	80
50	20	80
51	90	10
60	90	10

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara lansoprazol dan senyawa sejenis A lansoprazol tidak

kurang dari 6; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µL) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, perhatikan puncak lansoprazol dan cemaran seperti pada *Tabel*. Ukur respons puncak utama, tidak termasuk puncak yang diperoleh dari *Blangko*. Hitung persentase senyawa sejenis B lansoprazol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_u dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B lansoprazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Lansoprazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar lansoprazol dalam µg per mL *Larutan uji*. Hitung persentase lansoprazol *N*-oksida, lansoprazol sulfone dan cemaran individual lainnya dalam zat dengan rumus :

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak lansoprazol dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Lansoprazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar lansoprazol dalam µg per mL *Larutan uji; F* adalah faktor respon relatif untuk masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Lansoprazol N-oksida	0,8	1,3	0,1
Lansoprazol	1,0	-	-
Senyawa Sejenis A Lansoprazol	1,1	0,82	0,4
Senyawa Sejenis A Lansoprazol	1,2	-	0,1
Cemaran individu lain	-	1,00	0,1
Total cemaran	-	-	0,6

Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air- *trietilamin P* (40:60:1), dan atur pH hingga 10,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air- *trietilamin P* (40:60:1). Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI* dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lansoprazol dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol* tidak kurang dari 5; lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Lansoprazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar lansoprazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Pada suhu ruang, terlindung dari panas berlebih.

KAPSUL LEPAS TUNDA LANSOPRAZOL
Lansoprazole Delayed-Released Capsules

Kapsul Lepas Tunda Lansoprazol mengandung lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku Pembanding *Lansoprazol BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada suhu dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI*: [2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-2-piridil]metil]sulfonil] bezimidazol] ($C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$, BM 385,36); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada suhu dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk isi kapsul yang setara dengan 5 mg lansoprazol, tambahkan 5 mL *metanol P*, kocok dan sentrifus. Pipet 0,1 mL beningan, tambahkan 10 mL *metanol P*. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Lansoprazol BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar.*

Pelepasan obat <961>*Metoda A*.

TAHAP ASAM

Media asam : 500 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 2 : 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan segera penetapan jumlah $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ yang terlarut dengan mengukur serapan 25 mL *Larutan uji* yang disaring dan dibandingkan dengan serapan *Larutan baku Lansoprazol BPFI* dengan kadar lebih kurang 8% dari jumlah yang tertera pada etiket per 500 mL media tahap asam pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 306 nm menggunakan media tahap asam sebagai blangko. Jumlah *etanol P* yang digunakan tidak lebih dari 0,5% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan media tahap asam. Sejumlah 475 mL sisa yang terdapat dalam labu disolusi digunakan untuk pembuatan media disolusi tahap dapar.

Toleransi Dalam waktu 60 menit larut tidak lebih dari 10% (Q) $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

TAHAP DAPAR

Dapar persediaan Larutkan 65,4 g *natrium dihidrogen fosfat P*, 28,2 g *natrium hidroksida P* dan 12 g *natrium dodesilsulfat P* dalam air, dan encerkan hingga 4 liter.

Larutan blangko Buat campuran *Media tahap asam-Dapar persediaan* (19:17). Jika perlu atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P*.

Media disolusi tahap dapar Tambahkan 425 mL *Dapar persediaan* ke dalam 475 mL sisa yang terdapat dalam labu disolusi tahap asam. Jika perlu atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan segera penetapan $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ yang terlarut dengan mengukur perbedaan serapan alikot *Larutan uji* dan serapan baku pada panjang gelombang lebih kurang 286 dan 650 nm menggunakan *Larutan blangko* sebagai blangko. Larutan baku dibuat dari sejumlah *Lansoprazol BPFI* dengan kadar lebih kurang 70% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam 900 mL *Larutan blangko*. Jumlah *metanol P* yang digunakan tidak lebih dari 2% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan *Larutan blangko.*

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk Uji keseragaman kandungan.

Larutan baku Timbang seksama sejumlah *Lansoprazol BPFI* larutkan dalam campuran *asetonitril P-natrium hidroksida 0,1 M LP* (7:3) hingga kadar lansopraol lebih kurang 0,012 mg per mL.

Larutan Uji Masukkan isi 1 kapsul ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 30 mL *natrium hidroksida 0,1 M* dan sonikasi hingga hancur. Tambahkan 65 mL *asetonitril P*, dinginkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Sentrifus sejumlah suspensi dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 μm atau lebih kecil. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume filtrat dengan campuran *asetonitril P-natrium hidroksida 0,1 M* (7:3) hingga kadar lansoprazol lebih kurang 0,012 mg per mL.

Prosedur Ukur segera serapan *Larutan Uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 294 nm, dengan spektrofotometer yang sesuai, menggunakan campuran *asetonitril P-natrium hidroksida 0,1 M* (7:3) sebagai *Larutan blangko*. Hitung jumlah dalam mg lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, dalam kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{LC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

L adalah jumlah lansoprazol seperti tertera pada etiket kapsul; *C* adalah kadar *Lansoprazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; D adalah kadar lansoprazol dalam mg per mL dalam *Larutan Uji*, berdasarkan jumlah lansoprazol dalam etiket kapsul dan faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan Baku*.

Susut Pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 5 jam pada 60º menggunakan 1 g zat.

Penetapan Kadar Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan pengencer, Fase gerak dan *Larutan resolusi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Lansoprazol*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah 4'-etoksi asetofenon dan larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 7,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan larutkan dalam campuran *natrium hidroksida 0,1 M-asetonitril P* (3:2) hingga

kadar lebih kurang 3 mg per mL. Pipet 25 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal,* encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, campur. Secara kuantitatif encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per mL *Lansoprazol BPFI.*

Larutan Uji Masukkan isi tidak kurang dari 10 kapsul, setara dengan lebih kurang 300 mg lansoprazol ke dalam labu Erlenmeyer 300 mL yang berisi 60,0 mL *natrium hidroksida 0,1 M,* dan sonikasi hingga hancur sempurna. Tambahkan 20,0 mL *asetonitril P* dan 20,0 mL *Larutan baku internal,* kocok dan sentrifus bagian suspensi. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume larutan jernih dengan *Pengencer* hingga larutan mengandung lansoprazol lebih kurang 0,1 mg per mL, dan saring menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm, dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatograf terhadap *Larutan resolusi*, rekam krotogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak utama tidak kurang dari 5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

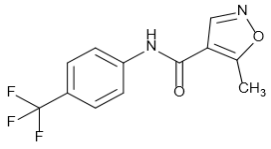
Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{LC}{D}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

L adalah jumlah lansoprazol dalam mg, tiap kapsul seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Lansoprazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar lansoprazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah lansoprazol tiap kapsul yang tertera pada etiket dan tingkat pengenceran; R_U dan R_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan simpan pada suhu ruang.

LEFLUNOMIDA
Leflunomide



α,α,α-Trifluoro-5-metil-4-isoksazolkarboksi-p-toluidida [75706-12-6]
$C_{12}H_9F_3N_2O_2$ BM 270,21

Leflunomida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{12}H_9F_3N_2O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam metanol, dalam etanol, dalam 2-propanol, dalam etil asetat, dalam aseton, dan dalam asetonitril.

Baku pembanding *Leflunomida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Leflunomida BPFI. Senyawa Sejenis B Leflunomida BPFI. Senyawa Sejenis C Leflunomida BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang dikeringkan pada suhu 130º selama 10 menit dan didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Leflunomida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Jarak lebur <1021> Antara 164º dan 168º.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60º selama 4 jam.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

UJI 1 Senyawa sejenis A Leflunomida Tidak lebih dari 0,02%.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Leflunomida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan campuran *asetonitril P-Fase gerak* (1:19) hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan dengan *Fase gerak* hingga kadar senyawa sejenis A leflunomida lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan campuran *asetonitril P-Fase gerak* (1:9) hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A leflunomida dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A leflunomida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Leflunomida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar leflunomida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

UJI 2 Cemaran lain selain senyawa sejenis A leflunomida

Fase gerak, Larutan uji, dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *Leflunomida BPFI* lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar leflunomida lebih kurang 0,25 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4 mm x 12,5 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara leflunomida dan senyawa sejenis C leflunomida tidak kurang dari 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Perbandingan *"signal to noise"* tidak kurang dari 10. *[Catatan Abaikan puncak yang lebih kecil dari puncak leflunomida dari Larutan sensitivitas. Lanjutkan eluasi selama 2 kali waktu rentensi puncak leflunomida.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dan cemaran lain yang tidak diketahui dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak leflunomida dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Leflunomida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar leflunomida dalam mg per mL *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Asam-5-metilsiloksazol-karboksilat	0,05	1,0	0,1
Senyawa sejenis B leflunomida	0,22	1,0	0,3
N-(2'-trifluorometil-fenil)-5-metilsiloksazol-4-karboksamida	0,29	1,0	0,1
2-siano-asam asetat-(4'-trifluorometil)-anilida	0,36	1,0	0,1
Senyawa sejenis C leflunomida	0,94	1,0	0,1
Cemaran lain	-	-	0,1
Total cemaran tidak termasuk senyawa sejenis B leflunomida dan senyawa sejenis C leflunomida	-	-	0,2
Total cemaran	-	-	0,4

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-trietilamin P*-air (70:1:130), atur pH hingga 4 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Leflunomida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan campuran *asetonitril P-Fase gerak* (1:9), hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. *[Catatan larutkan dalam asetonitril P terlebih dahulu, lindungi larutan dari cahaya.]*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Leflunomida BPFI, Senyawa Sejenis B Leflunomida BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Leflunomida BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 mg per mL; 0,15 mg per mL; dan 0,05 mg per mL. *[Catatan Larutkan baku pembanding dalam asetonitril P dan encerkan dengan Fase gerak.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan campuran *asetonitril P-Fase gerak* (1:9), hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. *[Catatan Pertama larutkan dalam astonitril P dan lindungi larutan dari cahaya.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4 mm x 12,5 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara leflunomida dan senyawa sejenis C leflunomida tidak kurang dari 1,0. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis B leflunomida dan senyawa sejenis C leflunomida berturut-turut adalah lebih kurang 0,2 dan 0,9.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase leflunomida, $C_{12}H_9F_3N_2O_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak leflunomida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Leflunomida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar leflunomida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu tidak lebih dari 30º.

TABLET LEFLUNOMIDA
Leflunomide Tablets

Tablet Leflunomida mengandung leflunomida, $C_{12}H_9F_3N_2O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Leflunomida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Leflunomida BPFI. Senyawa Sejenis B Leflunomida BPFI. Senyawa Sejenis C Leflunomida BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 0,01 mg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Leflunomida BPFI* antara 220-360 nm.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi:

Untuk tablet yang mengandung 10 mg dan 20 mg leflunomida: gunakan 1000 mL air, awaudarakan.

Untuk tablet yang mengandung 100 mg leflunomida: gunakan 1000 mL air yang mengandung 0,6% *polioksietilen* (23) *lauril eter*, awaudarakan.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu : 30 menit.

Metode I

Lakukan penetapan jumlah, $C_{12}H_9F_3N_2O_2$, terlarut dengan cara *Spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Larutan *Leflunomida BPFI* dalam *Media disolusi. [Catatan Volume metanol tidak lebih dari 2% volume labu yang berisi Larutan baku, dapat digunakan untuk melarutkan leflunomida.]*

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dengan kadar mendekati kadar *Larutan baku.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_9F_3N_2O_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 262 nm, dan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Metode II

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 22 mg *Leflunomida BPFI* ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 40 mL *asetonitril P,* sonikasi sampai larut. Tambahkan 40 mL air, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase leflunomida, $C_{12}H_9F_3N_2O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak leflunomida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Leflunomida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah jumlah leflunomida dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL, 1000 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) leflunomida, $C_{12}H_9F_3N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Media disolusi, Alat tipe 2, Waktu, Metode I Spektrofotometri, Metode II kromatografi Lakukan seperti tertera pada *UJI 1.*

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) leflunomida, $C_{12}H_9F_3N_5O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem A, Larutan kesesuaian sistem B, Larutan baku, *Sistem kromatografi*, dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan uji Masukkan 1 tablet leflunomida ke dalam labu tentukur yang sesuai yang berisi larutan leflunomida dengan kadar 1 mg per mL. Tambahkan *Fase gerak* 50% volume labu, kocok hingga tablet hancur. Tambahkan *asetonitril P* 20% volume labu, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan kocok. Saring dengan penyaring membran.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem A, Larutan kesesuaian sistem B, Larutan baku, Larutan uji, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_T adalah jumlah semua respons puncak dan leflunomida dari *Larutan uji.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Nama	Batas (%)
Senyawa sejenis A Leflunomida	0,1
Senyawa sejenis B Leflunomida	3,5
Senyawa sejenis C Leflunomida	0,2
Cemaran lain	0,2
Total cemaran	4,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-*trietilamin P*-air (70:1:130), atur pH hingga 4 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem A Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Leflunomida BPFI, Senyawa Sejenis B Leflunomida BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Leflunomida BPFI,* larutkan dalam sedikit *asetonitril P* dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 10 µg per mL; 1 mg per mL dan 100 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem B Timbang saksama sejumlah lebih kurang 100 mg *Leflunomida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dengan 2 mL *asetonitril,* tambahkan 1 mL *Larutan kesesuaian sistem A* dan 80 mL *Fase gerak,* kocok secara mekanik selama 10 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Leflunomida BPFI,* larutkan dalam sedikit *asetonitril P* dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg leflunomida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 20 mL *asetonitril P,* encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok secara mekanik selama 10 menit. Saring dengan penyaring membran.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 12,5 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem B,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis C leflunomida dan leflunomida tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 3,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis B leflunomida, senyawa sejenis A leflunomida, senyawa sejenis C leflunomida dan leflunomida berturut-turut adalah lebih kurang 0,2; 0,4; 0,9 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase leflunomida, $C_{12}H_9F_3N_2O_2$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak leflunomida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Leflunomida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar leflunomida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan tahan kelembaban.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Disolusi Uji 1,* cantumkan uji disolusi yang digunakan.

LEMAK BULU DOMBA
Lanolin
Adeps Lanae

Lemak Bulu Domba adalah zat serupa lemak yang dimurnikan, diperoleh dari bulu domba *Ovis aries* Linne (Familia *Bovidae*) yang dibersihkan dan dihilangkan warna dan baunya. Mengandung air tidak lebih dari 0,25%. Boleh mengandung antioksidan yang sesuai tidak lebih dari 0,02%.

Pemerian Massa seperti lemak, lengket; warna kuning; bau khas.

Kelarutan Tidak larut dalam air; dapat bercampur dengan air lebih kurang dua kali beratnya; agak sukar larut dalam etanol dingin; lebih larut dalam etanol panas; mudah larut dalam eter, dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Lemak Bulu Domba BPFI*.

Jarak lebur <1021> *Metode IV* Antara 38º dan 44º, lakukan penetapan menggunakan contoh yang telah didinginkan pada suhu antara 8º dan 10º.

Keasaman Untuk menetralkan asam bebas dalam 10,0 g zat: diperlukan tidak lebih dari 2,0 ml *natrium hidroksida 0,10 N*; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak lemak* <491>.

Kebasaan Larutkan 2,0 g zat dalam 10 ml *eter P*, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP*: larutan tidak berwarna merah.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,25; lakukan penetapan menggunakan 10,0 ml larutan yang dibuat sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 25 g zat, larutkan dalam 75 ml campuran pelarut *kloroform P:metanol P* (3:2), encerkan dengan campuran pelarut hingga 100,0 ml. Lakukan penetapan blangko menggunakan 10,0 ml campuran pelarut.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%

Asam dan basa larut air Hangatkan 10,0 g zat dengan 50 ml air di atas tangas uap, aduk terus hingga lemak meleleh dan terpisah sempurna pada pendinginan: lapisan air hampir jernih dan bereaksi netral terhadap *kertas lakmus P*. Simpan lapisan air.

Senyawa mudah teroksidasi larut air Pada 10 ml larutan yang diperoleh dari penetapan *Asam dan basa larut air* tidak menghilangkan warna 50 µl *kalium permanganat 0,10 N* secara sempurna dalam waktu 10 menit.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,035%; lakukan penetapan sebagai berikut: Refluks 1,0 g zat dengan 20 ml *etanol P*, dinginkan, tambahkan 1 ml *asam nitrat 2 N*, saring. Pada filtrat tambahkan 5 tetes larutan *perak nitrat P* dalam *etanol P* (1 dalam 50): larutan yang diperoleh tidak lebih keruh dari blangko yang ditambah 0,50 ml *asam hidroklorida 0,020 N*.

Amonia Tambahkan 1 ml *natrium hidroksida 1 N* ke dalam 10 ml lapisan air yang diperoleh dari penetapan *Asam dan basa larut air*, uap yang terjadi tidak mengubah warna *kertas lakmus P*.

Bilangan iodum Antara 18 dan 36; lakukan penetpan seperti tertera pada *Penetapan bilangan iodum* dalam *Lemak dan Minyak Lemak* <491>, menggunakan 780 - 820 mg zat.

Vaselin Didihkan 500 mg zat dengan 40 ml *etanol mutlak P:* larutan jernih atau tidak lebih dari opalesen.

Senyawa asing *[Catatan Lakukan uji dengan menggunakan pereaksi dan pelarut bebas pestisida. Bahan pembanding pestisida yang digunakan pada Larutan baku dapat diperoleh dari perdagangan.]*

Larutan baku persediaan Buat larutan persediaan dalam *heksan P* masing masing hingga kadar 100 mg pestisida pembanding per liter. *[Catatan Larutan baku persediaan pekat dapat disimpan di tempat gelap dalam wadah bersumbat kaca, dalam lemari pendingin pada suhu 2º - 5º, selama 1 tahun. Hampir semua pestisida dapat segera larut dalam heksan P, meskipun isomer heksaklorosikloheksan dan golongan DDT harus dilarutkan terlebih dahulu dengan sedikit mungkin aseton P kemudian diencerkan dengan heksan P hingga kadar yang ditentukan.]*

Larutan baku Encerkan dengan saksama sejumlah volume *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan bertahap dengan *heksan P* hingga diperoleh *Larutan baku* dengan kadar seperti pada *Tabel*. Simpan *Larutan baku* dalam wadah bersumbat kaca di tempat gelap pada suhu 2º - 5º, dan ganti setiap 2 bulan. *[Catatan Jika diperlukan dapat dibuat dua atau lebih larutan baku masing-masing mengandung tidak lebih dari 8 pestisida pembanding. Pestisida pembanding untuk Larutan baku campuran harus dipilih berdasarkan waktu retensi relatif (seperti pada Tabel) yang cukup berbeda sehingga puncak kromatogram diharapkan tidak tumpang tindih dan harus dipilih serta dikombinasi sesuai untuk sistem dan detector kromatografi yang digunakan.]*

Sistem pembersih kromatografi permeasi gel.

Fase gerak Campuran *diklorometan P-heksan P* (1:1).

Alat Kromatograf permeasi gel dilengkapi dengan kolom 50 cm x 25 mm berisi 35 g butiran kopolimer stirena-divinilbenzen yang dimampatkan menjadi kolom dengan panjang 20 cm. *Fase gerak* dipompakan dengan laju alir lebih kurang 5 ml per menit, tekanan 8-11 Psi. Atur agar pemisahan fraksi eluat dari 12-28 menit, bilas selama 2 menit dan buang fraksi bilasan.

Kesesuaian sistem

ELUASI LEMAK BULU DOMBA Leburkan sejumlah tertentu zat dan saring dengan kertas saring berlipat ke dalam wadah. Timbang saksama 5,0 g filtrat hangat, masukkan ke dalam labu tentukur 25 ml. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam kolom kromatograf permeasi gel, eluasi dengan *Fase gerak*. Kumpulkan 100 ml eluat dalam gelas piala yang telah ditara masing-masing berisi 10 ml eluat; uapkan pelarut, dinginkan, timbang gelas piala dan isi, dan hitung jumlah lemak bulu domba yang diperoleh dari masing-masing 10 ml eluat. Kolom sesuai jika tidak kurang dari 96% lemak bulu domba tereluasi dalam 60 ml eluat pertama.

ELUASI PESTISIDA DARI LEMAK BULU DOMBA

Larutkan sejumlah diazinon, diklofention, bromofos etil, lindan dan dieldrin dalam *Fase gerak* untuk memperoleh larutan baku dengan kadar berturut-turut 0,4; 0,4; 1,0; 0,1; dan 0,6 µg per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ini dalam labu tentukur 10-ml yang berisi 2 g *Lemak Bulu Domba BPFI*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Masukkan 5 ml larutan ini ke dalam kolom kromatografi permeasi gel dan eluasi dengan 160 ml *Fase gerak*. Buang 60 ml fraksi pertama dan kumpulkan 100 ml fraksi berikutnya (dari 60 - 160 ml). Masukkan kumpulan fraksi ke dalam konsentrator yang dilengkapi dengan labu penampung berskala, tambahkan 50 ml *heksan P* dan pekatkan dengan penguapan hingga 5 ml. Suntikkan lebih kurang 5 µl fraksi ini ke dalam kromatograf seperti tertera pada *Sistem kromatografi I* dan *Sistem kromatografi II*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak yang diperoleh dari 5 pestisida dalam *Larutan baku*. Hitung perolehan kembali masing-masing pestisida yang digunakan dalam larutan *Lemak Bulu Domba BPFI* yang dipekatkan. Siapkan larutan uji dengan mencampur *heksan P-larutan baku* (1:1).

Suntikkan 5 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf seperti tertera pada Sistem *kromatografi I* dan *Sistem kromatografi II*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak dari masing-masing pestisida dalam *Larutan uji*. Bandingkan respons puncak yang diperoleh dari fraksi *Larutan baku* terhadap respons puncak pestisida yang diperoleh dari *Larutan uji*: tidak kurang dari 85% jumlah setiap pestisida yang ditambahkan diperoleh kembali.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 6 g zat yang telah dileburkan dengan memanaskan di atas tangas air dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dalam 25 ml *Fase gerak*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam kolom dan eluasi dengan 160 ml *Fase gerak*. Buang 60 ml fraksi pertama dan kumpulkan fraksi berikutnya ke dalam evaporator. Pekatkan dengan penguapan di atas tangas air hingga 3 ml, tambahkan lebih kurang 50 ml *heksan P* dan uapkan kembali untuk menghilangkan seluruh sesepora diklormetana, tambahkan *heksan P* hingga 3,0 ml.

Sistem kromatografi I Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor penangkap elektron dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 5% fase cair *G1* pada partikel penyangga *S1A* 80 mesh-100 mesh. Pertahankan suhu awal kolom pada 200°. *[Catatan Suhu awal kolom disesuaikan agar waktu retensi relatif p,p'-DDT dan etion lebih kurang 3,1 dan 2,56 terhadap klorpirifos.]* Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir diatur 60 ml per menit, hingga waktu retensi klorpirifos lebih kurang 4 menit.

Sistem kromatografi II Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor fotometri nyala dan kolom 1,8 m x 2 mm berisi bahan pengisi 3% fase cair G3 pada partikel penyangga *S1A* 80 - 100 mesh. Pertahankan suhu kolom pada 200º. *[Catatan Suhu awal kolom disesuaikan dengan waktu retensi relatif etion lebih kurang 3,36 terhadap klorpirifos.]* Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir diatur lebih kurang 60 ml per menit, hingga waktu retensi klorpirifos lebih kurang 4 menit. *[Catatan Tentukan kepekaan detektor untuk Sistem kromatografi I dan II: pilih atenuasi electrometer sehingga penyuntikan 1,5 µg klorpirifos menghasilkan defleksi 50% dari skala penuh pada alat perekam. Jika kondisi detektor menyimpang dari rentang linier detektor, atur rentang linier dan rekam jumlah dalam ng klorpirifos yang menghasilkan defleksi 50% skala penuh pada kondisi ini.]*

Prosedur [Catatan Prosedur di bawah ini harus diikuti untuk Sistem kromatografi I dan II.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf gas, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak dalam kromatogram. Bandingkan respons puncak setiap residu pestisida dalam kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh dari setiap sistem kromatografi dengan respons puncak yang sesuai dengan waktu retensi dalam kromatogram *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam bpj, masing-masing residu pada zat dengan rumus:

$$30\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

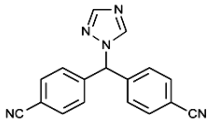
r_U dan r_S berturut-turut adalah luas puncak residu pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar pestisida pembanding dalam mg per liter *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat uji dalam g: masing-masing residu tidak lebih dari 10 bpj dan jumlah seluruh residu yang ditetapkan tidak lebih dari 40 bpj.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, sebaiknya pada suhu ruang terkendali.

Tabel

Pembanding pestisida	Larutan baku (µg / mL)		Waktu retensi relatif terhadap klorpirifos	
	Detektor penangkap electron	Detektor fotometri nyala	Sistem 1	Sistem 2
Tetrakloronitrobenzen (TCNB)	0,05	-	0,29	0,24
Alfa heksaklorosikloheksana (alfa BHC)	0,05	-	0,40	0,35
Beta heksaklorosikloheksana (beta BHC)	0,30	-	0,43	0,56
Heksaklorobenzen (HCB)	0,05	-	0,45	0,33
Gamma heksaklorosikloheksana (Lindan)	0,05	-	0,48	0,41
Propetamfos	-	0,30	0,48	0,42
Diazinon	-	0,20	0,52	0,40
Diklofention	0,10	0,20	0,67	0,56
Ronnel	0,30	0,40	0,81	0,66
Heptaklor	0,10	-	0,83	0,60
Malation	-	0,40	0,91	1,05
Klorpirifos	0,30	0,30	1,00	1,00
Aldrin	0,20	-	1,05	0,76
Etil pirimifos	-	0,40	1,14	1,14
Klorfenvinfos	0,40	0,40	1,17	1,40
Heptaklor Epoksida	0,20	-	1,29	1,17
Klorfenvinfos Z	0,40	0,50	1,30	1,51
Etil Bromofos	0,40	0,50	1,51	1,45
1,1'-Dikloro-2-(2-klorofenil)-2-(4klorofenil)etena o,p-DDE)	0,30	-	1,55	1,51
1,1'-Dikloro-2-(4-klorofenil)-2-(4-klorofenil)etena p,p-DDE)	0,30	-	1,88	1,86
Stirofos	0,60	0,80	1,58	1,97
Alfa endosulfan	0,40	-	1,63	1,47
1,1'-Dikloro-2-(2-klorofenil)-2-(4-klorofenil)etana o,p-TDE)	0,40	-	1,90	2,19
Dieldrin	0,30	-	1,91	1,84
Endrin	0,40	-	2,13	2,29
Beta endosulfan	0,40	-	2,19	2,77
1,1 -Dikloro-2,2-bis(4-klorofenil)etana p,p-TDE)	0,40	-	2,41	2,87
1,1,1 -Trikloro-2-(2-klorofenil)-2-(4-klorofenil)etana o,p-DDT)	0,40	-	2,55	2,70
Etion	1,00	0,40	2,56	3,36
Karbofenotion	0,80	1,00	2,94	3,70
1,1,1 -Trikloro-2,2-bis(4-kloro- fenil)etana p,p-TDE)	0,50	-	3,13	3,50
Metoksiklor	0,60	-	4,70	7,20
Karbofenotion sulfon	5,00	-	5,10	9,20
Karbofenotion sulfoksida	5,00	-	5,40	10,00

LETROZOL
Letrozole



4,4'-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetilen)dibenzonitril
[112809-51-5]
$C_{17}H_{11}N_5$ BM 285,30

Letrozol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{17}H_{11}N_5$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai kekuningan.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam diklorometan; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Letrozol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Letrozol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Letrozol BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III.* Tidak lebih dari 10 bpj.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,3%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Pengencer, dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Letrozol BPFI* dan *Letrozol BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 2 µg per mL dan 10 µg per mL. *[Catatan Larutkan Letrozol BPFI dan Senyawa Sejenis A Letrozol BPFI dalam asetonitril P, kemudian encerkan dengan air.]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Letrozol BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL. *[Catatan Larutkan Letrozol BPFI dalam asetonitril P, kemudian encerkan dengan air.]*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tekukur 250-mL. Larutkan dalam 75 mL *asetonitril P,* encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 12,5 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu menit	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	70	30
25	30	70

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara senyawa sejenis A letrozol dan letrozol tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak letrozol dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Letrozol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar letrozol dalam mg per mL *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti yang tertera pada *Tabel*.

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A letrozol	0,67	0,3
Letrozol	1,0	-
4,4',4"-Metanetriltribenzonitril	2,4	0,2
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran tidak spesifik	-	0,3

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Gunakan Air.

Larutan B Gunakan *Asetonitril P*.

Pengencer Campuran *Asetonitril P*-air (3:7).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Letrozol BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer*, hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL. *[Catatan Larutkan Letrozol BPFI dalam asetonitril P, kemudian encerkan dengan air.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer*, hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL. *[Catatan Larutkan Letrozol BPFI dalam asetonitril P, kemudian encerkan dengan air.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 12,5 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu menit	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	70	30
25	30	70

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan letrozol antara 0,8-1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase letrozol, $C_{17}H_{11}N_5$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak leflunomida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Letrozol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar letrozol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

TABLET LETROZOL
Letrozole Tablets

Tablet Letrozol mengandung letrozol, $C_{17}H_{11}N_5$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Letrozol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Letrozol BPFI.*

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-metanol P* (9:1)

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P,* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. *[Catatan kocok kuat, sonikasi selama 10 menit, dan sentrifus.]*

Prosedur Totolkan masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm; intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak utama *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,1 N.*

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{17}H_{11}N_5$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Letrozol BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkandalam *asetonitril P* hingga 10% volume labu, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. Pipet sejumlah larutan ini, encerkan dengan *Media disolusi,* hingga kadar 0,005 mg per mL.

Larutan uji Sentrifus alikot pada 4000 rpm selama 5 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase letrozol, $C_{17}H_{11}N_5$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak letrozol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Letrozol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* L adalah bobot letrozol dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; V adalah volume *Media disolusi* dalam mL, 500 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) letrozol, $C_{17}H_{11}N_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*. Atur pH hingga 1,2 dengan penambahan *natrium hidroksida P* 50%. Awaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{17}H_{11}N_5$, terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (45:55).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Letrozol BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar *Letrozol BPFI* lebih kurang 3,0 µg per mL.

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring dengan porositas 35 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan letrozol tidak lebih dari 2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase letrozol, $C_{17}H_{11}N_5$, yang terlarut dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak letrozol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Letrozol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah bobot letrozol dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) letrozol, $C_{17}H_{11}N_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 3

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{17}H_{11}N_5$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (48:52).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Letrozol BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar *Letrozol BPFI* lebih kurang 0,005 mg per mL.

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Buang beberapa mL filtrat pertama.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase letrozol, $C_{17}H_{11}N_5$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak letrozol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Letrozol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah bobot letrozol dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL, 500 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) letrozol, $C_{17}H_{11}N_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Gunakan Air.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (30:70).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Letrozol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Letrozol BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 10 µg per mL dan 2 µg per mL. *[Catatan Larutkan letrozol dan senyawa sejenis A letrozol dalam asetonitril P, kemudian encerkan dengan air.]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Letrozol BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL. *[Catatan Larutkan letrozol dalam asetonitril P, kemudian encerkan dengan air.]*

Larutan uji Larutan mengandung letrozol dalam *Pengencer* dengan kadar 0,1 mg per mL. Kocok tidak kurang dari 10 tablet letrozol dalam *Pengencer* selama 15 menit sampai larut, sentrifus, gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 12,5 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang

1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu menit	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	70	30
25	30	70

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara letrozol dan senyawa sejenis A letrozol tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak letrozol dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Letrozol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar letrozol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A letrozol	0,67	-
Letrozol	1,0	-
4,4',4"-Metanetriltribenzonitril	2,4	-
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran tidak spesifik	-	0,3

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (30:70).

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (48:52). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Letrozol BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer*, hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. *[Catatan Larutkan Letrozol BPFI dalam asetonitril P, kemudian encerkan dengan air.]*

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah tablet setara dengan 50 mg letrozol, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Tambahkan 20 mL air dan kocok selama 5 menit untuk melarutkan tablet. Tambahkan 75 mL *asetonitril P,* kocok selama 30 menit, dan encerkan dengan air sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan ini.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar letrozol lebih kurang 10 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 12,5 cm yang berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan letrozol antara 0,8 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase letrozol, $C_{17}H_{11}N_5$, dalam tablet dengan rumus:

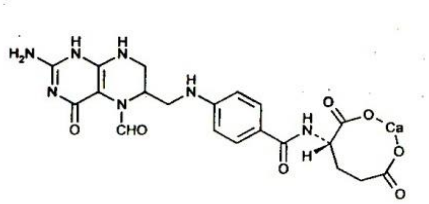
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak letrozol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Letrozol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar letrozol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Disolusi Uji 1,* cantumkan uji disolusi yang digunakan.

LEUKOVORIN KALSIUM
Leucovorin Calcium



Kalsium N-[p-[[[(6RS)-2-amino-5-formil-5,6,7,8-tetrahidro-4-hidroksi-6-pteridinil]metil]amino] benzoil]-L-glutamat (1:1) [1492-18-8]

$C_{20}H_{21}CaN_7O_7$ BM 511,50

Leukovorin Kalsium mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih kekuningan atau kuning; tidak berbau.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Leukovorin Kalsium BPFI*; *[Catatan Zat ini sangat higroskopik]* Tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Leukovorin Kalsium BPFI*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 17,0%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan hanya air deionisasi segar. Gunakan peralatan gelas aktinik rendah untuk larutan mengandung Leukovorin kalsium dan lindungi larutan terhadap cahaya. Lakukan penetapan segera]*.

Larutan tetrabutilamonium hidroksida Larutkan *tetrabutilamonium hidroksida P* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25 g per mL.

Larutan natrium fosfat monobasa 2 N Larutkan *natrium fosfat monobasa monohidrat P* dalam air hingga kadar lebih kurang 276 mg per mL.

Fase gerak Buat campuran 15 mL *Larutan tetrabutilamonium hidroksida* dan 835 mL air. Tambahkan 125 mL *asetonitril P*, atur pH hingga 7,5 ± 0,1 dengan penambahan *Larutan natrium fosfat monobasa 2 N*, encerkan dengan air hingga 1000 mL, atur kadar *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran 15 mL *Larutan tetrabutilamonium hidroksida* dan 900 mL air. Atur pH hingga 7,5±0,1 dengan penambahan *Larutan natrium fosfat monobasa 2 N*, encerkan dengan air hingga 1000mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Leukovorin Kalsium BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 175 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan *asam folat P* dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 175 µg per mL. Campur 1 bagian larutan ini dengan 4 bagian *Larutan baku.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 - 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif leukovorin kalsium dan asam folat berturut-turut adalah 1,0 dan 1,6; resolusi, *R*, antara puncak leukovorin kalsium dan asam folat tidak kurang dari 3,6; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku dan Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg leukovorin kalsium, $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}1C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Leukovorin Kalsium BPFI*, dalam µg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

INJEKSI LEUKOVORIN KALSIUM
Leucovorin Calcium Injection

Injeksi Leukovorin Kalsium adalah larutan steril leukovorin kalsium dalam air untuk injeksi. Mengandung leukovorin, $C_{20}H_{23}N_7O_7$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Leukovorin Kalsium BPFI*; *[Catatan Zat ini sangat higroskopik]* Tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Masukkan sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 6 mg leukovorin kalsium ke dalam tabung sentrifuga bersumbat kaca 50 mL, tambahkan lebih kurang 40 mL *aseton P*, campur, sentrifus beberapa menit, dekantasi dan buang lapisan cair. Ulangi proses pencucian dengan penambahan 40 mL *aseton P*. Keringkan endapan yang diperoleh dengan bantuan aliran *nitrogen P* sampai kering: residu

memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Leukovorin kalsium.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,95 unit *Endotoksin FI* per mg leukovorin kalsium.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan hanya air deionisasi segar. Gunakan peralatan gelas aktinik rendah untuk larutan mengandung leukovorin kalsium dan lindungi larutan terhadap cahaya. Lakukan penetapan segera].*

Larutan tetrabutilamonium hidroksida, Larutan natrium fosfat monobasa 2 N, Fase gerak, Pengencer, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Leukovorin kalsium.*

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 9 mg leukovorin masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 25 mL larutan ke dalam corong pisah 60 mL, tambahkan 25 mL *diklorometan P*, kocok, biarkan lapisan memisah, buang ekstrak diklorometan. Ulangi ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 25 mL *diklorometan P*, buang ekstrak diklorometan. Saring lapisan air, buang 5 mL filtrat pertama, kumpulkan sisa filtrat ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* pada *Leukovorin kalsium.* Hitung jumlah dalam mg Leukovorin, $C_{20}H_{23}N_7O_7$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$50\left(\frac{473{,}45}{511{,}50}\right)\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

473,45 dan *511,50* berturut-turut adalah bobot molekul leukovorin dan leukovorin kalsium anhidrat*; C* adalah kadar *Leukovorin Kalsium BPFI* anhidrat, dalam mg per mL *Larutan baku;V* adalah volume injeksi dalam mL yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca TipeI.

TABLET LEUKOVORIN KALSIUM
Leucovorin Calsium Tablets

Tablet Leukovorin Kalsium mengandung leukovorin, $C_{20}H_{23}N_7O_7$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Leukovorin Kalsium BPFI*; *[Catatan Zat ini sangat higroskopik]* Tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Asam 10-formilfolat BPFI;* Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg leukovorin kalsium ke dalam Erlenmeyer, tambahkan 10 mL air, kocok kuat, sonikasi selama 10 menit, saring. Pindahkan filtrat ke dalam tabung sentrifuga bersumbat, tambahkan lebih kurang 125 mg *amonium oksalat P*, kocok kuat, sentrifus hingga diperoleh beningan. Pindahkan beningan ke dalam tabung sentrifuga bersumbat yang lain, tambahkan 1 mL *metanol P* dan 3 tetes *asam hidroklorida P*, kocok kuat. Jika larutan keruh, tambahkan *metanol P* hingga diperoleh larutan yang jernih, jika perlu saring untuk membuang zat yang tidak larut. Dinginkan larutan pada suhu 0º sampai terbentuk endapan, sentrifus selama 1 - 2 menit. *[Catatan Jika perlu tahap pendinginan dan sentrifus dapat diulangi untuk meningkatkan jumlah endapan]*. Tuang beningan, tambahkan 2 mL *metanol P* ke dalam tabung, kocok kuat sampai endapan larut, pindahkan isi ke dalam gelas piala. Uapkan di udara hingga hampir kering dan keringkan residu pada suhu 50º selama 30 menit: Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Leukovorin Kalsium BPFI*.

B. Waktu retensi puncak kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, yang jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Leukovorin Kalsium BPFI* dalam *Media disolusi* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Leukovorin Kalsium BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Serbukkan 1 tablet dan masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL. Saring, buang filtrat pertama.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg leukovorin kalsium, $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$C\left(\frac{T}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Leukovorin Kalsium BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; T* adalah jumlah leukovorin kalsium, dalam mg tiap tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar leukovorin kalsium dalam µg per mL *Larutan uji*, berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 2,5% dan total cemaran tidak lebih dari 4,0%. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase tiap puncak, selain puncak leukovorin pada kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji* dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_t}\right)$$

r_i adalah respons masing-masing puncak cemaran, dan r_t adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran air-*metanol P* (80:20).

Fase gerak Buat larutan *tetrabutilamonium fosfat 0,005 M* dalam *Pengencer*. Atur pH larutan hingga 7,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50%. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Leukovorin Kalsium BPFI* dan *Asam 10-formilfolat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga diperoleh kadar leukovorin kalsium lebih kurang 500 µg per mL dan asam 10-formilfolat lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg leukovorin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 50 mL air, sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda, saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam 10-formilfolat dan leukovorin berturut-turut lebih kurang 2,3 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak leukovorin dan asam 10-formilfolat tidak kurang dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

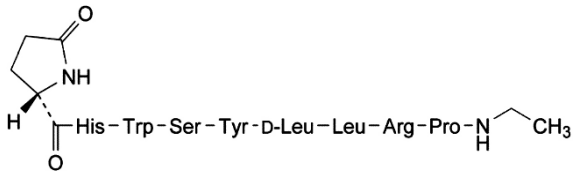
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg leukovorin, $C_{20}H_{23}N_7O_7$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{473{,}45}{511{,}50}\right)C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

473,45 dan *511,50* berturut-turut adalah bobot molekul leukovorin dan leukovorin kalsium anhidrat; *C* adalah kadar *Leukovorin Kalsium BPFI* anhidrat, dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg leukovorin dalam tiap tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar leukovorin, dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

LEUPRORELIN
Leuprorelin



5-okso-L-propil-L-histidil-L-triptopil-L-seril-L-tirosil-D-leusil-L-leusil-L-arginil-N-etil-L-prolinamida
[53714-56-0]
$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$ BM 1209,42

Leuprorelin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas asam asetat.

Pemerian Serbuk putih sampai putih. Bersifat higroskopis.

Baku pembanding *Leuprorelin BPFI* Simpan pada suhu -20°±5°, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Leuprorelin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> Tidak lebih dari 5,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Endotoksin Bakteri <201> Tidak lebih dari 16,7 unit Endotoksin FI per mg leuprorelin, jika digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral tanpa prosedur sterilisasi lebih lanjut.

Asam asetat Antara 4,7% dan 9,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Encerkan 0,7 mL *asam fosfat P* dengan 1000 mL air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *natrium hidroksida LP*.

Larutan B Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Campuran *Larutan A- Larutan B* (95:5).

Larutan baku Encerkan *asam asetat glasial P* dengan *Pengencer* hingga kadar 0,10 g per liter.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10,0 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu menit	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0-5	95	5
5-10	95 → 50	5 → 50
10-20	50	50
20-22	50 → 95	50 → 5
22-30	95	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi asam asetat adalah antara 3 dan 4 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam asetat dalam zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan lebih kurang 15,2 g *trietilamina P* dalam 800 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL. Masukkan 850 mL larutan ini, ke dalam 150 mL campuran *propanol P-asetonitril P* (2:3). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Leuprorelin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan baku B Pipet lebih kurang 0,5 mL *Larutan baku A,* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji A Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan uji B Pipet lebih kurang 0,5 mL *Larutan uji A,* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Larutkan 5,0 mL *Larutan baku A* ke dalam 50,0 mL air. Pipet 5 mL larutan ini, tambahkan 100 µL *natrium hidroksida 1 N* dan kocok kuat. Panaskan dalam oven pada suhu 100º selama 60 menit dinginkan segera dan tambahkan 50 µL *asam fosfat encer LP,* kocok kuat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang antara 1,0 dan 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi leuprorelin adalah antara 41 dan 49 menit; resolusi, *R,* antara puncak cemaran B dan leuprorelin tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan resolusi* dan *Larutan uji A* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 90 menit dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase cemaran dengan prosedur normalisasi.

Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Cemaran A (X= L-His, Y= D-Ser: [4-D-serine]leuprorelin	0,8	0,5
Cemaran B (X= L-His, Y= D-Ser: [2-D-histidin]leuprorelin	0,9	0,5
Cemaran C (X3= L-Trp, X5= L-Tyr, X6 = X7 = L-leu: [6-L-leusin]leuprorelin	1,2	0,5
Cemaran D [4-(*O*-asetil-L-serin)] leuprorelin	1,5	1,0
Cemaran E (X3= D-Trp, X5= L-Tyr, X6 = D-Leu, X7 = L-Leu: [3-D-triptofan]leuprorelin	0,7	-
Cemaran F (X= D-His, Y= D-Ser: [2-D-histidin,4-D-serin]leuprorelin	0,7	-
Cemaran G (X3= L-Trp, X5= D-Tyr, X6 = D-Leu, X7 = L-Leu: [5-D-tirosin]leuprorelin	1,3	-
Cemaran H (X3= L-Trp, X5= L-Tyr, X6 = D-Leu, X7 = X7 = D-Leu: [7-D-leusin]leuprorelin	0,78	-
Cemaran I [1-(5-okso-D-prolin)]leuprorelin	0,94	-
Cemaran J [8-[5-N-[imino(1H-pirazl-1-il)metil]-L-ornitin]]leuprorelin	1,09	-
Cemaran K [4-dehidroalina] leuprorelin	1,31	-
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,5
Total cemaran	-	2,5

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan lebih kurang 15,2 g *trietilamina P* dalam 800 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL. Masukkan 850 mL larutan ini, ke dalam 150 mL campuran *propanol P-asetonitril P* (2:3). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Leuprorelin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan baku B Pipet lebih kurang 0,5 mL *Larutan baku A,* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji A Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan uji B Pipet lebih kurang 0,5 mL *Larutan uji A,* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Larutkan 5,0 mL *Larutan baku A* ke dalam 50,0 mL air. Pipet 5 mL larutan ini, tambahkan 100 µL *natrium hidroksida 1 M* dan kocok kuat. Panaskan dalam oven pada suhu 100º selama 60 menit. dinginkan segera dan tambahkan 50 µL *asam fosfat encer P,* kocok kuat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang antara 1,0 dan 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi leuprorelin adalah antara 41 dan 49 menit; resolusi, *R,* antara puncak cemaran B dan leuprorelin tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku B* dan *Larutan uji B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 60 menit dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase leuprorelin, $C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak leuprorelin dari *Larutan uji B* dan *Larutan baku B;* C_S adalah kadar *Leuprorelin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku B;* C_U adalah kadar leuprorelin dalam mg per mL *Larutan uji B* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih dari 30º. Jika zat steril, simpan dalam wadah kedap dan tutup bersegel.

Penandaan Pada etiket cantumkan bobot leuprorelin dalam wadah.

LEUPRORELIN UNTUK INJEKSI
Leuprorelin for Injection

Leuprorelin untuk Injeksi adalah serbuk steril leuprorelin dengan atau tanpa bahan tambahan. Dikemas dalam wadah bersegel. Mengandung leuprorelin, $C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Leuprorelin BPFI* Simpan pada suhu -20°±5°, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 4,5 mg leuprorelin, masukkan ke dalam corong

pisah, tambahkan 15 mL *diklorometana P* dan 35 mL larutan *amonium dihidrogen fosfat 1,15%,* atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *amonia encer LP.* Kocok selama 1 menit dan ekstraksi lapisan yang mengandung air. Encerkan ekstrak dengan 50 mL larutan *amonium dihidrogen fosfat 1,15%*, atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *amonia 6 M.* Serapan maksimum pada panjang gelombang antara 277 nm dan 282 nm.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode Ic* Tidak lebih dari 5,0%.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 11,6 unit Endotoksin FI per mg leuprorelin.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama lebih kurang 15,2 g *trietilamina P,* larutkan dalam 800 mL air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan A Campuran *propanol P-asetonitril P* (2:3).

Fase gerak Campuran *Larutan A-Dapar* (150:850). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 4,5 mg leuprorelin, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 15 mL *diklorometana P* dan 35 mL larutan *amonium dihidrogen fosfat 1,15%,* atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *amonia encer LP.* Kocok selama 1 menit dan ekstraksi lapisan air. Encerkan ekstrak dengan larutan *amonium dihidrogen fosfat 1,15%* (pH 6,0 dengan penambahan *amonia 6* M) hingga volume 50 mL.

Larutan baku Larutan *Leuprorelin BPFI 0,1%* dalam *Fase gerak.*

Larutan resolusi Campuran *Larutan baku*-air (5:50). Pipet 5 mL larutan ini, tambahkan 100 µL *natrium hidroksida 1 N* dan kocok kuat. Panaskan dalam oven pada suhu 100º selama 60 menit, dinginkan segera dan tambahkan 50 µL *asam fosfat 2 M,* kocok kuat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom baja tahan karat berukuran 4,6 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Laju alir lebih kurang antara 1,0 dan 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi leuprorelin adalah antara 41 dan 49 menit; resolusi, *R,* antara puncak cemaran B dan leuprorelin tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan resolusi* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase cemaran dengan prosedur normalisasi.

Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Cemaran A	0,8	0,5
Cemaran B	0,9	0,5
Cemaran C	1,2	0,5
Cemaran D	1,5	1,0
Cemaran E	0,7	-
Cemaran F	0,7	-
Cemaran G	1,3	-
Cemaran H	0,78	-
Cemaran I	0,94	-
Cemaran J	1,09	-
Cemaran K	1,31	-
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,5
Total cemaran	-	2,5

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama lebih kurang 15,2 g *trietilamina P,* larutkan dalam 800 mL air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan A Campuran *propanol P-asetonitril P* (2:3).

Fase gerak Campuran *Larutan A-Dapar* (150:850). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 9 mg leuprorelin, larutkan dalam 100 mL *dimetil sulfoksida P.*

Larutan Baku Larutan mengandung *Leuprorelin BPFI* 0,01% dalam *Fase gerak.*

Larutan 0,1% Larutan mengandung *Leuprorelin BPFI* 0,1% dalam *Fase gerak.*

Larutan resolusi Campuran *Larutan 0,1%*-air (5:50). Pipet 5 mL larutan ini, tambahkan 100 µL *natrium hidroksida 1 N*, kocok kuat. Panaskan dalam oven pada suhu 100º selama 60 menit. Dinginkan segera dan tambahkan 50 µL *asam fosfat 2 M,* kocok kuat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom baja tahan karat berukuran 4,6 mm x 5 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi leuprorelin lebih kurang 22 menit; resolusi, *R,* antara puncak cemaran B dan leuprorelin tidak kurang dari 1,2.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji, Larutan baku* dan *Larutan resolusi* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung

jumlah dalam mg leuprorelin, $C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$ dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

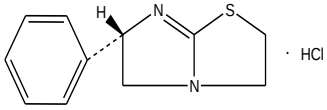
$$C \times \left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times F$$

C adalah kadar *Leuprorelin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak leuprorelin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; F* adalah faktor pengenceran dari *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah bertutup segel, pada suhu tidak lebih dari 30º.

Penandaan Pada etiket cantumkan bobot leuprorelin dalam mg.

LEVAMISOL HIDROKLORIDA
Levamisole Hydrochloride



(-)-2,3,5,6-Tetrahidro-6-fenilimidazol [2,1-b] tiazol monohidroklorida [16595-80-5]
$C_{11}H_{12}N_2S.HCl$ BM 240,75

Levamisol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{11}H_{12}N_2S.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga krem muda; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam metanol; praktis tidak larut dalam eter; sukar larut dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Levamisol Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Levamisol Hidroklorida BPFI.*

B. Warna, ukuran dan harga R_f bercak utama dari *Enceran larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* pada uji *Cemaran organik* jika diamati di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada*Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kesempurnaan melarut <901> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan 500 mg zat dalam 10 mL air.

Warna larutan Lakukan penetapan menggunakan larutan yang diperoleh pada *Kesempurnaan melarut*: larutan harus tidak berwarna atau berwarna tidak lebih intensif dari warna larutan padanan yang dibuat dengan mencampur 2,5 mL *Larutan padanan F* yang dibuat menurut cara yang tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291> dengan 97,5 mL *asam hidroklorida 0,12 N*.

Serapan cahaya Lakukan seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Serapan larutan 1 mg per mL zat uji dalam *asam hidroklorida metanol 0,2 N* pada panjang gelombang 310 nm tidak lebih dari 0,20.

Jarak lebur <1021> Antara 226° dan 231°.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Rotasi jenis <1081> Antara –121,5° dan –128,0°, lakukan penetapan menggunakan larutan 500 mg zat kering per 10 mL air.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi Jumlah semuacemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatogtafi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak *Campuran* toluena P-aseton P-amonium hidroksida P *(60:40:1).*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar 50 mg per mL.

Enceran larutan uji Encerkan 1,0 mL *Larutan uji*, dengan *metanol P* hingga 10 mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levamisol Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 5 mg per mL.

Enceran larutan baku Encerkan 1,0 mL *Larutan baku* dengan *metanol P* hingga 20 mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji, Enceran larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm, biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan selama 15 menit. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Ukuran

dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Enceran larutan baku* (sesuai dengan 0,5% masing-masing cemaran). Paparkan lempeng dengan uap iodum dalam bejana tertutup selama 15 menit. Amati bercak: ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Enceran larutan baku* (sesuai dengan tidak kurang 0,5% masing-masing cemaran).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 30 mL *etanol P*. Tambahkan 5,0 mL *asam hidroklorida 0,01 N* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Lakukan penetapan kedua titik infleksi secara potensiometrik. Hitung volume dalam mL *natrium hidroksida 0,1 N* yang digunakan antara kedua titik tersebut.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 24,08 mg $C_{11}H_{12}N_2S.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

TABLET LEVAMISOL HIDROKLORIDA
Levamisole Hydrochloride Tablets

Tablet Levamisol Hidroklorida mengandung levamisol hidroklorida setara dengan levamisol, $C_{11}H_{12}N_2S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Levamisol Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

B. Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji B* sesuai dengan *Larutan baku A* yang diperoleh pada uji *Cemaran organik*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{11}H_{12}N_2S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Levamisol Hidroklorida BPFI* dengan kadar diketahui dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 214 nm.

Toleransi dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{11}H_{12}N_2S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kemurnian kromatografi *Lakukan penetapan secara Kromatografi lapis tipis seperti tertera pada Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *toluen P-aseton P- amonium hidroksida P* (60:40:1)

Larutan uji A Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg levamisol, masukkan ke dalam tabung reaksi. Tambahkan 5,0 mL *metanol P* kocok selama 2 menit, saring.

Larutan uji B Encerkan 1,0 mL *Larutan uji A* dengan *metanol P* hingga 10,0 mL, campur.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Levamisol Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan hingga kadar 2,4 mg per mL atau setara dengan 2,0 mg levamisol per mL.

Larutan baku B Encerkan 1,0 mL *Larutan baku A* dengan *metanol P* hingga 20,0 mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji A, Larutan uji B, Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm : ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji A* tidak lebih besar dari bercak utama *Larutan baku B,* masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%. Paparkan lempeng dengan uap iodum dalam bejana tertutup selama 15 menit. Tandai bercak: ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji A* tidak lebih besar dari *Larutan baku B,* masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *amonium fosfat monobasa P* 0,75% dalam air, atur pH hingga 7 dengan penambahan *diisopropilamina P*.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Levamisol Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL air, goyang hingga larut, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan resolusi Timbang saksama lebih kurang 20 mg levamisol hidroklorida, larutkan dalam 5 mL *natrium hidroksida 0,1 N* dalam vial bertutup, panaskan pada suhu 100° selama 5 jam. Dinginkan, encerkan 1 mL larutan dengan *metanol P* hingga 25 mL, campur.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg levamisol,

masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 25 mL air, kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL kedua, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm dan berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 5	80 → 20	20 → 80	gradien linier
5 – 7	20	80	Isokratik
7 – 8	20 → 80	80 → 20	gradien linier
8 - 12	80	20	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk levamisol dan hasil degradasi utama berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi, *R*, antara puncak levamisol dan hasil degradasi utama tidak kurang dari 6,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan tidak lebih dari 1,8; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg levamisol, $C_{11}H_{12}N_2S$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

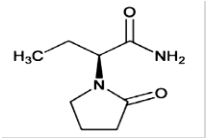
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times 1000C \times \left(\frac{204{,}29}{240{,}75}\right)$$

r_u dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Levamisol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; 204,29* dan *240,75* berturut-turut adalah bobot molekul levamisol dan levamisol hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket tertera kandungan zat aktif dan garam yang digunakan dalam formulasi.

LEVETIRASETAM
Levetiracetam



(-)-(S)-α-Etil-2-okso-1-pirrolidinasetamida [102767-28-2]
$C_8H_{14}N_2O_2$ BM 170,21

Levetirasetam mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_8H_{14}N_2O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat bebas pelarut.

Pemerian Serbuk; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sangat larut dalam air; larut dalam asetonitril; praktis tidak larut dalam heksan.

Baku pembanding *Levetirasetam BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Campuran Rasemat Levetirasetam BPFI. Senyawa Sejenis A Levetirasetam BPFI. Senyawa Sejenis B Levetirasetam BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Levetirasetam BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram levetirasetam dari *Larutan identifikasi* sesuai dengan Levetirasetam S-enansiomer dari *Larutan kesesuaian sistem* seperti yang diperoleh pada uji *Batas R-enansiomer Levetirasetam*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Air <1031>*Metode Ia* Tidak lebih dari 0,5%.

Batas R-enansiomer Levetirasetam. Tidak lebih dari 0,8%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *n-heksan P-etanol mutlak P* (80:20). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Rasemat Levetirasetam BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levetirasetam BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan identifikasi Pipet sejumlah volume *Larutan uji* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,05 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L51* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, *R-enansiomer* dan *S-enansiomer* tidak kurang dari 4,0. *[Catatan Waktu retensi relatif levetirasetam R-enansiomer dan levetirasetam S-enansiomer berturut-turut adalah 0,55 dan 1,0.] [Catatan Jika resolusi yang hilang (kurang dari 4,0), disarankan untuk mengatur suhu kolom pada 25º agar sistem stabil.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase levetirasetam R-enansiomer dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak levetirasetam R-enansiomer dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak levetirasetam dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Levetirasetam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar levetirasetam dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

UJI 1 Senyawa sejenis B levetirasetam. Tidak lebih dari 0,10%.

Dapar Larutkan 1,22 g *natrium 1-dekanasulfonat P* dalam 1 L air berisi 1,3 mL *asam fosfat P*. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *kalium hidroksida P 20%*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (3:17). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Levetirasetam BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Levetirasetam BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap 10 µL *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 3,0 *[Catatan Jika faktor ikutan yang diperoleh lebih dari 3, atur suhu pada 27º agar sistem stabil]*; Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis B levetirasetam adalah lebih kurang 9 menit.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis B levetirasetam dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{102{,}1}{138{,}6}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B levetirasetam dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Levetirasetam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar levetirasetam dalam mg per mL *Larutan uji*; 102,1 dan 138,6 berturut-turut adalah bobot molekul dari senyawa sejenis B levetirasetam basa bebas dan senyawa sejenis B levetirasetam. *[Catatan Jumlah senyawa sejenis B levetirasetam yang ditetapkan harus dimasukkan ke dalam total cemaran dalam Cemaran organik pada UJI 2.]*

UJI 2 Cemaran lain selain senyawa sejenis B levetirasetam Tidak lebih dari 0,4%.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, *Sistem kromatografi*, dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levetirasetam BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Larutan A,* hingga kadar lebih kurang 0,005 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Larutan A,* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak levetirasetam dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Levetirasetam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar levetirasetam dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Piridin-2-ol, tidak dihitung dalam Total cemaran	0,37	1,0	0,025
Asam levetirasetam	0,62	1,2	0,3
Levetirasetam	1,00	-	-
Senyawa sejenis A levetirasetam	1,25	0,35	0,05
Cemaran lain	-	1,0	0,05

Catatan abaikan puncak dengan waktu retensi relatif dibawah 0,19.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutan mengandung *kalium fosfat monobasa* dalam air dengan kadar 2,7 g per L. Atur pH hingga 5,5 dengan penambahan *kalium hidroksida 2%*.

Larutan A Campuran *asetonitril P-Dapar* (1:19).

Larutan B Gunakan *asetonitril P.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Larutan mengandung *Levetirasetam BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Levetirasetam BPFI* dalam *Larutan A* dengan kadar masing-masing 0,2 mg per mL dan 0,08 mg per mL, larutan dibuat sebagai berikut: Masukkan sejumlah *Levetirasetam BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *kalium hidroksida 0,1 N* sebanyak 10% volume labu, diamkan selama 15 menit pada suhu ruang, netralkan dengan penambahan *asam hidroklorida 0,1 N* sebanyak 10% volume labu. Tambahkan sejumlah *Senyawa Sejenis A Levetirasetam BPFI,* sonikasi untuk melarutkan, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda, campur. *[Catatan Senyawa Sejenis A Levetirasetam BPFI untuk identifikasi puncak.]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levetirasetam BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Larutan A,* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Larutan A,* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,9 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu menit	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
3	100	0
20	71	29

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan Jika kesesuaian sistem tidak memenuhi persyaratan, suhu kolom diatur menjadi 20° agar sistem stabil.] [Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levetirasetam, $C_8H_{14}N_2O_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left[\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100\right]-F$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak levetirasetam dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Levetirasetam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar levetirasetam dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah persentase R-enansiomer levetirasetam yang diperoleh dari uji *Batas R-enansiomer Levetirasetam.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang.

TABLET LEVETIRASETAM
Levetiracetam Tablets

Tablet Levetirasetam mengandung levetirasetam, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, $C_8H_{14}N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Levetirasetam BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis B Levetirasetam BPFI.*

Identifikasi

A. Lakukan pengujian secara spektrofotometri infra merah.

Baku Timbang saksama sejumlah *Levetirasetam* BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *aseton P* sebanyak 70% volume labu. Sonikasi selama 15 menit, encerkan dengan *aseton P*

hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ini, saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, uapkan filtrat hingga terbentuk residu kristal. Timbang 2-4 mg residu, tambahkan 200 mg *kalium bromida P*, gerus dan buat pelet.

Zat uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 250 mg levetirasetam, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 35 mL *aseton P,* sonikasi selama 15 menit, encerkan dengan *aseton P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini, saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, uapkan filtrat hingga terbentuk residu kristal. Timbang 2-4 mg residu, tambahkan 200 mg *kalium bromida P*, gerus dan buat pelet.

Prosedur Spektrum serapan inframerah *Baku* dan *Zat uji* menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada bilangan gelombang yang sama antara 4000 cm^{-1} dan 650 cm^{-1}.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: seperti tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Kekuatan tablet (mg/tablet)	Waktu (menit)
250	15
500	15
750	15
1000	30

Lakukan penetapan persentase, $C_8H_{14}N_2O_2$, terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar 6,8 g per L. Atur pH hingga 5,6 dengan penambahan larutan *kalium hidroksida P* encer.

Fase gerak Campuran *aseonitril P-Dapar* (15:85). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku (*L*/1000) mg per mL dalam *Media disolusi*, *L* adalah kekuatan tablet dalam mg seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levetirasetam, $C_8H_{14}N_2O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak levetirasetam dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Levetirasetam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah kekuatan tablet dalam mg seperti yang tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL, 900 mL.

Toleransi Untuk tablet yang mengandung 250 mg, 500 mg, 750 mg levetirasetam, dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) levetirasetam, $C_8H_{14}N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket; Untuk tablet yang mengandung 1000 mg levetirasetam, dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) levetirasetam, $C_8H_{14}N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2 Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 2.

Media disolusi: 900 mL air. Jika perlu awaudarakan.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 15 menit

Lakukan penetapan persentase, $C_8H_{14}N_2O_2$, terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar 1,36 g per L. Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *kalium hidroksida P 10%*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (10:90). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levetirasetam BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 54 µg per mL.

Larutan uji Saring alikot menggunakan penyaring yang sesuai. Encerkan alikot dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar mendekati *Larutan baku.*

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan

ukur respons puncak utama. Hitung persentase levetirasetam, $C_8H_{14}N_2O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak levetirasetam dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Levetirasetam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* *L* adalah kekuatan tablet dalam mg seperti yang tertera pada etiket; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji;* *V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) levetirasetam, $C_8H_{14}N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 3 Jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan memenuhi Disolusi Uji 3.

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *UJI 1*

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) levetirasetam, $C_8H_{14}N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutan 6,8 g per L *kalium fosfat monobasa P* dan 0,85 g per L *natrium 1-heptansulfonat P*. Atur pH hingga 2,8 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (5:95). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Levetirasetam BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Levetirasetam BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 3,6 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levetirasetam BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3,6 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar levetirasetam lebih kurang 1,2 mg per mL. *[Catatan Jika perlu lakukan sonikasi dan sentrifus sebelum larutan disaring dengan penyaring yang sesuai.]*

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara senyawa sejenis B levetirasetam dan levetirasetam tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak levetirasetam dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Levetirasetam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar levetirasetam dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2.*

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B levetirasetam	0,54	-	-
Levetirasetam	1,0	-	-
Senyawa sejenis A levetirasetam	1,7	-	-
Asam levetirasetam	2,1	0,79	0,3
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,6

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutan mengandung 1,4 g per L *kalium fosfat monobasa* dan 0,6 g per L *natrium 1-heptansulfonat P*. Atur pH hingga 2,8 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (20:80).

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (8:92). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levetirasetam BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer,* hingga kadar lebih kurang 0,35 mg per mL. Sonikasi untuk membantu kelarutan.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar levetirasetam lebih kurang 0,4 mg per mL. Jika perlu sonikasi.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levetirasetam, $C_8H_{14}N_2O_2$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

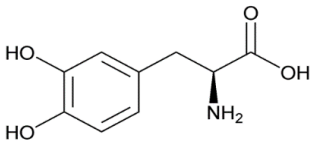
$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak levetirasetam dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Levetirasetam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar levetirasetam dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *UJI 1*.

LEVODOPA
Levodopa



(-)-3-(3,4-Dihidroksifenil)-L-alanin[59-92-7]
$C_9H_{11}NO_4$ BM 197,19

Levodopa mengandung $C_9H_{11}NO_4$ tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%,dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih; tidak berbau. Dalam keadaan lembap teroksidasi dengan cepat oleh oksigen udara dan warna menjadi lebih gelap.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam *asam hidroklorida 3 N*;tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Levodopa BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *L-Tirosin BPFI*. *Senyawa Sejenis B Levodopa BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Levodopa BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -160° dan -167°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dalam 10 mL *asam hidroklorida 1 N*, tambahkan 5 g *metenamin P*, goyang hingga larut dan tambahkan *asam hidroklorida 1 N* sampai tanda. Diamkan di tempat gelap pada suhu 25° selama 3 jam dan ukur rotasi.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi semua larutan dari cahaya dan pertahankan suhu pada 10° sampai disuntikkan pada kromatograf].*
Pengencer, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak levodopa dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Levodopa BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar levodopa dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang dan *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel* berikut:

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif (F)	Batas (%)
Senyawa sejenis A levodopa	0,9	0,41	0,1
Levodopa	1,0	-	-
L-Tirosin	1,3	0,44	0,1
Senyawa sejenis B levodopa	1,6	0,83	0,5
1-Veratrilglisin	2,7	0,76	0,1
Cemaran lain tidak diketahui	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	1,1

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi semua larutan dari cahaya dan pertahankan suhu pada 10° sampai disuntikkan pada kromatograf].*

Pengencer Buat larutan *asam trifloroasetat P* 0,1%.

Fase gerak Buat campuran *Pengencer-tetrahidrofuran P* (97:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Levodopa BPFI, Senyawa Sejenis B Levodopa BPFI* dan *L-Tirosin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levodopa BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif levodopa, L-tirosin, senyawa sejenis B levodopa berturut-turut lebih kurang 1,0; 1,3; dan 1,6; resolusi, *R*, antara puncak levodopa dan L-tirosin tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

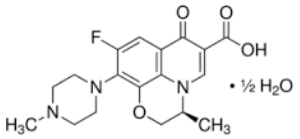
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Levodopa BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar levodopa dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, di tempat kering dan terlindung dari panas berlebih.

LEVOFLOKSASIN
Levofloxacin



(-)-(S)-9-Fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperasinil)-7-okso-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-bensoksasin-6-asam karboksilat, hemihidrat [138199-71-0]

$C_{18}H_{20}FN_3O_4.1/2H_2O$ BM 370,38

Anhidrat [100986-85-41]

Levofloksasin mengandung levofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih kekuningan sampai putih kuning.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air, dalam aseton, dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam gliserin dan dalam n-oktanol; larut dalam dimetilsulfoksida dan dalam asam asetat.

Baku pembanding *Levofloksasin BPFI;* bentuk hemihidrat, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI; Senyawa Sejenis B Levofloksasin BPFI*; *Ofloksazin BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Levofloksasin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pemijaran menggunakan cawan platinum.

Rotasi optik <1081> Antara -92° dan -106°; lakukan penetapan menggunakan zat yang dilarutkan dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 5 mg per mL, pada suhu 20°.

Air <1031> *Metode 1a* Antara 2,0% dan 3,0%.

Logam berat <371> *Metoda III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik

UJI 1 [Catatan Gunakan Uji 1 jika cemaran adalah N-oksida levofloksasin. Gunakan Uji 2 dan Uji 3 jika cemaran organik adalah senyawa sejenis B levofloksasin]. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Fase gerak*, *Larutan uji*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise*" tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 25 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah respons puncak levofloksasin; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
N-Desmetil levofloksasin	0,47	1,0	0,3
Turunan diamin	0,52	0,9	0,3
N-oksida Levofloksasin	0,63	1,1	0,3
9-Desfluoro levofloksasin	0,73	1,0	0,3
Levofloksasin	1,0	-	-
D-isomer	1,23	1,0	0,8
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total Cemaran	-	-	0,5*

* tidak termasuk D-isomer dalam perhitungan total cemaran.

UJI 2 [Catatan Larutan levofloksasin tidak stabil jika terkena cahaya, gunakan botol coklat] Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *amonium asetat P* dan *natrium perklorat monohidrat P* dalam air hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 3,08 g per L dan 8,43 g per L. Atur pH hingga 2,2 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Campuran *asetonitril P-Dapar* (16:84).

Larutan B Buat campuran *asetoniril P - metanol P-Dapa*r (3 : 2 : 5).

Larutan C Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *asetonitril P* lebih kurang 8% dari volume labu, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan D Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis A Levofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan larutan *amonium hidroksida P* 0,2% dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah volume *Larutan C* dan *Larutan D*, encerkan dengan air hingga kadar *Levofloksasin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI* berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per mL dan 5 µg per mL.

Larutan baku persediaan levofloksasin Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* lebih kurang 8% dari volume labu, sonikasi, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan baku levofloksasin Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan levofloksasin*, encerkan dengan campuran *asetonitril P* dan air (1 : 10) hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan baku persediaan Senyawa sejenis B Levofloksasin BPFI Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Levofloksasin BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, jika perlu sonikasi, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku Senyawa Sejenis B Levofloksasin BPFI Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan Senyawa Sejenis B Levofloksasin BPFI,* encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku levofloksasin* dan *Larutan baku Senyawa Sejenis B Levofloksasin BPFI*, encerkan dengan campuran *asetonitril P* dan air (1 : 10) hingga kadar masing-masing levofloksasin dan senyawa sejenis B levofloksasin lebih kurang 0,4 µg per mL dan 0,8 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* lebih kurang 8% dari volume labu, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 38°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
5	100	0
10	82	18
15	40	60
30	40	60
30,1	100	0
38	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan Kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2% untuk levofloksasin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase *Senyawa sejenis B Levofloksasin BPFI* dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B levofloksasin pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Levofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar levofloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak levofloksasin pada *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U kadar levofloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A levofloksasin (N-Desmetil levofloksasin)	0,9	0,20
Levofloksasin	1,0	-
Senyawa sejenis B levofloksasin	2,9	0,13
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,50

UJI 3 Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan D-fenilalanin dan *tembaga(II) sulfat pentahidrat P* dalam air hingga kadar masing-masing lebih kurang 1,32 g per L dan 0,75 g per L.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (15 : 85). Saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ofloksasin BPFI* dan *Levofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 294 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara D-ofloksasin dan levofloksasin tidak kurang dari 2,0.

[Catatan Waktu retensi relatif D-ofloksasin dan levofloksasin berturut-turut adalah 0,91 dan 1,0]

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase D-ofloksasin dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_T}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak D-ofloksasin dan r_T adalah total semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang sejumlah *amonium asetat P*, *tembaga(II) sulfat pentahidrat P* dan *L-isoleusin P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 8,5 g per L; 1,25 g per L; dan 1,3 g per L.

Fase gerak Campuran *metanol P- Dapar* (3 : 7).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 360 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,5 – 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak levofloksasin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar levofloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan dalam suhu ruang.

Penandaan Jika tertera lebih dari satu uji *Cemaran organik*, cantumkan uji cemaran organik yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

INJEKSI LEVOFLOKSASIN
Levofloxacin Infusion

Injeksi Levofloksasin adalah larutan steril levofloksasin dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung levofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Levofloksasin BPFI;* bentuk hemihidrat, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 3,8 dan 5,8.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Pirogen <231> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan dibuat segar dan lakukan pengujian terlindung cahaya.]*

Dapar Campuran *asam sitrat monohidrat 0,05 M-amonium asetat 1 N* (84:1).

Fase gerak Campuran *Dapar-asetonitril P* (85:15). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 5 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg levofloksasin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 293 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar levofloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah terlindung cahaya dan kelembapan.

LARUTAN ORAL LEVOFLOKSASIN
Levofloxacin Oral Solution

Larutan Oral Levofloksasin mengandung levofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Levofloksasin BPFI;* bentuk hemihidrat, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI* .

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Batas mikroba <51> Memenuhi syarat; Angka Lempeng Total tidak lebih dari 10^2 koloni per mL dan total angka kapang dan khamir tidak lebih dari 10^1 koloni per mL. Uji terhadap *Escherichia coli* memberikan hasil negatif.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.
pH <1071> Antara 5,0 dan 6,0.

Cemaran organik *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya]*
Pengencer, *Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan uji*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam larutan oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak levofloksasin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar levofloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; dan F adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel* berikut :

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respon Relatif	Batas (%)
9-Desfluoro levofloksasin	0,64	1,0	-*
Turunan diamin	0,75	1,0	-*
Senyawa Sejenis A Levofloksasin	0,91	0,81	0,5
Levofloksasin	1,0	-	-
N-oksida Levofloksasin	1,55	0,93	0,5
Cemaran lain	-	1,0	0,2
Total Cemaran	-	-	1,0

***** Abaikan puncak cemaran ini karena merupakan cemaran pada proses dan dikendalikan seperti tertera pada monografi zat aktif.

Penetapan kadar *[Catatan Lindungi larutan levofloksasin dari cahaya.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P* - air (18: 82).

Fase gerak Buat larutan *asam trifluoroasetat P* dalam *Pengencer* dengan kadar 1 mL per L.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 102,5 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 102,5 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan oral, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 102,5 µg per mL. *[Catatan Campur larutan dengan baik setelah diekuilibrasi selama 4 jam pada suhu ruang, terlindung cahaya.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 294 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara levofloksasin dan senyawa sejenis A levofloksasin tidak lebih dari 1,9. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari dua setengah kali waktu retensi puncak levofloksasin dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, dalam larutan oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak levofloksasin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar levofloksasin dalam

mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam suhu ruang terkendali, terlindung cahaya.

TABLET LEVOFLOKSASIN
Levofloxacin Tablets

Tablet Levofloksasin mengandung levofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Levofloksasin BPFI;* bentuk hemihidrat, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI*.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,56 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 294 nm menggunakan sel 0,1-mm dan *Media solusi* sebagai blangko. Hitung persentase levofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, yang terlarut dengan rumus :

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar levofloksasin yang tertera pada etiket dalam mg per tablet; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (*Q*), $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

*Alat tipe 1:*100 rpm

Waktu: 30 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang L/900 mg per mL seperti tertera pada *Tabel*.

Tablet levofloksasin (mg)	Kadar (mg per mL)
250	0,27
500	0,55
750	0,83

Larutan uji Pipet sejumlah alikot dengan kadar lebih kurang seperti tertera pada *Tabel,* saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 293 nm menggunakan sel 0,1-mm dan *Media solusi* sebagai blangko. Hitung persentase levofloksasin yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar levofloksasin yang tertera pada etiket dalam mg per tablet; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji* dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (*Q*), $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 3

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

*Alat tipe 1:*100 rpm

Waktu: 30 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang L/900 mg per mL, L adalah kadar levofloksasin dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 326 nm menggunakan sel 1-mm untuk tablet levofloksasin 250 mg, sel 0,5-mm untuk tablet levofloksasin 500 mg, sel-0,2 mm untuk tablet levofloksasin 750 mg dan *Media solusi* sebagai blangko. Hitung persentase levofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar levofloksasin yang tertera pada etiket dalam mg per tablet; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan Uji* dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (*Q*), $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 4

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

*Alat tipe 1:*100 rpm

Waktu: 30 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 16 µg per mL.

Larutan uji Saring sejumlah alikot dengan kadar sesuai dengan larutan baku melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 332 nm menggunakan sel 1-cm dan *Media solusi* sebagai blangko. Hitung persentase levofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar levofloksasin yang tertera pada etiket dalam mg per tablet; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji* dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (*Q*), $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, *Fase gerak*, *Larutan baku persediaan*, *Larutan uji*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar levofloksasin dan senyawa sejenis A levofloksasin berturut-turut lebih kurang 0,2 mg per mL dan 1 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak levofloksasin tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk puncak levofloksasin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A levofloksasin, $C_{17}H_{18}FN_3O_4$ dalam tablet dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A levofloksasin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Levofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar levofloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus :

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak levofloksasin dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar levofloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Dekarboksi levofloksasin	0,38	0,60	0,3
Senyawa sejenis A levofloksasin	0,47	-	0,7
Turunan diamin	0,52	0,83	0,3
N-oksida levofloksasin	0,63	0,68	0,7
9-Desfluoro levofloksasin	0,73	-	-*
Levofloksasin	1,00	-	-
Dektrofloksasin	1,23	-	-*
Isomer levofloksasin 9-piperazino	1,69	-	-*
Cemaran lain	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	1

* Hanya untuk informasi.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P* – air (1 : 4).

Fase gerak Masukkan 874 mg *tembaga(II) sulfat P*, 918 mg *L-isoleusin P* dan 5,94 g *amonium asetat P* ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 700 mL air dan campur sampai larut, tambahkan 300 mL *metanol P*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Levofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer* 75% dari volume labu, biarkan selama 15 menit. Kocok selama 30 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, buang 1 - 2 mL filtrat pertama. Kadar larutan lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 360 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dua kali waktu retensi levofloksasin dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, dalam tablet dengan rumus:

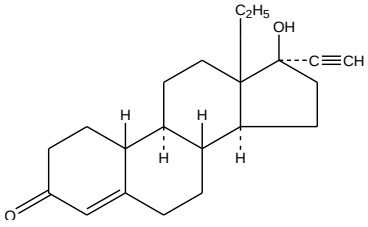
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak levofloksasin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Levofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar levofloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika tertera lebih dari satu uji *Disolusi*, cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

LEVONORGESTREL
Levonorgestrel



(-)-13-Etil-17-hidroksi-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-in-3-ona [797-63-7]

$C_{21}H_{28}O_2$ BM 312,45

Levonorgestrel mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{28}NO_2$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau praktis putih; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Norgestrel BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Levonorgestrel BPFI.*

B. Memenuhi syarat uji *Rotasi jenis* dan *Jarak lebur*, dapat digunakan untuk identifikasi membedakannya dari norgestrel.

Jarak lebur <1021> Antara 232° dan 239°; jarak antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 4°.

Rotasi jenis <1081> Antara -30° dan -35°; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg zat per mL dalam *kloroform P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Gugus etinil Tidak kurang dari 7,81% dan tidak lebih dari 8,18%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 200 mg zat, larutkan dalam 40 mL *tetrahidrofuran P*. Tambahkan 10 mL larutan *perak*

nitrat P (1 dalam 10), titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* secara potensiometrik menggunakan elektrode kalomel dan elektrode pembanding kaca tipe fiber yang mengandung larutan kalium nitrat sebagai elektrolitnya. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 2,503 mg gugus etinil (-C≡CH)

Cemaran secara kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Cemaran secara kromatografi* dalam *Norgestrel*. Persyaratan dipenuhi jika total cemaran dalam *Larutan uji* tidak lebih dari 2,0% dan tidak ada cemaran tunggal yang lebih besar dari 0,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Norgestrel* menggunakan *Levonorgestrel BPFI* sebagai pengganti *Norgestrel BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET LEVONORGESTREL DAN ETINIL ESTRADIOL
Levonorgestrel and Ethynil Estradiol Tablets

Tablet Levonorgestrel dan Etinil Estradiol mengandung levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, dan etinil estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Etinil Estradiol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat kering. *Levonorgestrel BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Waktu retensi dua puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Serbukkan 20 tablet dan timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 4 mg levonorgestrel. Tambahkan 250 mL campuran *isooktana P* dan *kloroform P* (3:1). Sonikasi selama 3 menit, kocok secara mekanik selama 30 menit. Saring dan uapkan filtrat sampai kering dengan penguap rotasi hampa udara. Larutkan residu dalam 3 mL *kloroform P* dan masukkan dengan menggunakan pipet ke dalam corong pisah 60-mL yang berisi 18 mL *isooktana P*, bilas labu penguap dengan 3 mL *kloroform P* dan masukkan bilasan ke dalam corong pisah. Tambahkan 10 mL *natrium hidroksida 1 N*, kocok kuat, dan biarkan lapisan memisah. Buang lapisan air di bawah, saring fase organik melalui 3 g *natrium sulfat anhidrat P* di atas kertas saring, ke dalam gelas piala 50 mL. Bilas kertas saring dengan sejumlah kecil campuran *isooktana P* dan *kloroform P* (3:1), tambahkan bilasan ke dalam filtrat, dan uapkan di bawah aliran *nitrogen P* di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam 1 - 2 mL *toluen P* panas dan masukkan ke vial dengan menggunakan pipet. Pekatkan larutan hingga lebih kurang 0,1 mL dengan dialiri *nitrogen P* sambil dipanaskan. *[Catatan Pada tahap ini, bagian hablur yang menempel di dinding vial harus dipindahkan ke bagian dasar dan dilarutkan kembali.]* Simpan vial yang mengandung larutan toluen jernih pada 4° semalam sampai terjadi penghabluran. Pindahkan dan buang larutan dengan menggunakan pipet, bilas hablur dua kali, tiap kali dengan 0,5 mL *eter anhidrat P*, buang cairan bilasan. Keringkan vial yang mengandung hablur dalam desikator hampa udara pada 60° selama 4 jam. Lakukan penetapan suhu lebur terhadap hablur tersebut seperti tertera pada *Penetapan jarak lebur atau suhu lebur* <1021> *Metode I*: suhu lebur tidak kurang dari 220°.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL *polisorbat 80 P* (5 µg per g) dalam air.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{21}H_{28}O_2$, dan, $C_{20}H_{24}O_2$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* - air (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku [Catatan Volume etanol P yang digunakan untuk melarutkan baku pembanding tidak lebih 2% dari total volume.] Timbang saksama masing-masing *Levonorgestrel BPFI* dan *Etinil Estradiol BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi*, hingga kadar setara dengan masing-masing analit dari 1 tablet dalam 500 mL *Media disolusi*.

Larutan uji Ambil 15 mL alikot dari masing-masing bejana dan saring melalui penyaring polifiniliden, buang 10 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 247 nm (untuk analisis levonorgestrel), detektor spektrofluorometri (untuk analisis etinil estradiol) dengan panjang gelombang eksitasi 285 nm dan panjang gelombang emisi 310 nm, dan kolom 4 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif etinil estradiol dan levonorgestrel berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam

kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levonogestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, dan etinilestradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak levonogestrel atau etinil estradiol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Levonorgestrel BPFI* atau *Etinil Estradiol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar levonorgestrel atau etinil estradiol dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Toleransi

Untuk tablet tidak bersalut Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{21}H_{28}O_2$, dan tidak kurang dari 75% (Q), $C_{20}H_{24}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk tablet bersalut Dalam waktu 60 menit harus larut masing-masing tidak kurang dari 60% (Q), $C_{21}H_{28}O_2$, dan, $C_{20}H_{24}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan. Masukkan 1 tablet ke dalam tabung sentrifuga 40 mL. Tambahkan 10,0 mL *Fase gerak* dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P*-air (35:15:45). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Levonorgestrel BPFI* dan *Etinil Estradiol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 15 µg per mL dan 3 µg per mL.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 3 mg levonorgestrel, ke dalam labu tentukur 200-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, sonikasi sampai tablet hancur dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Pindahkan larutan ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215nm, dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 - 7 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak utama tidak kurang dari 2,5; waktu retensi relatif etinil estradiol dan levonorgestrel berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

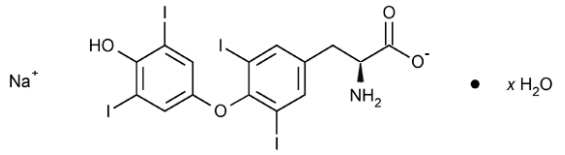
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, dan etinil estradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak levonorgestrel atau etinil estradiol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Levonorgestrel BPFI* atau *Etinil Estradiol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar levonorgestrel atau etinil estradiol dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

LEVOTIROKSIN NATRIUM
Levothyroxine Sodium



L-Tiroksin hidrat mononatrium [25416-65-3]
$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4.xH_2O$
Anhidrat [55-03-8] BM 798,85

Levotiroksin Natrium adalah garam natrium *L-3,3',5,5'-tetraiodotironin*. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk higroskopik, kuning muda sampai warna kusam, tidak berasa; tidak berbau. Stabil di udara kering tetapi merah muda lemah bila terpapar cahaya.

Kelarutan sangat sukar larut dalam air; larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan alkali karbonat panas; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter. pH larutan jenuh lebih kurang 8,9.

Baku pembanding *Levotiroksin BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Levotiroksin natrium BPFI; Levotiroksin untuk Identifikasi Puncak BPFI; Liotironin BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* atau langsung ke dalam alat *<197A>*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Levotiroksin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

C. Memenuhi syarat; Menunjukkan reaksi *Natrium cara B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>. Pada 200 mg zat, tambahkan 2 mL *asam sulfat 2 N,* panaskan pada tangas air, kemudian panaskan hati-hati pada api langsung dan masukkan ke dalam tanur. Naikkan suhu secara bertahap sampai lebih kurang 600°. *[Catatan Dapat digunakan prosedur pemijaran yang lain.]* Lanjutkan pemijaran sampai partikel hilang. Larutkan sisa residu dalam 2 mL air.

Rotasi jenis <1081> Antara -5° dan -6°: lakukan penetapan menggunakan campuran *etanol P- natrium hidroksida 1 N* (2:1) mengandung setara dengan 30 mg levotiroksin natrium anhidrat per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 11,0%.

Cemaran organik *[Catatan Untuk bahan sintetis, lakukan penetapan menggunakan Prosedur 1 atau Prosedur 2. Prosedur 2 dianjurkan untuk senyawa yang tercantum pada Tabel 2.]*

Prosedur 1

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Larutan A Pipet 5 mL *asam fosfat P,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Blangko Pipet 7 mL *Larutan A* ke dalam labu tentukur 100-mL*,* encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Fase gerak Timbang saksama lebih kurang 1,0 gram *natrium 1-heptansulfonat,* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dalam 200 mL air, tambahkan 200 mL *asetonitril P*, 400 mL *metanol P* dan 1,0 mL *asam fosfat P*. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan 1 Timbang seksama 25 mg *Levotiroksin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *Pengencer* dan 1 tetes *natrium hidroksida 10 N*. Sonikasi hingga larut, tambahkan 7 mL *Larutan A,* dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku persediaan 2 Timbang seksama 25 mg *Liotironin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *Pengencer* dan 1 tetes *natrium hidroksida 10 N*. Sonikasi hingga larut, tambahkan 7 mL *Larutan A,* dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Pipet masing-masing 5 mL *Larutan baku persediaan 1* dan *Larutan baku persediaan 2* ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 7 mL *Larutan A,* dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 4 mL *Larutan kesesuaian sistem,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 7 mL *Larutan A,* dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 50 mL *Pengencer*, sonikasi hingga larut. Tambahkan 7 mL *Larutan A,* dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 225 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm dan berisi bahan pengisi *L7,* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak levotiroksin dan liotironin tidak kurang dari 5,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk levotiroksin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku, Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. *[Catatan Rekam kromatogram sekurang-kurangnya 6 kali waktu retensi puncak levotiroksin. Pastikan bahwa tidak ada puncak yang terelusi dalam Blangko pada waktu retensi yang diharapkan untuk levotiroksin dan senyawa sejenis.]* Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{798{,}85}{776{,}87}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak levotiroksin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Levotiroksin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar levotiroksin natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*; 798,85* dan *776,87* berturut-turut adalah bobot molekul levotiroksin natrium dan levotiroksin. *[Catatan Faktor respons relatif untuk cemaran dan cemaran lain yang tertera pada Tabel 1 adalah 1,00.]* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Liotironin	0,65 – 0,70	1,0
β-hidroksi-T4	0,71 – 0,76	0,15
Levotiroksin	1,0	–
T4-asam hidroksiasetat	1,13 – 1,28	0,15
N-formil-T4 dan T4-asetamida	1,47 – 1,53	0,15
N-asetil-T4	1,50 – 1,86	0,20
T4-asam asetat	2,42 – 2,51	0,30
T4-aldehid	3,17 – 3,45	0,15
T4-asam benzoat	3,46 – 3,70	0,15
Cemaran lain	–	0,10
Total cemaran	–	2,0

Abaikan cemaran dengan respons puncak kurang dari 0,03%.

Prosedur 2

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatrografi* <931>.

Larutan A Timbang saksama lebih kurang 9,7 gram *asam sulfamat P*, larutkan dalam 2000 mL air. Tambahkan 1,5 gram *natrium hidroksida P*, campur hingga larut. Atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 2 N*.

Larutan B Gunakan *Asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Pengencer 1 Campuran *metanol P-Larutan A* (90:10).

Pengencer 2 Campuran *asetonitril P-Larutan A* (30:70), kemudian campur dengan *Pengencer 1* (1:1).

Blangko Gunakan *Pengencer 2.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Levotiroksin BPFI* dan *Liotironin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer 1* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Pipet *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer 2* hingga diperoleh kadar *Levotiroksin BPFI* dan *Liotironin BPFI* masing-masing 2 µg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Pengencer 2* hingga kadar *Levotiroksin BPFI* dan *Liotironin BPFI* masing-masing 0,2 µg per mL.

Larutan identifikasi Timbang saksama lebih kurang 5,0 mg *Levotiroksin untuk Identifikasi Puncak BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam 4,5 mL *metanol P*, tambahkan 0,5 mL *Larutan A*. Encerkan dengan *Pengencer 2* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer 1* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL. Pipet sejumlah larutan ini, encerkan dengan *Pengencer 2* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	70	30
10	70	30
40	20	80
50	20	80
53	70	30
75	70	30

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara levotiroksin dan liotironin tidak kurang dari 5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* untuk masing-masing puncak tidak kurang dari 5, dapat dihitung dengan rumus:

$$\frac{2H}{h}$$

H adalah tinggi puncak; *h* adalah amplitudo dari rata-rata pengukuran *baseline noise*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku, Blangko, Larutan uji,* dan *Larutan identifikasi* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase liotironin natrium dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{672{,}96}{650{,}98}\right)\times 100$$

r_u dan r_S berturut-turut adalah respons puncak liotironin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Liotironin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar levotiroksin natrium dalam mg per mL *Larutan uji; 672,96* dan *650,98* berturut-turut adalah bobot molekul liotironin natrium dan liotironin. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{798{,}85}{776{,}87}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak levotiroksin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Levotiroksin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar levotiroksin natrium dalam mg per mL *Larutan uji; 798,85* dan *776,87* berturut-turut adalah bobot molekul levotiroksin natrium dan levotiroksin. *[Catatan Faktor respons relatif untuk masing-masing cemaran dan cemaran lain yang tertera pada Tabel 2 adalah 1,00.]*

Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti yang tertera pada *Tabel 2*.

Tabel. 2

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Liotironin	0,65	1,0
Monoklorotriiodotironin	0,94	0,15
Levotiroksin *N*-metilamida	0,97	0,15
Levotiroksin	1,0	-
Asam triiodotiroasetik atau T3-asam asetat	1,57	0,15
O-(4-hidroksi-3,5-diodofenil)tiroksin atau T6	1,61	0,50
O-metil-tetraiodotiroetilamin atau T4-amin O-metil	1,76	0,30
T4-asam asetat	1,79	0,30
Cemaran lain	–	0,10
Total cemaran	–	2,0

Abaikan cemaran dengan respons puncak kurang dari 0,03%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (4:6) yang mengandung 0,5 mL *asam fosfat P* untuk 1000 mL larutan, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 400 mg *natrium hidroksida P* dalam 500 mL air, dinginkan, tambahkan 500 mL *metanol P*.

Larutan persediaan Levotiroksin Timbang seksama sejumlah *Levotiroksin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan persediaan Liotironin Timbang seksama sejumlah *Liotironin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. Buat pengenceran larutan ini 1:100 menggunakan *Fase gerak*.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan persediaan Levotiroksin* dan *Larutan persediaan Liotironin*, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar levotiroksin lebih kurang 10 µg per mL dan liotironin lebih kurang 0,2 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL. *[Catatan Sejumlah kecil natrium hidroksida metanolat 0,01 M dapat digunakan untuk membantu melarutkan zat.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm dan berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak levotiroksin dan liotironin tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk levotiroksin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ dalam zat, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{798{,}85}{776{,}87}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak levotiroksin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Levotiroksin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar levotiroksin natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*; 798,85* dan *776,87* berturut-turut adalah bobot molekul levotiroksin natrium dan levotiroksin.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan seperti yang tertera pada etiket.

Penandaan Pada etiket cantumkan uji *Cemaran organik* yang digunakan, jika tidak menggunakan *Prosedur 1*.

TABLET LEVOTIROKSIN NATRIUM
Levothyroxine Sodium Tablets

Tablet Levotiroksin Natrium mengandung levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Levotiroksin BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Liotironin BPFI.*

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan puncak levotiroksin *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231> *[Catatan Semua wadah yang berhubungan langsung dengan larutan yang mengandung levotiroksin natrium terbuat dari kaca].*

UJI I

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,01 N* yang mengandung *natrium lauril sulfat P* 0,2%.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit .

Prosedur Lakukan penetapan jumlah levotiroksin natrium yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P* dan *asam fosfat P* 0,1% (60:40), saring dan awaudarakan. Jika

perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Buat larutan *Levotiroksin BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar yang diperkirakan sama dengan *Larutan uji*.

Larutan uji [Catatan Sebelum digunakan periksa penyerapan penyaring terhadap kehilangan obat] Gunakan alikot yang disaring menggunakan penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm dan berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif levotiroksin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 800 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Jika produk memenuhi persyaratan uji ini, maka pada etiket dicantumkan "Memenuhi syarat *UJI 2*"

Media disolusi, Alat tipe 2, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Waktu: 15 menit.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 3

Jika produk memenuhi persyaratan uji ini, maka pada etiket dicantumkan "Memenuhi syarat *UJI 3*".

Media disolusi, Alat tipe 2, Waktu, Larutan baku, dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Cara 1. [Catatan Larutan baku disaring seperti pada Larutan uji]*. Lakukan penetapan jumlah levotiroksin natrium yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air(35:65) yang mengandung 0,5 mL *asam fosfat P* per liter, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm dan berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada suhu 30º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 4

Jika produk memenuhi persyaratan uji ini, maka pada etiket dicantumkan "Memenuhi syarat *UJI 4*". *[Catatan Jangan gunakan pengaduk bentuk dayung dengan pelapis sintetik.]*

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,01 N*, untuk tablet yang mengandung levotiroksin natrium antara 25 dan 175 µg; dan 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*, untuk tablet yang mengandung levotiroksin natrium 200 atau 300 µg.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah levotiroksin natrium yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air-*asam fosfat P* (500:700:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Levotiroksin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 80 mL *etanol P* dan 1 mL *asam hidroklorida 1 N*, sonikasi selama 2 menit, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan campuran *etanol P*-air (1:1) hingga diperoleh larutan dengan kadar levotiroksin 0,01 mg per mL. Encerkan larutan ini dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar yang diperkirakan sama dengan *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan hasil sentrifus alikot.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm dan berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif levotiroksin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 500 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) levotiroksin natrium $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Liotironin natrium Tidak lebih dari 2,0% liotironin natrium *[Catatan Gunakan Larutan uji 2 yang tertera pada Penetapan kadar untuk tablet yang memenuhi persyaratan Uji 3. Untuk produk lain, gunakan Larutan uji yang tertera pada Penetapan kadar]*; lakukan *Kromatograf cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Hitung persentase liotironin natrium, $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{672{,}96}{650{,}98}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak liotironin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Liotironin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar levotiroksin natrium dalam µg per mL *Larutan uji*; *672,96* dan *650,98* berturut-turut adalah bobot molekul natrium liotironin dan liotironin.

Penetapan kadar *[Catatan Gunakan Larutan uji 2 yang tertera pada Penetapan kadar untuk tablet yang memenuhi persyaratan Uji 3. Untuk produk lain, gunakan Larutan uji yang tertera pada Penetapan kadar]*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* - air (4:6) yang mengandung 0,5 mL *asam fosfat P* per liter campuran. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 400 mg *natrium hidroksida P* dalam 500 mL air. Dinginkan dan tambahkan 500 mL *metanol P*.

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air (6:4) yang mengandung 0,5 mL *asam fosfat P* per liter campuran.

Larutan baku persediaan Levotiroksin Timbang saksama sejumlah *Levotiroksin BPFI*, larutkan dan encerkan jika perlu secara bertahap menggunakan *Larutan A* hingga kadar 0,4 mg per mL.

Larutan baku persedian Liotironin Timbang saksama sejumlah *Liotironin BPFI*, larutkan dan encerkan jika perlu secara bertahap menggunakan *Larutan A* hingga kadar 0,4 mg per mL. Buat larutan (1:100) menggunakan *Fase gerak*.

Larutan baku Buat campuran *Larutan baku persediaan Levotiroksin* dan *Larutan baku persediaan Liotironin*, encerkan jika perlu secara bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar levotiroksin dan liotironin berturut-turut 10 dan 0,2 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 µg levotiroksin natrium, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 2 manik kaca, pipet 10 mL *Fase gerak* ke dalam tabung dan campur. Kocok dengan pengaduk vorteks selama 3 menit. Sentrifus hingga diperoleh beningan, jika perlu saring.

Larutan uji 2 (*Untuk tablet yang memenuhi persyaratan uji disolusi 3*) Masukkan sejumlah tablet (sesuai tabel di bawah) dalam wadah yang sesuai, tambahkan 100,0 mL *Pengencer*, kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit atau tablet hancur sempurna. Saring melalui penyaring PTFE dengan ukuran partikel 0,45 µm.

Tabel

Kekuatan Tablet (µg per tablet levotiroksin natrium)	Jumlah Tablet
<100	20
100 sampai <200	15
200 atau lebih	10

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm dan berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara liotironin dan levotiroksin tidak kurang dari 5,0; simpangan baku relatif puncak levotiroksin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{798{,}85}{776{,}87}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Levotiroksin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar levotiroksin natrium dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *798,85* dan *776,87* berturut-turut adalah bobot molekul levotiroksin natrium dan levotiroksin.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan uji disolusi yang digunakan kecuali jika tidak menggunakan *Uji 1*.

LIDOKAIN HIDROKLORIDA
Lignokain Hidroklorida
Lidocaine Hydrochloride

2-*(Dietilamino)-2',6'-asetoksilidida monohidroklorida monohidrat* [6108-05-0]
$C_{14}H_{22}N_2O.HCl.H_2O$ BM 288,82
Anhidrat [73-78-9] BM 270,80

Lidokain Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,5% $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih; tidak berbau; rasa sedikit pahit.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Lidokain BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 300 mg zat dalam 5 -10 mL air di dalam corong pisah, tambahkan 4 mL *amonium hidroksida 6 N*, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 mL *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform, uapkan dengan aliran udara hangat dan keringkan residu dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 24 jam; spektrum serapan inframerah hablur yang diperoleh dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lidokain BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B*, dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 74° dan 79°; lakukan pengeringan sebelum digunakan.

Air <1031>*Metode I* Antara 5,0% dan 7,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Sulfat Larutkan lebih kurang 200 mg zat dalam 20 mL air, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida 3 N*, campur dan bagi menjadi 2 bagian. Pada bagian pertama tambahkan 1 mL *barium klorida LP*: larutan yang diperoleh tidak lebih keruh dari bagian kedua.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Syarat lain Jika pada etiket tertera lidokain hidroklorida steril, maka harus memenuhi persyaratan *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Injeksi Lidokain Hidroklorida*. Jika pada etiket tertera lidokain hidroklorida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, maka harus memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Injeksi Lidokain Hidroklorida*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asam asetat glasial P*-air (50:930), atur pH hingga 3,40 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Campur lebih kurang 4 bagian volume larutan dengan 1 bagian volume *asetonitril P*, hingga waktu retensi lidokain lebih kurang 4 - 6 menit. Saring dengan penyaring membran (dengan porositas 1 μm atau lebih kecil) dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 85 mg *Lidokain BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dalam 0,5 mL *asam hidroklorida 1 N*, jika perlu hangatkan, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Timbang sejumlah metil paraben, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 229 μg per mL. Campur 2 mL larutan ini dengan 20 mL *Larutan baku*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak lidokain dan puncak metil paraben tidak kurang dari 3,0;

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{270,8}{234,34}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

270,80 dan *234,34* berturut-turut adalah bobot molekul lidokain hidroklorida dan lidokain; *C* adalah kadar

Lidokain BPFI dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

GEL LIDOKAIN HIDROKLORIDA
Gel Lignokain Hidroklorida
Lidocaine Hydrochloride Jelly

Gel Lidokain Hidroklorida adalah lidokain hidroklorida dalam media air steril yang sesuai dan kental. Mengandung Lidokain Hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lidokain BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Masukkan ke dalam corong pisah 10 sampai 15 mL air mengandung gel setara dengan lebih kurang 300 mg lidokain hidroklorida, campur hingga gel tercampur sempurna, tambahkan 4 mL *amonium hidroklorida 6 N*, dan ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 20 mL *kloroform P*, kumpulkan ekstrak dan uapkan dengan aliran udara hangat sampai kering. Larutkan residu dalam *heksana P*, keringkan dengan bantuan udara hangat dan keringkan residu dalam vakum di atas silika gel selama 24 jam: Lakukan seperti yang tertera pada Identifikasi A dalam *Lidokain*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A asam fosfat P 1.0% dibuat dengan menambahkan 1 mL *asam fosfat P* 85% ke dalam 1 L air.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Larutan A dan *asetonitril P* (1:1).

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *lidokain BPFI* dalam pengencer hingga kadar 0.1 mg per mL dan *senyawa sejenis A ropivakain BPFI* dalam pengencer hingga kadar 0.04 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 85 mg *Lidokain BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0.1 mg per mL.

Larutan uji Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0.12 mg permL. Sonikasi selama lebih kurang 10 menit.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
10	10	90
10.1	90	10
15	90	10

Kesesuaian sistem Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 untuk puncak lidokain. Simpangan baku relatif tidak lebih dari 2.0%. Resolusi antara lidokain dan dimetilanilin tidak kurang dari 1,8.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung presentasi lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{270{,}80}{234{,}34}\right)100$$

r_u dan r_s adalah respon puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_s adalah kadar *Lidokain BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* C_u adalah kadar *lidokain hidroklorida dalam mg per mL larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada ruangan suhu terkendali.

INJEKSI LIDOKAIN HIDROKLORIDA
Injeksi Lignokain Hidroklorida
Lidocaine Hydrochloride Injection

Injeksi Lidokain Hidroklorida adalah larutan steril lidokain hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi* atau larutan steril yang dibuat dari lidokain dengan penambahan *asam hidroklorida P* dalam *Air untuk*

Injeksi. Mengandung lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lidokain BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Masukkan ke dalam corong pisah sejumlah larutan injeksi setara dengan lebih kurang 300 mg lidokain hidroklorida, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 mL *kloroform P*, buang lapisan kloroform. Tambahkan 2 mL *natrium hidroksida 2 N* pada lapisan air dalam corong pisah, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 mL *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform, uapkan dengan aliran udara hangat hingga kering. Larutkan hablur yang terbentuk dalam *heksana P*, uapkan dengan aliran udara hangat, keringkan residu dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 24 jam; spektrum serapan inframerah residu yang diperoleh dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lidokain BPFI*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,1 unit *Endotoksin FI* per mg lidokain hidroklorida.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar lidokain hidroklorida* dalam *Injeksi Lidokain dan Epinefrin.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I. Injeksi dapat dikemas dalam wadah dosis ganda 50 mL.

Penandaan Injeksi dengan kadar tertentu yang tidak dimaksudkan untuk injeksi langsung ke dalam jaringan, pada penandaan harus tertera bahwa injeksi harus diencerkan lebih dulu sebelum digunakan.

LARUTAN ORAL-TOPIKAL LIDOKAIN HIDROKLORIDA

Larutan Oral-Topikal Lignokain Hidroklorida
Lidocaine Hydrochloride Oral-Topical Solution

Larutan Oral-Topikal Lidokain Hidroklorida mengandung lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung aroma yang sesuai dan/atau pemanis.

Baku pembanding *Lidokain BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis H Lidokain BPFI*. *Senyawa Sejenis A Ropivakain BPFI*.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 300 mg lidokain hidroklorida ke dalam corong pisah. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 mL *kloroform P*, buang lapisan kloroform. Tambahkan 2 mL *natrium hidroksida 2 N* ke dalam lapisan air dalam corong pisah. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 15 mL *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform, uapkan dengan aliran udara hangat hingga kering. Larutkan hablur yang terbentuk dalam *heksan P*, uapkan dengan aliran udara hangat dan keringkan residu dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 24 jam; spektrum serapan inframerah residu yang diperoleh dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lidokain BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lidokain BPFI, Senyawa Sejenis H Lidokain BPFI, Senyawa Sejenis A Ropivakain BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing zat berturut-turut adalah 0,0043; 0,005; 0,00065 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara *Senyawa Sejenis H Lidokain BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Ropivakain BPFI* tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti

tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis H lidokain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis H lidokain dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis H lidokain dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis H Lidokain BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar lidokain hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Hitung persentase dimetilanilin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{157{,}64}{121{,}18}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dimetilanilin pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Ropivakain BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar lidokain dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *157,64* dan *121,18* berturut- turut adalah bobot molekul senyawa sejenis A ropivakain dan dimetilanilin.

Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{270{,}80}{234{,}34}\right) \times 100$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak lidokain pada *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Lidokain BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar lidokain hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *270,80* dan *234,34* berturut-turut adalah bobot molekul lidokain hidroklorida dan lidokain. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis H lidokain	0,33	0,1
Dimetilanilin	0,37	0,01
Lidokain	1,0	-
Masing-masing cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	-

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar 4,85 g per liter, atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 10 N*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P– Larutan A* (30 : 70). Saring dan awaudarakan. Lakukan *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Lidokain BPFI, Senyawa Sejenis H Lidokain BPFI, Senyawa Sejenis A Ropivakain BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume kecil *asetonitril P*, goyang hingga larut, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar berturut turut 0,043 (setara dengan 0,05 mg lidokain hidroklorida); 0,05; 0,0065 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 2 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lidokain BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,85 mg per mL (setara dengan 1 mg per mL lidokain hidroklorida).

Larutan uji Pipet sejumlah volume zat, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada suhu 45°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis H Lidokain dan senyawa sejenis A ropivakain tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, dalam tiap mL larutan yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{270{,}80}{234{,}34}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Lidokain BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar lidokain hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasrakan jumlah yang tertera pada etiket; *270,80* dan *234,34* berturut-turut adalah bobot molekul lidokain hidroklorida dan lidokain.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

INJEKSI LIDOKAIN HIDROKLORIDA DAN DEKSTROSA
Lidocaine Hydrochloride and Dextrose Injection

Injeksi Lidokain Hidroklorida dan Dekstrosa adalah larutan steril lidokain hidroklorida dan dekstrosa dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Lidokain Hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, dan Dekstrosa, $C_6H_{12}O_6.H_2O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lidokain BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 24 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 300 mg lidokain hidroklorida ke dalam corong pisah, tambahkan 2 mL *natrium hidroksida 2 N*, dan ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 15 mL *kloroform P*, kumpulkan ekstrak dan uapkan dengan aliran udara hangat sampai kering. Larutkan residu dalam *heksan P*, uapkan heksan dengan bantuan udara hangat dan keringkan residu dalam hampa udara di atas silika gel selama 24 jam:
spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lidokain BPFI*.

B. Tambahkan beberapa tetes larutan zat (1 dalam 20) pada 5 mL *tembaga(II) tartrat alkali LP* panas: terbentuk endapan merah tembaga oksida.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 1,1 unit Endotoksin FI per mg lidokain hidroklorida.

pH <1071> Antara 3,0 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar lidokain hidroklorida Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar Lidokain Hidroklorida* dalam *Injeksi Lidokain dan Epinefrin*.

Penetapan kadar dektrosa Lakukan penetapan rotasi optik pada tabung polarimeter yang sesuai seperti yang tertera pada *Rotasi optik* <1081>. Hitung persentase dalam g per 100 mL, dekstrosa, $C_6H_{12}O_6.H_2O$ dengan rumus:

$$\left(\frac{100}{52{,}9}\right)\left(\frac{198{,}17}{180{,}16}\right)AR$$

52,9 adalah nilai tengah rotasi jenis dekstrosa anhidrat dalam derajat, *198,17* dan *180,16* berturut-turut adalah bobot molekul dekstrosa monohidrat dan bobot molekul dekstrosa anhidrat; *A* adalah 100 mm dibagi panjang tabung polarimeter dalam mm; *R* adalah rotasi yang teramati dalam derajat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, dari kaca atau plastik. Wadah kaca sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

INJEKSI LIDOKAIN HIDROKLORIDA DAN EPINEFRIN
Lidocaine Hydrochloride and Epinephrine Injection

Injeksi Lidokain dan Epinefrin adalah larutan steril yang dibuat dari lidokain hidroklorida dan epinefrin dengan penambahan *asam hidroklorida P* dalam *Air untuk Injeksi* atau larutan steril dari lidokain dan epinefrin dengan penambahan *asam hidroklorida P* dalam *Air untuk Injeksi* atau larutan steril dari lidokain hidroklorida dan epinefrin bitartrat dalam *Air untuk Injeksi*. Kadar epinefrin tidak lebih dari 0,002%. Mengandung lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dan epinefrin, $C_9H_{13}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lidokain BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Epinefrin Bitartrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Kejernihan dan warna larutan

Larutan uji Gunakan injeksi sebagai larutan uji.

Larutan baku Masukkan 2,0 mL *iodum 0,100 N LV* ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Periksa secara visual injeksi (*Larutan uji*), dalam tabung kaca jernih yang sesuai dengan latar belakang putih: tidak ada warna merah muda dan tidak

ada endapan. Jika terdapat warna kuning pada *Larutan uji*, ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 460 nm: serapan *Larutan uji* tidak melebihi serapan *Larutan baku.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,7 unit Endotoksin FI per mg lidokain hidroklorida.

pH <1071> Antara 3,3 dan 5,5.

Syarat lain Memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Injeksi Lidokain Hidroklorida*. Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar lidokain hidroklorida Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asam asetat glasial P*-air (50:930), atur pH hingga 3,40 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Campur lebih kurang 4 bagian volume larutan dengan 1 bagian volume *asetonitril P*, hingga waktu retensi lidokain lebih kurang 4 sampai 6 menit. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah metilparaben, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 220 µg per mL. Campur 2 mL larutan dengan 20 mL *Larutan baku*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 85 mg *Lidokain BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dalam 0,5 mL *asam hidroklorida 1 N* jika perlu hangatkan, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung lidokain lebih kurang 1,7 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg lidokain hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lidokain dan metilparaben tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, lidokain hidroklorida, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ dalam tiap mL injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C}{V}\right) \times 50 \left(\frac{270{,}80}{234{,}34}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak lidokain dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Lidokain BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; *270,80* dan *234,34* berturut-turut adalah bobot molekul lidokain hidroklorida dan lidokain.

Penetapan kadar Epinefrin Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asam asetat glasial P*-air (50:930), atur pH hingga 3,40 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Larutkan 1,1 g *natrium 1-heptanasulfonat P* ke dalam larutan ini dan tambahkan 1,0 mL *dinatrium edetat 0,1 M*. Campur lebih kurang 9 bagian volume larutan ini dengan 1 bagian volume *metanol P*, hingga waktu retensi epinefrin lebih kurang 4 sampai 6 menit. Saring dengan penyaring membran porositas 1 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Epinefrin Bitartrat BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 9 µg per mL. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 µg epinefrin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia dengan tegangan +650 mV, pengatur arus latar belakang dan pencatat yang sesuai, kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, epinefrin, $C_9H_{13}NO_3$, dalam tiap mL injeksi yang digunakan, dengan rumus:

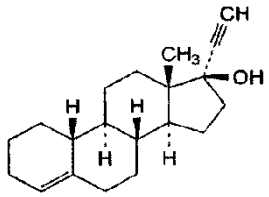
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C}{V}\right) \times 50 \left(\frac{183{,}20}{333{,}29}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak epinefrin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Epinefrin Bitartrat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; *183,20* dan *333,29* berturut-turut adalah bobot molekul epinefrin dan epinefrin bitartrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, tidak tembus cahaya.

Penandaan Penandaan menunjukkan bahwa Injeksi tidak boleh digunakan jika berwarna merah muda atau lebih gelap dari kuning pucat atau jika terbentuk endapan.

LINESTRENOL
Lynestrenol



19-Nor-17α-pregn-4-en-20-in-17β-ol [52-76-6]
$C_{20}H_{28}O$ BM 284,4

Linestrenol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{28}O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam aseton dan dalam etanol.
Baku pembanding *Linestrenol BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Linestrenol BPFI.*

Kejernihan larutan <881> Harus jernih dan tidak berwarna.

Rotasi jenis <1081> Antara -9,5° sampai -11° (zat kering); lakukan penetapan menggunakan larutan 900 mg zat dalam 25 mL *etanol P.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan 0,5 g zat.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dan larutkan dengan *etil asetat P* sampai tanda.

Larutan baku A Encerkan 1,0 mL *Larutan uji* dengan *etil asetat P* hingga 100,0 mL. Encerkan 1 mL larutan ini dengan *etil asetat P* hingga 10,0 mL.

Larutan baku B Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Linestrenol BPFI* untuk identifikasi (mengandung cemaran A, B dan C), masukkan dalam labu tentukur 1-mL, larutkan dan encerkan dengan *etil asetat P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,32 mm x 50 m dilapisi 1,0 µm fase diam *G43 {poli(dimetil)(difenil)siloksan}*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa, dengan laju alir gas lebih kurang 3,0 mL per menit dan perbandingan split 34:1. Pertahankan suhu injektor pada suhu 150° dan suhu detektor 300°. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Waktu (menit)	Suhu (°C)
0 - 30	80 → 230
30-32	230 → 310
32-42	310

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah (*Hp/Hv*) tidak kurang dari 2,5; *Hp* adalah tinggi puncak cemaran B dari garis dasar dan *Hv* adalah tinggi di atas garis dasar dari titik terendah kurva pemisah puncak linestrenol. Waktu retensi relatif terhadap linestrenol (waktu retensi lebih kurang 38 menit) untuk sisa degradasi, cemaran A, B dan C berturut-turut lebih kurang 0,97; 0,99; 1.005 dan 1,01.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama *Larutan baku B* dan *Larutan uji* (lebih kurang 1 µL) ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas
Cemaran A	0,99	Tidak lebih dari 3 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,3%)
Cemaran C	1,01	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,2%)
Masing-masing cemaran lain	-	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku A* (0,1%)
Total cemaran	-	Tidak lebih dari 10 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (1,0%)

Abaikan respons puncak 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,05%). Abaikan sisa puncak yang mungkin muncul dari sistem injeksi.

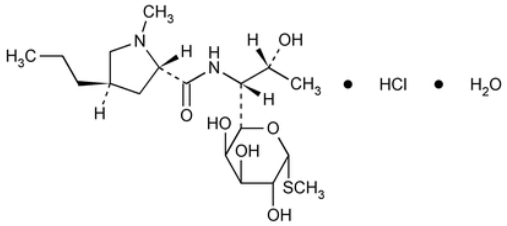
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, larutkan dalam 40 mL *tetrahidrofuran P,* tambahkan 5 mL larutan *perak nitrat P* 100 g per L dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV,* tetapkan

titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 28,44 mg $C_{20}H_{28}O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

LINKOMISIN HIDROKLORIDA
Lincomycin Hidrochloride



Metil 6,8-dideoksi-6-(1-metil-trans-4-propil-L-2-pirolidinakarboksamido)-1-tio-D-eritro-α-D-galakto-oktopiranosida monohidroklorida monohidrat [7179-49-9]
$C_{18}H_{34}N_2O_6S.HCl.H_2O$ BM 461,01
Anhidrat [859-18-7] BM 443,01

Linkomisin Hidroklorida mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 790 µg per mg, linkomisin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$.

Pemerian Serbuk hablur, warna putih atau praktis putih; tidak berbau atau berbau lemah; stabil terhadap pengaruh udara dan cahaya. Larutan bersifat asam dan memutar bidang polarisasi ke kanan.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam dimetilformamida; sangat sukar larut dalam aseton.

Baku pembanding *Linkomisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Ini adalah bentuk monohidrat dari linkomisin hidroklorida. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya pada tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Linkomisin Hidroklorida BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +135° dan +150°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 20 mg per mL.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,0%.

Linkomisin B Gunakan kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*; respons puncak linkomisin B tidak lebih dari 5,0% dari total respons puncak linkomisin B dan linkomisin.

Syarat lain Jika pada etiket tertera Linkomisin hidroklorida adalah steril, harus memenuhi syarat *Sterilitas* dan *Endotoksin bakteri* seperti pada *Injeksi Linkomisin*. Jika pada etiket tertera Linkomisin hidroklorida harus diproses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* pada *Injeksi Linkomisin.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Tambahkan 13,5 mL *asam fosfat P* ke dalam 1000 mL air dan atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *amonium hidroksida P*. Buat campuran larutan ini – *asetonitril P* – *metanol P* (780:150:150), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Linkomisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL, jika perlu lakukan sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 12 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan sejumlah volume *Fase gerak*. Kocok dengan pengocok mekanik selama 5 menit, dan jika perlu lakukan sonikasi. Tambahkan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L7*, dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 46°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,3; efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram

dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif linkomisin B dan linkomisin lebih kurang 0,5 dan 1,0. Hitung jumlah linkomisin dalam µg, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, dalam linkomisin hidroklorida yang digunakan dengan rumus:

$$10\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Linkomisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi linkomisin dalam µg per mg *Linkomisin Hidroklorida BPFI*; *W* adalah bobot dalam mg linkomisin hidroklorida dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak linkomisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI LINKOMISIN HIDROKLORIDA
Lincomycin Hydrochloride Injection

Injeksi Linkomisin Hidroklorida adalah larutan steril linkomisin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi* tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% setara dengan linkomisin, $C_{18}N_{34}N_2O_6S$, dari jumlah yang tertera pada etiket, dan mengandung benzil alkohol sebagai pengawet.

Pemerian Larutan jernih, tidak berwarna hingga agak kuning; agak berbau.

Baku pembanding *Linkomisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat dari linkomisin hidroklorida. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,5 unit *Endotoksin FI* per mg linkomisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran.*

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Linkomisin Hidroklorida*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Injeksi linkomisin hidroklorida*, setara lebih kurang 600 mg linkomisin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Linkomisin Hidroklorida*. Hitung jumlah linkomisin, $C_{18}N_{34}N_2O_6S$, dalam mg per mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}625\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

V adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; *C* adalah kadar *Linkomisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi linkomisin dalam µg per mg *Linkomisin Hidroklorida BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak linkomisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

KAPSUL LINKOMISIN HIDROKLORIDA
Lincomycin Hydrochloride Capsules

Kapsul Linkomisin Hidroklorida mengandung linkomisin hidroklorida $C_{18}N_{34}N_2O_6S.HCl.H_2O$, setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% linkomisin, $C_{18}N_{34}N_2O_6S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Linkomisin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat dari linkomisin hidroklorida. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Saring lebih kurang 20 mL alikot. Pipet lebih kurang 5 mL filtrat ke dalam tabung reaksi kecil, tambahkan 250 µL larutan baku internal *natrium sulfat*

0,01 M. Uapkan hingga kering menggunakan sentrifuga hampa udara. Tambahkan 10,0 µL air, kocok menggunakan pengocok vorteks sampai larut. Masukkan larutan ke dalam pipa kapiler, tempatkan pada spektrofotometer Raman. Buat spektrum Raman pada kondisi alat yang sesuai seperti tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>. Hitung intensitas Raman, lakukan koreksi garis dasar antara 660 cm^{-1} dan 720 cm^{-1}. Bagi hasil ini dengan perhitungan intensitas antara 966 cm^{-1} dan 994 cm^{-1}. Hitung jumlah $C_{18}N_{34}N_2O_6S$, yang terlarut dibandingkan dengan larutan baku *Linkomisin Hidroklorida BPFI* dalam air dengan kadar tertentu.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 7,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Linkomisin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 50 mg linkomisin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 40 mL *Fase gerak* dan kocok dengan pengocok mekanik selama 5 menit. Tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, saring.

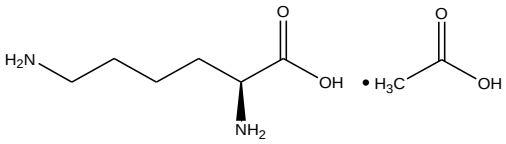
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Linkomisin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg linkomisin, $C_{18}N_{34}N_2O_6S$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{CP}{20}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Linkomisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi linkomisin dalam µg per mg *Linkomisin Hidroklorida BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak linkomisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

LISIN ASETAT
Lysine Acetate



L-Lisin monoasetat [57282-49-2]
$C_6H_{14}N_2O_2.C_2H_4O_2$ BM 206,24

Lisin Asetat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_{14}N_2O_2.C_2H_4O_2$, sebagai L-lisin asetat, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur putih tidak berbau; rasa asam.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *L-Lisin Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Arginin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *L-Lisin Asetat BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara +8,4°dan +9,9°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg per mL dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,4%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan menggunakan 730 mg zat dan kekeruhan tidak lebih dari 0,50 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan menggunakan 330 mg zat dan kekeruhan tidak lebih dari 0,10 mL *asam sulfat 0,020 N.*

Besi <331> Tidak lebih dari 30 bpj.

Logam berat <371>*Metode I* Tidak lebih dari 15 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *isopropil alkohol P-amonium hidroksida P* (70:30).

Penampak Bercak Larutkan 200 mg *ninhidrin P* dalam 100 mL campuran *butil alkohol P- asam asetat 2 N* (95:5).

Larutan baku Timbang seksama sejumlah *Lisin Asetat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. *[Catatan Larutan mempunyai kadar yang setara dengan 0,5% larutan uji.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan baku *Lisin Asetat BPFI* dan *Arginin Hidroklorida BPFI* dalam air dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,4 mg per mL.

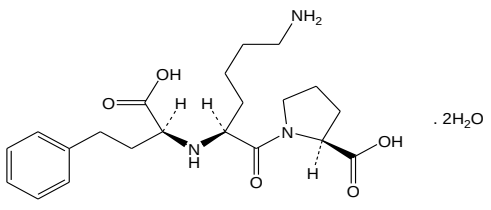
Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan kesesuaian sistem* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan lempeng pada suhu antara 100º dan 105º sampai bau amonia hilang. Semprot dengan *Penampak bercak*, dan panaskan pada suhu antara 100º dan 105º selama 15 menit. Amati lempeng pada sinar terang. Bercak yang diperoleh dari *Larutan kesesuaian sistem* menunjukkan dua bercak yang terpisah. Bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dibandingkan dengan bercak utama dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labuErlenmeyer 125 mL, larutkan dalam campuran 3 mL *asam formatP* dan 50 mL *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 10,31 mg $C_6H_{14}N_2O_2.C_2H_4O_2$

Wadah danpenyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

LISINOPRIL
Lisinopril



1-[N^2-[(S)-1-karboksi-3-fenilpropil]-L-lisil]-L-prolin dihidrat [83915-83-7]
$C_{21}H_{31}N_3O_5$.$2H_2O$ BM 441,52

Lisinopril mengandung, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{31}N_3O_5$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih. Meleleh pada lebih kurang 160º dengan peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam metanol; praktis tidak larut dalam etanol, dalam aseton, dalam asetonitril, dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Lisinopril BPFI;* merupakan bentuk anhidrat. Tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kadar air secara titrasi pada saat digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lisinopril BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -115,3º dan -122,5º (λ 405 nm); lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg zat per mL dalam *Zink asetat 0,25 M.*

Zink asetat 0,25 M Campur 600 mL air dengan 150 mL *asamasetat glasial P* dan 54,9 g *zink asetat P*, aduk sampai zink asetat larut. Selama diaduk, tambahkan 150 mL *amonium hidroksida P*, dinginkan sampai suhu ruang dan atur pH hingga 6,4 dengan penambahan *amonium hidroksida P*. Masukkan larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL dan encerkan dengan air sampai tanda.

Air <1071>*Metode I* Antara 8,0% dan 9,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi*, seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan fosfat Timbang 2,76 g *natrium fosfat monobasa P* dan masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dengan lebih kurang 900 mL air dan atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Larutan fosfat-asetonitril P* (96:4) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lisinopril BPFI*, larutkan dalam air, encerkan dengan air secara

kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 50° dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatograf dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 180 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 1,7 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, lisinopril, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Lisinopril BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*, dihitung terhadap zat anhidrat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET LISINOPRIL
Lisinopril Tablets

Tablet Lisinopril mengandung lisinopril, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lisinopril BPFI*,merupakan bentuk dihidrat lisinopril, tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan untuk penetapan kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*
Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*
Alat tipe 2: 50 rpm
Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{21}NO_5$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Sediaan Lepas Segera, Alat Tipe 1* dan *Tipe 2* pada *Uji Disolusi* <1231>. Gabungkan sejumlah volume sama alikot dari 6 atau 12 labu disolusi dan gunakan gabungan sampel sebagai alikot. Suntikkan sejumlah volume alikot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{21}H_{31}N_3O_5$ yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Lisinopril BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{31}N_3O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket: persyaratan dipenuhi jika jumlah zat aktif yang terlarut dari gabungan sampel sesuai dengan *Tabel Penerimaan Gabungan Sampel.* Teruskan pengujian hingga tahap S_3 kecuali hasil memenuhi pada tahap S_1 atau S_2. Q adalah jumlah zat aktif terlarut, dinyatakan sebagai persentase dari jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel Penerimaan Gabungan Sampel

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria keberterimaan
S_1	6	Rata-rata jumlah terlarut tidak kurang dari Q+10%.
S_2	6	Rata-rata jumlah terlarut (S_1+S_2) sama atau lebih besar dari Q+5%.
S_3	12	Rata-rata jumlah terlarut (S_1+S_2+S_3) sama atau lebih besar dari Q

Prosedur untuk unit sampel Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Sediaan Lepas Segera, Alat Tipe 1* dan *Tipe 2* pada *Uji Disolusi* <1231>. Suntikkan sejumlah volume alikot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah lisinopril, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Lisinopril BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{31}N_3O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan fosfat, Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Pengencer Larutkan 2,72 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 800 mL air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lisinopril BPFI*, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, berdasarkan jumlah dalam mg lisinopril per tablet yang tertera pada etiket, hingga kadar lisinopril setara dengan lebih kurang 0,2 mg per mL. Tambahkan *Pengencer* lebih kurang 50% dari volume labu, sonikasi selama 5 menit dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, lisinopril, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

T adalah jumlah dalam mg lisinopril per tablet yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Lisinopril BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; *D* adalah kadar lisinopril dalam mg per mL *Larutan uji*, berdasarkan jumlah lisinopril per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Cemaran organik Tidak lebih 2,0%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan fosfat, *Fase gerak*, *Pengencer* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak lisinopril dari *Larutan baku* dan semua puncak selain puncak lisinopril dari *Larutan uji*. Hitung persentase senyawa sejenis dalam setiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{V}{10}\right)\left(\frac{C}{L}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

V adalah volume dalam mL *Larutan uji*; *C* adalah kadar *Lisinopril BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; *L* adalah jumlah dalam mg lisinopril per tablet yang diperoleh dari *Penetapan kadar;* r_U adalah jumlah semua respons puncak selain lisinopril dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak lisinopril dari *Larutan baku.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan fosfat Timbang 4,1 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dengan 900 mL air dan atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Larutkan 1 g *natrium 1- heksanasulfonat P* dalam 820 mL *Larutan fosfat*.Tambahkan 180 mL *asetonitril P*, campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian, menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran air-*metanol P* (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lisinopril BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, agar diperoleh kadar setara dengan lebih kurang 0,2 mg lisinopril per mL. Tambahkan *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L7*. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 700 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak lisinopril tidak lebih dari 2,0; faktor kapasitas, *k'*, dari puncak analit lebih besar dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg lisinopril, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, dalam masing-masing tablet yang digunakan dengan rumus :

$$C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Lisinopril BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; *L* adalah jumlah dalam mg lisinopril per tablet seperti tertera pada etiket*; D* adalah kadar lisinopril dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah lisinopril per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

LITIUM KARBONAT
Lithium Carbonate

Dilitium karbonat [554-13-2]
Li_2CO_3 BM 73,89

Litium karbonat mengandung tidak kurang dari 99,0%, Li_2CO_3, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk granul, putih, tidak berbau.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol. Larutan dalam asam mineral encer menimbulkan *effervescence*.

Baku pembanding *Litium Karbonat BPFI;* Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Lakukan pengerjaan pada tempat kering.

Identifikasi

A. Jika zat ditambah asam akan membentuk gas tidak bewarna, jika gas dimasukkan ke dalam *kalsium hidroksida LP*: terbentuk endapan putih.

B. Jika zat dibasahkan dengan *asam hidroklorida P*: memberikan warna merah tua pada nyala.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 200º selama 4 jam.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; Lakukan penetapan dengan larutan 1 gram zat dalam 10 mL *asam hidroklorida 3 N* dan encerkan dengan air sampai 25 mL.

Aluminium dan Besi

Larutan uji Larutkan 500 mg zat dalam 10 mL air, tambahkan tetes demi tetes *asam hidroklorida P* sambil dikocok, didihkan dan dinginkan. Pada 5 mL larutan ini, tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga bereaksi basa: tidak terbentuk kekeruhan atau endapan.

Kalsium Tidak lebih dari 0,15%.

Larutan uji Suspensikan 5 g zat dalam 50 mL air, tambahkan *asam hidroklorida 3 N* sedikit berlebih. Didihkan larutan bening untuk menghilangkan karbon dioksida, tambahkan 5 mL *amonium oksalat LP,* basakan dengan *amonium hidroksida 6 N,* diamkan selama 4 jam. Saring menggunakan penyaring kaca masir, dan bilas dengan air hangat sampai bilasan terakhir tidak terbentuk kekeruhan dengan *kalsium klorida LP.* Tempatkan penyaring kaca masir pada gelas piala, tambahkan air ke dalam penyaring kaca masir, tambahkan 3 mL *asam sulfat P,* panaskan pada suhu 70º.

Prosedur Titrasi *Larutan uji* dengan *kalium permanganat 0,10 N* hingga terbentuk warna merah muda pucat yang bertahan sampai 30 detik. Tidak lebih dari 3,8 mL *kalium permanganat 0,10 N* yang digunakan

Natrium

Larutan baku persediaan Larutan mengandung natrium dengan kadar 500 µg per mL yang dibuat sebagai berikut: Timbang 1,271 g *natrium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 130º sampai bobot tetap, masukkan ke dalam labu tentukur 1000 mL, larutkan, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji persediaan Larutan zat 100 mg per mL yang dibuat sebagai berikut: suspensikan 20,0 g litium karbonat dalam 100 mL air, tambahkan hati-hati 50,0 mL *asam hidroklorida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 1 mL *Larutan baku persediaan* dan 5 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar litium karbonat lebih kurang 5 mg per mL.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan fotometer nyala, atur hingga transmitans maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 589 nm menggunakan *Larutan baku*. Hitung intensitas emisi dari *Larutan uji* pada panjang gelombang antara 580 dan 589 nm: Perbedaan antara intensitas yang diamati pada panjang gelombang antara 580 dan 589 nm dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari perbedaan yang diamati pada panjang gelombang 589 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* (0,1%).

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%.

Larutan baku Pipet 1 mL *asam sulfat P 0,020 N* dan 1 mL *asam hidroklorida P 3 N* ke dalam wadah yang sesuai, encerkan dengan air hingga 40 mL.

Larutan uji Masukkan 1 g zat ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dengan 10 mL *asam hidroklorida 3 N*, dan encerkan dengan air hingga 40 mL.

Prosedur Masukkan secara terpisah 1 mL *barium klorida LP* ke dalam masing-masing *Larutan baku* dan *Larutan uji*: kekeruhan yang terjadi pada *Larutan uji* setelah 3 menit, tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,07%.

Larutan baku Pada 0,5 mL *asam hidroklorida 0,02 N* dan 1,2 mL *asam nitrat P* masukkan ke dalam wadah yang sesuai, encerkan dengan air hingga 50 mL.

Larutan uji Masukkan 500 mg zat ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 1,2 mL *asam nitrat P*, encerkan dengan air hingga 50 mL.

Prosedur Masukkan secara terpisah 1 mL *perak nitrat LP* ke dalam masing-masing *Larutan baku* dan *Larutan uji*: kekeruhan yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar
Larutkan 0,5 g zat ke dalam 25,0 mL *asam hidroklorida 1 N LV*. Tambahkan indikator *jingga metil LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV*, lakukan penetapan blangko dengan 25,0 mL *asam hidroklorida 1 N LV*. Hitung persentase litium karbonat, Li_2CO_3, dalam zat dengan rumus:

$$(V_b - V_S) \times N \times F \times \left(\frac{1}{W}\right) \times 100$$

V_B adalah volume titran yang digunakan dalam mL pada *Blangko*; V_S adalah volume titran yang digunakan dalam mL pada *Larutan uji*; *N* adalah normalitas titran yang digunakan dalam mEq per mL; *F* adalah faktor kesetaraan litium karbonat 36,95 mg per mEq; dan *W* adalah bobot zat dalam mg *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET LITIUM KARBONAT
Lithium Carbonate Tablets

Tablet Litium Karbonat mengandung litium karbonat, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, Li_2CO_3, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Litium Karbonat BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 200º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Sejumlah serbuk tablet memenuhi syarat pada uji berikut:

A. *Effervescence* jika ditambahkan asam akan membentuk gas tidak bewarna, bila dilewatkan ke dalam *kalsium hidroksida LP*, akan terbentuk endapan putih.

B. Intensitas emisi pada panjanng gelombang 671 nm dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 1 : 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Larutan surfaktan, *Blangko* dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Encerkan 900 mL alikot dengan *Media disolusi* hingga 1000 mL, saring dengan penyaring yang sesuai. Pipet 20,0 mL filtrat ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 500 mL air, 1 tetes *asam hidroklorida P*, dan 20 mL *Larutan surfaktan.* Encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan fotometer nyala, atur hingga transmitans maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 671 nm menggunakan *Larutan baku*. Hitung persentase litium karbonat, Li_2CO_3, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah emisi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Litium Karbonat BPFI* dalam mg per mL dari *Larutan baku;* *V* adalah volume *Media disolusi,* 900 mL; *L* adalah jumlah litium karbonat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) litium karbonat, Li_2CO_3, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan surfaktan Larutan surfaktan non ionik, 1%-2% seperti *t-dodesil merkaptan etoksilat* atau *polioksietilen (20) sorbitan monolaurat* dalam air.

Blangko Campuran *Larutan surfaktan*-air (1:50).

Larutan baku Masukkan 30 mg *Litium Karbonat BPFI* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 20 mL air dan 0,5 mL *asam hidroklorida P.* Kocok sampai larut dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20,0 mL larutan ke dalam labu tekukur 1000-mL. Tambahkan 800 mL air dan 20 mL *Larutan surfaktan* yang sesuai dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 mg litium karbonat, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 40 mL air dan 5 mL *asam hidroklorida P*, kocok sampai serbuk terdispersi dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 800 mL air dan 20 mL *Larutan surfaktan* yang sesuai dan encerkan dengan air sampai tanda.

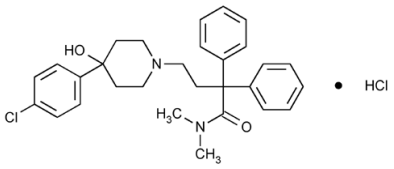
Prosedur Lakukan penetapan menggunakan fotometer nyala, atur hingga transmitans maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 671 nm menggunakan *Larutan baku*. Hitung persentase litium karbonat, Li_2CO_3 dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah emisi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Larutan baku* dalam mg per mL*;* C_U adalah kadar *Larutan uji* dalam mg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari kelembapan, simpan pada suhu ruang terkendali.

LOPERAMIDA HIDROKLORIDA
Loperamide Hydrocloride



4-(p-Klorofenil)-4-hidroksi-N,N-dimetil-α,α-difenil-1-piperidina butiramidamonohidroklorida [34552-83-5]
$C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$ BM 513,50

Loperamida Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai agak kuning; melebur pada suhu lebih kurang 225° disertai peruraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam asam encer; mudah larut dalam metanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam isopropil alkohol.

Baku pembanding *Loperamida Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Loperamida Hidroklorida BPFI*.

B. Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam lebih kurang 50 mL *isopropil alkohol P*, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda, campur. Ukur segera spektrum serapan ultraviolet larutan ini pada panjang gelombang antara 250 nm dan 300 nm. Spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Loperamida Hidroklorida BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Kandungan klorin Antara 13,52% dan 14,20%. Timbang saksama lebih kurang 13 mg zat, lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Pembakaran dengan Labu Oksigen* <501>, menggunakan campuran 10 mL *natrium hidroksida 0,02 N* dan 2 tetes *hidrogen peroksida P 30%* sebagai larutan penyerap. Jika pembakaran telah sempurna dan gas hasil pembakaran telah terserap, cuci tutup, tempat contoh dan dinding bagian dalam labu dengan 50 mL *isopropil alkohol P*. Tambahkan 4 mL *asam nitrat 0,1 N* dan titrasi dengan *raksa(II) nitrat 0,01 N LV* menggunakan indikator *difenilkarbazon LP*.

Tiap mL raksa(II) nitrat 0,01 N
setara dengan 0,3545 mg klorin

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-asam format P* (85:10:5).

Penjerap Silika gel P setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loperamida Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar 10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan biarkan *Fase gerak* menguap di udara. Paparkan lempeng dengan uap iodum. Harga R_f, warna dan intensitas bercak *Larutan uji* sesuai dengan bercak *Larutan baku*, dan tidak terdapat bercak lain.

Penetapan kadar

Asam asetat netral Larutkan 10 mg α-naftolbenzeina P dalam 100 mL *asam asetat glasial P*, dan titrasi dengan *asam perkorat 0,1 N LV* hingga terjadi warna hijau, volume titran dapat diabaikan.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 375 mg zat, larutkan dalam 25 mL *Asam asetat netral* dan tambahkan 10 mL larutan *raksa(II) asetat P* (dibuat dengan melarutkan 1 g *raksa(II) asetat P* dalam 33 mL *Asam asetat netral*). Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga terjadi warna hijau yang sama seperti warna *Asam asetat netral*.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 51,35 mg $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KAPSUL LOPERAMIDA HIDROKLORIDA
Loperamide Hydrochloride Capsules

Kapsul Loperamida Hidroklorida mengandung loperamida hidroklorida, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Loperamida Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-asam formiat P* (85:10:5).

Penampak bercak Gunakan uap iodium.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loperamida Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji Masukkan sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 10 mg loperamida hidroklorida ke dalam vial 37 mL bertutup, tambahkan 10 mL *metanol P*, kocok selama 5 menit dan saring.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>* menggunakan volume penotolan 10 µL *Larutan uji* dan 1 µL *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL *Dapar asetat pH 4,7* yang dibuat dengan mencampur 200 mL *asam asetat 1 N* dengan 600 mL air, atur pH hingga 4,70 ± 0,05 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, dan encerkan dengan air hingga 1000 mL dan campur.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$.HCl yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan lebih kurang 50 µL filtrat alikot, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$.HCl yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Loperamida Hidroklorida BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi*<931>.

Fase gerak Masukkan 500 mL *asetonitril P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Tambahkan 20 tetes *asam fosfat P*, campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loperamida Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam campuran *asetonitril P-asam hidroklorida 0,5 N* (1:1) hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan campuran *asetonitril P-air* (1:1) sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 20 mg loperamida hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan lebih kurang 35 mL *asam hidroklorida 0,5 N*, sonikasi selama 15 menit, tambahkan 35 mL *asetonitril P* dan sonikasi lagi selama 15 menit. Encerkan dengan campuran *asetonitril P-asam hidroklorida 0,5 N* (1:1) sampai tanda, campur dan saring. Pipet 5 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL kedua, encerkan dengan campuran *asetonitril P-air* (1:1) sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatograf dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom, *N*, dari puncak analit tidak kurang dari 1900 lempeng teoritis; faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 3,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg loperamida hidroklorida, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$.HCl, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$2000\ C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Loperamida Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET LOPERAMIDA HIDROKLORIDA
Loperamide Hydrochloride Tablets

Tablet Loperamida Hidroklorida mengandung loperamida hidroklorida, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Loperamida Hidroklorida BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Masukkan lebih kurang 10 mg serbuk tablet yang telah digerus halus ke dalam tabung reaksi, tambahkan 20 mL *isopropanol P* kemudian kocok secara mekanis selama 1 menit. Biarkan sampai terjadi pemisahan. Pipet 9 mL beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Larutan yang diperoleh memenuhi syarat uji *Identifikasi B* seperti yang tertera pada *Loperamida Hidroklorida*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi<1231>*Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*

Alat tipe2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$.HCl yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) alikot yang telah disaring, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$.HCl yang terlarut dengan membandingkan terhadap larutan baku *Loperamida Hidroklorida BPFI* yang telah diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kimerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Masukkan 3 g *trietilamin hidroklorida P* dan 1 mL *asam fosfat P* ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 550 mL air.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (45:55). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loperamida Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. Encerkan larutan ini secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 5 mL larutan *asam fosfat P* 5 % dan 25 mL *metanol P*, kemudian encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 16 mg loperamida hidroklorida dan masukkan ke dalam labu tentukur 2000-mL. Tambahkan 40 mL larutan *asam fosfat P* 5 % dan 200 mL *metanol P*, kemudian encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 4 mm x 8 cm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur rrespons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

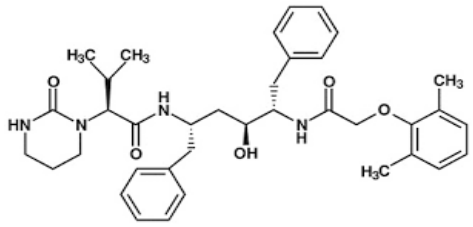
Hitung jumlah dalam mg loperamida hidroklorida, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$.HCl, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2000\ C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Loperamida Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

LOPINAVIR
Lopinavir



(αS)-Tetrahidro-N-[(αS)-α-[(2S,3S)-2-hidroksi-4-fenil-3-[2-(2,6-sililoksi)asetamido]butil]fenetil]-α-isopropil-2-okso-1(2H)-pirimidinasetamida [192725-17-0]

$C_{37}H_{48}N_4O_5$ BM 628,80

Lopinavir mengandung, $C_{37}H_{48}N_4O_5$, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam metanol dan dalam etanol; larut dalam isopropanol.

Baku pembanding *Lopinavir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Campuran kesesuaian sistem Lopinavir BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* atau *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lopinavir BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,4%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik

UJI 1 *[Catatan Untuk cemaran yang tereluasi awal.] Dapar*, *Pengencer* dan *Larutan A* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan B Campuran *asetonitril P* - *Dapar* (3 : 1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran kesesuaian sistem Lopinavir BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lopinavir BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,005 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
60	100	0
61	0	100
81	0	100
82	100	0
100	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak lopinavir N-formilfenoksiasetamida dan lopinavir N-asetilfenoksiasetamida tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor kapasitas tidak kurang dari 15; efisiensi kolom tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis; faktor ikutan antara 0,8 – 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Pengencer*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 100 menit, ukur semua respons puncak. *[Catatan Kumpulan data hanya pada 60 menit pertama. Langkah berikutnya adalah untuk membilas dan merekondisikan kolom.]* Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak lopinavir dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Lopinavir BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar lopinavir dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel 1*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel1*.

Tabel 1

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Lopinavir bebas amina	0,03	0,61	0,1
Lopinavir N-formilaminoalkohol	0,07	0,80	0,2
Lopinavir divalinat	0,10	0,65	0,1
Sulfolopinavir	0,13	0,76	0,1
Lopinavir fenoksiasetamida	0,25	0,96	0,1
Lopinavir N– formilfenoksiasetamida	0,59	1,3	0,1
Lopinavir N– asetilfenoksiasetamida	0,62	1,2	0,1
Lopinavir oksazin	0,90	1,1	0,1
Lopinavir	1,00	-	-
Isolopinavir	1,10	0,99	0,2
Isomer lopinavir 2,4 fenoksi	1,13	0,97	0,1
Diastereomer Lopinavir D-valin	1,25	1,1	0,1
Z – Diasiletenadiamin	1,28	1,4	0,1
Diastereomer lopinavir (2R,4R)	1,32	1,0	0,1
Epimer Lopinavir (4R)	1,38	0,97	0,1
Cemaran lain	-	1,0	0,1

UJI 2 *[Catatan Untuk cemaran yang tereluasi akhir] Dapar*, *Pengencer*, dan *Larutan A* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan B Campuran *asetonitril P* - *Dapar* (3:1).

Fase gerak Campuran *Larutan A* - *Larutan B* (3:7).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran kesesuaian sistem Lopinavir*

BPFI, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lopinavir BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,005 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi selama 50 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor kapasitas tidak kurang dari 1,5; efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan antara 0,8 – 1,5; dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 3,0% *[Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel 2.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Pengencer*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak lopinavir dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Lopinavir BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar lopinavir dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel 2*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel2*.

Tabel 2

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Lopinavir	1,00	-	-
Lopinavir O-asil	1,49	0,77	0,1
Epimer Lopinavir (2R)	1,91	1,1	0,1
Lopinavir diamida	4,39	1,4	0,1
Lopinavir N – asil	6,01	1,3	0,1
Lopinavir O- fenoksiaktil	7,14	1,1	0,1
Lopinavir aminoalkohol urea	8,46	1,3	0,1
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran dari Uji 1 dan Uji 2	-	1,0	0,7*

*Tidak termasuk epimer lopinavir (4R) dan cemaran lain pada Tabel1.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dan *kalium fosfat dibasa P* dalam air dengan kadar masing-masing lebih kurang 2,7 mg per mL dan 0,9 mg per mL, atur pH hingga lebih kurang 6,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Pengencer Campuran *asetonitril P* – air (1 : 1).

Larutan A Campuran *asetonitril P* – *Dapar* (9:11).

Fase gerak Gunakan *Larutan A*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lopinavir BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi selama 60 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor kapasitas tidak kurang dari 15; efisiensi kolom tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis; faktor ikutan antara 0,8 – 1,5 dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lopinavir, $C_{37}H_{48}N_4O_5$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Lopinavir BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar lopinavir dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

TABLET LOPINAVIR DAN RITONAVIR
Lopinavir and Ritonavir Tablets

Lopinavir dan Ritonavir Tablet mengandung lopinavir, $C_{37}H_{48}N_4O_5$, dan ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, masing-masing tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lopinavir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Ritonavir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis Gabungan Ritonavir BPFI*.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL larutan *60 mM polioksietilen 10 lauril eter* 37,56 g per L.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu : 90 menit

Lakukan penetapan jumlah lopinavir, $C_{37}H_{48}N_4O_5$, dan ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 4,1 g per L .

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P – Larutan A* (55:45), atur pH hingga 4,0 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lopinavir BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2,6 mg per mL. Timbang saksama sejumlah *Ritonavir BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,3 mg per mL. Pipet sejumlah larutan *Lopinavir BPFI* dan *Ritonavir BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar larutan berturut-turut lebih kurang 0,104 mg per mL dan 0,026 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai. Jika perlu, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lopinavir dan ritonavir lebih kurang sama dengan *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak lopinavir dan ritonavir tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan puncak lopinavir dan ritonavir antara 0,9 – 1,5; simpangan baku relatif puncak lopinavir dan ritonavir pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak lopinavir dan ritonavir. Hitung persentase lopinavir, $C_{37}H_{48}N_4O_5$, dan ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak lopinavir atau ritonavir pada *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Lopinavir BPFI* atau *Ritonavir BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar lopinavir atau ritonavir yang tertera pada etiket dalam mg per tablet; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji* dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) masing-masing lopinavir, $C_{37}H_{48}N_4O_5$, dan ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar 1 Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar lebih kurang 4,1 g per L.

Dapar 2 Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar lebih kurang 2,1 g per L.

Larutan A Campuran *asetonitril P - Dapar 1* (1:1).

Larutan B Campuran *asetonitril P −1-butanol P – Dapar 1* (15 : 5 : 80).

Larutan C Campuran *asetonitril P− 1-butanol P – Dapar 1* – air (65 : 15 : 10 : 10).

Larutan D Campuran *asetonitril P – 1-butanol P* (13 : 3).

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dan *kalium fosfat dibasa P* dengan kadar berturut-turut lebih kurang 3,8 g per L dan 0,25 g per L.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P – tetrahidrofuran P – 1-butanol P – Dapar* (18 : 8 : 5 : 69). Atur pH hingga 6,3 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat 1 M* atau *kalium hidroksida 1 M* saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ritonavir BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 2,5 µg per mL.

Larutan identifikasi degradan ritonavir Ke dalam dua labu tentukur-50 mL, masukkan masing-masing sejumlah volume sama 5,0 mL *Ritonavir BPFI* 1 mg per mL *Larutan A*. Ke dalam salah satu labu, tambahkan lebih kurang 1 g *asam sitrat P*, kocok sampai larut. Panaskan kedua labu pada suhu 80° selama lebih kurang 24 jam. Dinginkan labu, tambahkan 13 mL *natrium hidroksida 1 N* ke dalam labu tentukur yang mengandung asam sitrat. Encerkan kedua labu dengan *Larutan B* sampai tanda. Campur sejumlah volume sama larutan dari kedua labu. Larutan ini mengandung ritonavir dan produk degradasi ritonavir (N-kleasilvalin ritonavir, hidantoin aminoalkohol, O-asil isomer dan turunan oksazolidinon).

Larutan identifikasi senyawa sejenis ritonavir Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis gabungan Ritonavir BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Larutan C* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Encerkan sejumlah volume larutan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 1000 mg lopinavir dan 250 mg ritonavir ke dalam labu tentukur-250 mL. Tambahkan 25 mL *Dapar 2*, jika perlu agitasi untuk melarutkan selaput tablet. Tambahkan 100 mL *Larutan D*, kocok secara mekanik sampai tablet larut. Encerkan dengan *Larutan C* sampai tanda. Sentrifus sejumlah larutan, encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lopinavir dan ritonavir berturut-turut lebih kurang 2 mg per mL dan 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240nmdan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L26* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 60°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan identifikasi degradan ritonavir*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak O-asil isomer dan turunan oksazolidinon tidak kurang dari 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan identifikasi senyawa sejenis ritonavir*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak hidroksiritonavir dan hidantoin aminoalkohol tidak kurang dari 0,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas tidak kurang dari 10,8; faktor ikutan antara 0,8 – 1,2; efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng terotitis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing produk degradasi ritonavir dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing degradan ritonavir dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak ritonavir dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ritonavir BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ritonavir dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. *[Catatan Abaikan semua puncak yang tereluasi sebelum waktu retensi puncak N-deasilvalin ritonavir dari Larutan identifikasi degradan ritonavir.]* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* berikut:

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
N-deasilvalin ritonavir	0,11	0,81	0,2
Asetamidoalkohol	0,15	-	-*
2,5-tiazolilmetildikarbamat	0,24	-	-*
Hidroksiritonavir	0,36	0,86	0,3
Hidantoin amino alkohol	0,39	0,73	2,6
Ritonavir hidroperoksida	0,44	0,88	0,2
Derivat Hidantoin-oksazolidinon	0,50	-	-*
Analog etil	0,64	-	-*
O-asil isomer	0,74	1,1	0,2
BOC- aminoalkohol	0,81	-	-*
Isobutoksikarbonil aminoalkohol	0,81	-	-*
Derivat oksazolidinon	0,87	0,53	0,3
Ureidovalin isobutil ester	0,94	-	-*
Ritonavir	1,0	-	-*
4-Hidroksi isomer	1,05	-	-*
3R-Epimer	1,11	-	-*
Derivat aminoalkohol urea	1,14	-	-*
3R,5R-Epimer	1,23	-	-*
5R-Epimer	1,32	-	-*
Diasil valin urea	1,70	-	-*
Cemaran lain	-	1,0	0,2**
Total cemaran	-	-	3,5**

**Hanya untuk informasi*
***Abaikan semua puncak yang kurang dari 0,05%*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar 1 Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar lebih kurang 4,1 g per L.

Dapar 2 Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar lebih kurang 2,1 g per L.

Larutan A Campuran *asetonitril P* - *Dapar 1* (1:1).

Larutan B Campuran *asetonitril P– 1-butanol P* (13:3).

Larutan C Campuran *asetonitril P– 1-butanol P – Dapar 1* – air (65:15:10:10).

Fase gerak Campuran *asetonitril P – metanol P – tetrahidrofuran P –Dapar 1* (175:100:100:625). saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ritonavir BPFI* dan *Lopinavir BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar ritonavir dan lopinavir berturut-turut lebih kurang 6,25 µg per mL dan 25 µg per mL.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 1000 mg lopinavir dan 250 mg ritonavir ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 25 mL *Dapar 2*, jika perlu agitasi untuk melarutkan selaput tablet. Tambahkan 100 mL *Larutan B*, kocok secara mekanik sampai tablet larut. Encerkan dengan *Larutan C* sampai tanda. Sentrifus sejumlah larutan, kemudian encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 6,25 µg per mL ritonavir dan 25 µg per mL lopinavir.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas puncak ritonavir antara 15 – 24; faktor ikutan puncak ritonavir antara 0,8 – 1,2; efisiensi kolom untuk puncak ritonavir tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; simpangan baku relatif puncak ritonavir dan lopinavir pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Urutan eluasi ritonavir kemudian lopinavir.]*

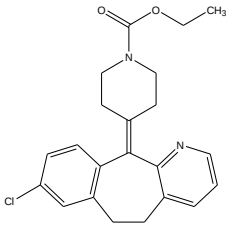
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak ritonavir dan lopinavir. Hitung persentase lopinavir, $C_{37}H_{48}N_4O_5$, atau ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak lopinavir atau ritonavir pada *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Lopinavir BPFI* atau *Ritonavir BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar lopinavir atau ritonavir dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya

LORATADIN
Loratadine



Etil 4-(8-kloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6] siklo hepta [1,2-b]piridin-11-ilidena)-1-piperidin karboksilat [79794-75-5]
$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ BM 382,88

Loratadin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, kloroform dan toluen.

Baku pembanding *Loratadin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin; *Senyawa Sejenis A Loratadin BPFI. Senyawa Sejenis B Loratadin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Loratadin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran Organik

Prosedur 1

[Catatan Berdasarkan proses sintesa dapat digunakan Prosedur 1 atau Prosedur 2. Prosedur 2 direkomendasikan jika **(***4,8-dikloro-5,6, -dihidro-11H-benzo[5,6]siklohepta[1,2-b]piridin-11-on) adalah senyawa sejenis yang potensial]*

Fase gerak dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,8 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,4 mg per mL

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7*, dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada suhu 25°-35°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*; rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak loratadin

dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar loratadin dalam mg per mL *Larutan uji;* dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Fluoroloratadin	0,79	0,25	0,2
Loratadin	1,0	-	-
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,3

Prosedur 2

Larutan A Timbang 0,96 g garam natrium *asam pentansulfonat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dengan 900 mL air. Atur *pH* hingga 3,00 ± 0,05 menggunakan *asam fosfat P* (1 dalam 10), encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI, Senyawa sejenis A Loratadin BPFI dan Senyawa sejenis B Loratadin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing 0,1 mg per mL.

Larutan baku Pipet 1 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 2 mL *Larutan A,* encerkan dengan metanol sampai tanda. Larutan mengandung *Loratadin BPFI, Senyawa sejenis A Loratadin BPFI* dan *Senyawa sejenis B Loratadin BPFI* masing-masing dengan kadar 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dengan 2 mL *metanol P*. Tambahkan 2,0 mL *Larutan A,* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Larutan ini mengandung 10 mg per mL loratadin.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	75	25
20	50	50
30	40	60
35	30	70
45	30	70
50	75	25

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A loratadin dan senyawa sejenis B loratadin tidak kurang dari 1,5; simpangan baku relatif untuk puncak loratadin tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah masing-masing respons puncak cemaran *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak loratadin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar loratadin dalam mg per mL *Larutan uji;* dan *F* adalah faktor respons relatif pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A Loratadin	0,50	1,00	0,1
Senyawa sejenis B Loratadin	0,53	0,89	0,1
Senyawa sejenis C Loratadin	0,70	0,60	0,1
Hidroksi deasil analog	0,75	0,46	0,1
Loratadin	1,00	-	-
Diklorobenzo-siklohetapiri-dinon	1,23	0,92	0,1
Hidroksilora-tadin	1,60	0,42	0,1
4-Kloroloratadin	1,83	1,08	0,1
Cemaran yang tidak diketahui	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,3

Penetapan Kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar A Larutan *kalium fosfat dibasa 0,01 M* yang dibuat sebagai berikut: masukkan lebih kurang 1,74 g *kalium fosfat dibasa anhidrat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL dan encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar B Larutan *kalium fosfat dibasa 0,6 M* yang dibuat sebagai berikut: masukkan lebih kurang 105 g *kalium fosfat dibasa anhidrat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL dan encerkan dengan air sampai tanda.

Asam hidroklorida 0,05 N Masukkan 500 mL air ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 83 mL *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar A* (60:60:70), atur pH hingga 7,2 dengan penambahan larutan *asam fosfat P* 10%, saring dan

awaudarakan. Lakukan penyesuian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Masukkan 400 mL *asam hidroklorida 0,05 N* dan *Dapar B* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan campuran *asetonitril P- metanol P* (1:1) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dengan *Pengencer*, bila perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom antara 25°-35°, laju alir lebih kurang 1 mL per menit, Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar loratadin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu antara 2° dan 30°.

Penandaan Cantumkan uji *Cemaran organik* yang digunakan, jika tidak menggunakan *Prosedur 1*.

LARUTAN ORAL LORATADIN
Loratadine Oral Solution

Larutan Oral Loratadin mengandung loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Loratadin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan seperti tertera pada *Uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *etil eter P-dietilamina P* (40:1) dalam bejana yang dinding bagian dalamnya dilapisi kertas saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI* larutkan dan encerkan dengan *diklorometan P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan oral setara dengan lebih kurang 10 mg loratadin, ke dalam tabung sentrifuga. Tambahkan 10 mL *natrium hidroksida 0,2 N* dan 2,0 mL *diklorometan P*. sentrifus selama 10 menit dan buang lapisan air: harga R_f dan intensitas bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji*, sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Batas mikroba <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 10^2 koloni per mL; uji terhadap *Salmonella sp* dan *Escherichia coli* memberikan hasil negatif; angka lempeng kapang dan khamir tidak lebih dari $5x10^1$ koloni per mL.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH < 1071> Antara 2,2 dan 3,1.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium dodesilsulfat P* dalam campuran air-*asetonitril P* (1:1) dengan kadar lebih kurang 4,3 g per liter. Atur pH hingga 2,6 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *Fase gerak*-air (2:1).

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem 2 Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem 1* ke dalam wadah yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *Loratadin BPFI* lebih kurang 0,2 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem 3 Pipet sejumlah volume larutan oral yang setara dengan 20 mg loratadin ke dalam taSesuaibung gelas bertutup ulir. Tambahkan 1 mL larutan *hidrogen peroksida P* 3%, campur. Tutup dan panaskan pada suhu 65° selama 18-24 jam. Biarkan dingin hingga suhu ruang, kemudian encerkan dengan *Pengencer* hingga 25 mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan oral loratadin, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel

5 µm. Pertahankan suhu kolom antara 30° dan 40°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 3*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Resolusi , *R*, antara loratadin dan 2-hidroksimetil-loratadin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak loratadin seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak kurang dari 0,7 dan tidak lebih dari 1,1. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam kromatogram dan respons puncak loratadin seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* r_T adalah total semua respon puncak selain puncak eksipien. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
4-hidroksimetil loratadin	0,70	0,3
2-hidroksimetil loratadin	0,84	0,3
Loratadin	1,0	-
Cemaran individual lainnya	-	0,2
Total cemaran	-	0,5

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama sejumlah *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hinga kadar lebih kurang 6,8 g per liter. Atur pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam f osfat P*.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (3:7).

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (3:7). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *butil paraben P*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku internal*, 5 mL *Larutan baku persediaan* dan 12 mL air ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan oral setara dengan 5 mg loratadin ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm, berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 10 µm. Pertahankan suhu kolom antara 20° dan 30°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif butil paraben adalah lebih kurang 0,78 dan loratadin adalah 1,0; resolusi, *R*, antara loratadin dan butil paraben tidak kurang dari 1,9; faktor ikutan puncak loratadin dan butil paraben tidak lebih dari 1,6; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* kedalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, dalam larutan oral dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak loratadin terhadap *puncak Larutan baku* internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar loratadin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 2° dan 25°.

TABLET LORATADIN
LoratadineTablets

Tablet Loratadin mengandung loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Loratadin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan uji identifikasi seperti tertera pada *Uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Pengencer Campuran *kloroform P-metanol P* (1:1)

Fase gerak Campuran *etil eter P-dietilamina P* (40:1) dalam bejana yang dinding bagian dalamnya dilapisi kertas saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 20 mg loratadin, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5,0 mL *Pengencer*, sentrifus selama 30 menit, hingga diperoleh kadar 4 mg per mL.

Volume penotolan 5 µL

Harga R_f dan intensitas bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji*, sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi < 1231 >

Media: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan baku Larutan *Loratadin BPFI* dalam *Media disolusi* dengan kadar yang diketahui.

Larutan uji Saring sejumlah alikot. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dengan serapan *Larutan baku Loratadin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang yang sama lebih kurang 280 nm. Hitung persentase loratadin yang terlarut dengan rumus :

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S \times D \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku. C_s* adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; D* adalah faktor dilusi dari *Larutan uji; V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL; *L* adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg per tablet.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar A, Dapar B, Fase gerak, Asam hidroklorida 0,05 N, Pengencer dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,8 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatogtrafi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak loratadin dari *Larutan baku;* C_s adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar loratadin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Fluoroloratadin	0,79	-
Loratadin	1,0	-
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	0,1

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> .

Dapar A Larutan kalium fosfat dibasa 0,01 M, dibuat dengan melarutkan kalium fosfat dibasa dengan air hingga kadar 1,74 gram per liter.

Dapar B Larutan kalium fosfat dibasa 0,6 M, dibuat dengan melarutkan kalium fosfat dibasa dengan air hingga kadar 105 gram per liter.

Larutan asam hidroklorida 0,05 N Masukkan 500 mL air ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 83 mL *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar A* (60:60:70). Atur pH hingga 7,2 dengan penambahan *asam fosfat* 10%, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Pipet 400 mL *asam hidroklorida 0,05 N* dan 80 mL *Dapar B* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan campuran *asetonitril P-metanol P* (1:1) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 100 mL *asam hidroklorida 0,05 N*, kocok selama 40 menit atau

sampai tablet hancur sempurna. Tambahkan 75 mL campuran *asetonitril P-metanol P* (1:1) dan 20 mL *Dapar B,* campur selama 5 menit. Encerkan dengan campuran *asetonitril P-metanol P* (1:1) sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom antara 25° dan 35°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 1,7; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%; faktor kapasitas tidak kurang dari 3,5.

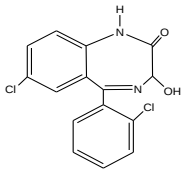
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar loratadin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, dan simpan pada suhu antara 2° dan 30°. Jika dikemas dalam blister terlindung dari kelembapan yang berlebih.

LORAZEPAM
Lorazepam



(±)-7-*Kloro-5-(o-klorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroksi-2H-1,4-benzodiazepin-2-on* [846-49-1]
$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$ BM 321,16

Lorazepam mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Lorazepam BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A lorazepam BPFI, Senyawa sejenis B lorazepam BPFI, Senyawa Sejenis C Lorazepam BPFI, Senyawa Sejenis D Lorazepam BPFI, Senyawa Sejenis E Lorazepam BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lorazepam BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Pengencer* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lorazepam BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 32 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Lorazepam BPFI* dalam *Pengencer* dengan kadar 3,2 mg per mL dan Larutan *Senyawa sejenis A Lorazepam BPFI*, *Senyawa sejenis B Lorazepam BPFI, Senyawa sejenis C Lorazepam BPFI, Senyawa sejenis D Lorazepam BPFI, Senyawa sejenis E Lorazepam BPFI* dalam *Pengencer* dengan kadar masing-masing 32 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 3,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Atur suhu kolom dan "*sample chamber"* berturut-turut pada 5° dan 4°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A lorazepam dan senyawa sejenis E lorazepam tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan*

uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran menggunakan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak lorazepam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Lorazepam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar lorazepam dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*; F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran pada *Tabel.*

Komponen	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Lorazepam	1,0	1,0	-
Senyawa sejenis D Lorazepam	1,4	1,0	0,15
Senyawa sejenis A Lorazepam	1,7	1,0	0,10
Senyawa sejenis E Lorazepam	1,9	1,3	0,15
Senyawa sejenis C Lorazepam	2,1	1,0	0,30
Senyawa sejenis B Lorazepam	5,5	1,0	0,01
Cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,75

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*asam asetat glasial P*-*asetonitril P* (50:1,2:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P*-air (75:25).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lorazepam BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Atur suhu kolom dan *'sample chamber*" berturut-turut pada 5° dan 4°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram sekurang-kurangnya 50 menit dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Lorazepam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar lorazepam dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET LORAZEPAM
Lorazepam Tablets

Tablet Lorazepam mengandung lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lorazepam BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Lorazepam BPFI. Senyawa sejenis B Lorazepam BPFI, Senyawa Sejenis C Lorazepam BPFI, Senyawa Sejenis D Lorazepam BPFI, Senyawa Sejenis E Lorazepam BPFI.*

Identifikasi

A. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 15 mg lorazepam, tambahkan 40 mL *aseton P*, aduk selama 5 menit. Saring melalui kertas saring dengan porositas sangat halus yang sebelumnya telah dicuci dengan *aseton P*. Uapkan filtrat di atas tangas uap dengan aliran udara hingga kering. Larutkan residu dalam 1 mL *aseton P*, tambahkan 20 mL *2,2,4-trimetilpentan*. Panaskan larutan di atas lempeng pemanas perlahan-lahan hingga mendidih dan uapkan hingga volume lebih kurang 10 mL. Angkat larutan dari lempeng pemanas, uapkan dengan aliran udara hingga kering. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 60° selama 1 jam: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lorazepam BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan puncak utama *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit dan 60 menit.

Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali penggunaan volume injeksi 50 µL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lorazepam BPFI*, tambahkan *etanol P* untuk melarutkan lorazepam tidak lebih dari 10% dari jumlah volume *Larutan baku*. Tambahkan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan alikot, saring menggunakan penyaring yang sesuai.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 60% (Q) dan dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah *Pengencer* setara dengan 50% isi labu, sonikasi selama 10 menit dan kocok secara mekanik selama 20 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, sentrifus sebagian dari larutan selama 10 menit pada 2000 rpm. Kadar larutan lebih kurang 0,1 mg per mL lorazepam.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Lorazepam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar lorazepam dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutan *natrium asetat trihidrat P* dalam air dengan kadar 67,7 g per liter. Atur pH hingga 5,0 ± 0,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam asetat glasial P*-air(50:1,2:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P-Dapar* (75:25).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lorazepam BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,6 µg per mL.

Larutan identifikasi puncak Larutan yang mengandung 0,16 mg per mL *Lorazepam BPFI;* masing-masing 1,6 µg per mL *Senyawa Sejenis A Lorazepam BPFI; Senyawa Sejenis B Lorazepam BPFI; Senyawa sejenis C lorazepam BPFI; Senyawa Sejenis D Lorazepam BPFI;* dan *Senyawa Sejenis E Lorazepam BPFI* dalam *Pengencer*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 21,3 mg lorazepam ke dalam labu tentukur 25-mL. Tambahkan 20 mL *Pengencer*, kocok selama 15 menit, jangan diencerkan sampai tanda. Sentrifus pada 2000 rpm selama 15 menit, saring beningan melalui membran polietersulfon dengan porositas 0,45 µm. Encerkan filtrat dengan *Pengencer*. Kadar larutan lebih kurang 0,16 mg per mL lorazepam.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 5°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Alat dilengkapi dengan pendingin wadah sampel, atur suhu pada 4°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan identifikasi puncak*, eluasi selama sekurang-kurangnya 50 menit, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *Senyawa sejenis A lorazepam* dan *Senyawa sejenis E lorazepam* tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif tidak lebih dari 5%. Waktu retensi relatif tertera pada *Tabel*.

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Lorazepam	1,0	1,0	-
Senyawa sejenis D lorazepam	1,4	1,0	0,5
Senyawa sejenis A lorazepam	1,7	-	-
Senyawa sejenis E lorazepam	1,9	1,3	0,5
Senyawa sejenis C lorazepam	2,1	1,0	3,0
Senyawa sejenis B lorazepam	5,5	1,0	0,1
Cemaran lain yang tidak spesifik	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	4,0

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak lorazepam pada *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Lorazepam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar lorazepam dalam mg per mL *Larutan uji*; *F* adalah faktor respon relatif masing-masing cemaran pada *Tabel.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam asetat glasial P*-air (40:0,4:60), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P - air* (85:15).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lorazepam BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 20 tablet ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *Pengencer*, sonikasi selama 10 menit dan kocok secara mekanik selama 20 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, kocok dan sentrifus sebagian volume larutan pada 2000 rpm selama 10 menit. Encerkan beningan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg lorazepam per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

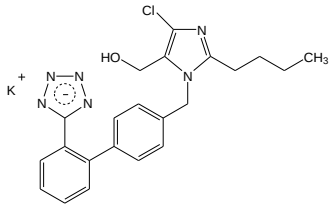
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lorazepam, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Lorazepam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar lorazepam dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

LOSARTAN KALIUM
Losartan Potassium



2-Butil-4-kloro-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)benzil] imidazol-5-metanol, garam monokalium [124750-99-8]
$C_{22}H_{22}ClKN_6O$ BM 461,00

Losartan Kalium mengandung $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% dihitung terhadap zat anhidrat, bebas pelarut.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam isopropil alkohol; sukar larut dalam asetonitril.

Baku pembanding *Losartan Kalium BPFI*. tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Losartan Kalium BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *metanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Losartan Kalium BPFI.*

C. Menunjukkan reaksi *Kalium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Sikloheksana dan isopropil alkohol Sikloheksana tidak lebih dari 0,1%; dan isopropil alkohol tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah volume sikloheksana dan isopropil alkohol, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL yang berisi 5 mL *dimetilformamida P*, larutkan dengan

menggunakan vorteks dan encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 0,53 mm x 30 m berisi bahan pengisi *G27* dengan tebal lapisan 1,5 µm. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 6 mL per menit. Kromatograf diatur sebagai berikut: pertahankan suhu kolom pada 50° selama 5 menit kemudian tingkatkan dengan kecepatan 30° per menit hingga 200° dan pertahankan selama 5 menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 220°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sikloheksana dan puncak isopropil alkohol tidak kurang dari 4,0; waktu retensi isopropil alkohol dan sikloheksana berturut-turut lebih kurang 2 menit dan 4 menit; dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 8,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf gas, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sikloheksana dan isopropil alkohol dengan rumus:

$$100\left(\frac{C}{l}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar sikloheksana atau isopropil alkohol dalam mg per mL *Larutan baku*; *l* adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sikloheksana atau isopropil alkohol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Asam fosfat 0,1%.

Larutan B Asetonitril P

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFI* dan trifenilmetanol, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,3 mg per mL dan 2 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	75	25	Kesetimbangan
0-25	75→10	25→90	Gradien linier
25-35	10	90	Isokratik
35-45	10→75	90→25	Gradien linier
45-50	75	25	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif losartan dan trifenilmetanol berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,9; faktor ikutan puncak losartan tidak lebih dari 1,6. *[Catatan Waktu retensi trifenilmetanol lebih kurang 20 menit.]*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A dan *Larutan B* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A*-*Larutan B* (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P*, hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5600 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*

ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg losartan kalium, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali.

TABLET LOSARTAN KALIUM
Losartan Potassium Tablet

Tablet Losartan Kalium mengandung losartan kalium, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Losartan Kalium BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

UJI 1 [Catatan Lakukan penetapan losartan terlarut menggunakan salah satu prosedur berikut.]

Media disolusi: 900 mL air, awaudarakan.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFI*, larutkan, dan encerkan secara kuantitatif jika perlu bertahap dalam *Media disolusi* hingga kadar *L*/1000 mg per mL, *L* adalah kadar dalam mg seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur 1 Lakukan penetapan jumlah, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 256 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Gunakan ukuran sel yang sesuai seperti tertera pada *Tabel*, atau buat pengenceran yang sesuai menggunakan *Media disolusi*

Kekuatan Tablet (mg/tablet)	Ukuran Sel (cm)
25	1,0
50	0,5
100	0,2

Hitung persentase, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar dalam mg per tablet yang tertera pada etiket dan *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Prosedur 2 Lakukan penetapan secara *Kromatografi kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutan 0,1% *asam fosfat P* dalam air.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Larutan A* (40:60), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 1,5 kali waktu retensi losartan dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar dalam mg per tablet yang tertera pada etiket dan *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Media disolusi: 900 mL air, awaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Dapar Buat larutan *kalium monofosfat anhidrat P* dengan kadar 1,4 g per L, atur pH hingga 3,3 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asetonitril P-Dapar* (20:20:60), saring dan awaudarakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi*, jika perlu secara bertahap hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,028 mg per mL.

Larutan uji

Tablet losartan kalium 25 mg Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Tablet losartan kalium 50 dan 100 mg Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Encerkan filtrat dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar 0,028 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar dalam mg per tablet yang tertera pada etiket dan *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q), $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 3

Media disolusi: 900 mL air, awaudarakan.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit untuk tablet losartan kalium 25 mg dan 50 mg, 45 menit untuk tablet losartan kalium 100 mg.

Dapar Buat larutan *asam fosfat 0,025 M*, atur pH hingga 2,15 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (400:600) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* lebih kurang 10% dari volume labu, tambahkan *Media disolusi* hingga lebih kurang 50% volume labu. Sonikasi tidak kurang dari 15 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Kadar larutan 0,27 mg per mL.

Larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* hingga kadar seperti tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Tablet Losartan Kalium (mg)	Kadar (mg per mL)
25	0,027
50	0,054
100	0,108

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring membran polietilen dengan porositas 10 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Atur suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*; rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah losartan kalium dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; dan *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket untuk tablet 25 mg dan 50 mg; dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket untuk tablet 100 mg.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 1,36 mg per mL, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Timbang 17,42 g *kalium fosfat dibasa P*, larutkan dalam 900 mL air. Atur pH hingga 8,0 dengan

penambahan *asam fosfat P*. Encerkan dengan air hingga 1000 mL. Pengenceran lebih lanjut 1 dalam 10.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 65 mL *Pengencer*, kocok secara mekanik selama 30 menit. Tambahkan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Encerkan sejumlah volume *Larutan uji persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. Saring dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,4 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase losartan kalium, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar losartan kalium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran Organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Larutan B*, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan uji*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2,5 µg per mL.

Larutan sensitivitas Encerkan sejumlah volume *Larutan baku* dengan *Larutan A* (1 dalam 10).

Sistem kromatografi. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 untuk puncak *Losartan, 1H-dimer*, dan *2H-dimer*; resolusi, *R*, antara *1H-dimer* dan 2*H-dimer* tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* puncak losartan pada penyuntikan pertama tidak lebih kecil dari 10, apabila tidak memenuhi, perbandingan "*signal to noise"* harus lebih besar dari 3 dan simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan lebih kecil dari 25%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Identifikasi puncak menggunakan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel 2*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak losartan dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar losartan kalium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2* sebagai berikut:

Tabel 2

Senyawa	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Losartan	1,0	-
1*H*-Dimer	2,4	0,5
2*H*-Dimer	2,9	0,5
Total cemaran	-	1,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 1,25 mg per mL dan *natrium fosfat dibasa P* 1,5 mg per mL, pH larutan ini mendekati 7,0. Saring melalui penyaring membran PTFE atau yang setara dengan porositas 0,45 µm dan awaudarakan.

Larutan A Campuran *Dapar - asetonitril P* (85:15). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Losartan Kalium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5 mL air dan 5 mL *asam hidroklorida 0,1 N*. Masukkan

labu tentukur ke dalam oven 105° selama 1-2 jam, dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 5,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N* dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam hidroklorida 0,1 N* atau *natrium hidroksida 0,1 N*. *[Catatan Larutan mengandung 1H-dimer dan 2H-dimer sehingga larutan mungkin keruh.]*

Larutan kesesuaian sistem Tambahkan 3 mL *asetonitril P* ke dalam 7 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan* untuk menjernihkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Losartan Kalium BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL dan saring melalui penyaring membran PTFE atau yang setara dengan porositas 0,45 µm.

Larutan uji persediaan Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan *Larutan A* hingga 50% volume labu. Sonikasi selama 15 menit dengan sesekali dikocok. Sonikasi kembali selama 10 menit. Encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Larutan uji Encerkan sejumlah volume *Larutan uji persediaan* secara kuantitatif, dan jika perlu bertahap dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL. Saring melalui penyaring membran PTFE atau yang setara dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 250 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	80	20
10	40	60
11	80	20
15	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan Kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *1H*-dimer dan 2*H*-dimer lebih besar dari 2,0 dan faktor ikutan puncak masing-masing dari losartan, *1H*-dimer dan *2H*-dimer lebih kecil dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan dari puncak losartan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase losartan kalium, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, dalam tablet dengan rumus:

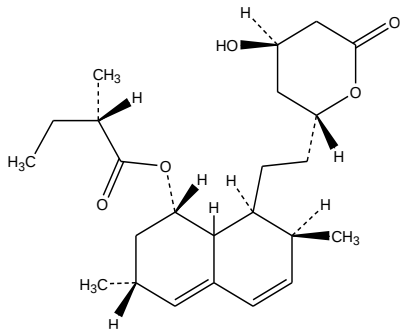
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Losartan Kalium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar losartan kalium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

LOVASTATIN
Lovastatin



(S)-2-Asam metilbutirat,8-ester dengan (4R, 6R)-6-[2-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-1,2,6,7,8-8a-heksahidro-8-hidroksi-2,6-dimetil-1-naftil]etil]tetrahidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on [75330-75-5]

$C_{24}H_{36}O_5$ BM 404,54

Lovastatin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{24}H_{36}O_5$ dihitung terhadap zat kering.

Baku pembanding *Lovastatin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku dengan aliran nitrogen. *Senyawa Sejenis A Lovastatin BPFI,* asam butanoat, 2-metil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-oktahidro-3,7-dimetil-8[2-(tetra-hidroksi-6-okso-2H-piran-2-il)etil]-1-naftalenil ester,[1S - [1α (R*), 3α, 7β, 8β, (2S*, 4S*)-8αβ]], $C_{24}H_{38}O_5$ BM 406,56; tidak boleh dikeringkan. Zat higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih, praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform; larut dalam aseton, dalam asetonitril dan dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam heksana; tidak larut dalam air.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lovastatin BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *asetonitril P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Lovastatin BPFI.*

Rotasi jenis <1081> Antara +324° dan +338°.
Gunakan larutan 5 mg per mL dalam *asetonitril P.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik A Lovastatin Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam fosfat 0,01 M* (13:7), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Lovastatin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Lovastatin BPFI* dalam *asetonitril P* dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar masing-masing 2,0 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah tertentu *Lovastatin BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap, hingga kadar lebih kurang 2,0 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dalam *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200-nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°, laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan Kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk lovastatin dan senyawa sejenis A lovastatin berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,3; dan resolusi, *R*, antara lovastatin dan senyawa sejenis A lovastatin tidak kurang dari 6,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A lovastatin dalam lovastatin, dengan rumus :

$$2{,}5F\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons senyawa sejenis A lovastatin yang sama dengan 1,6; *C* adalah kadar *Lovastatin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot lovastatin dalam mg, dalam *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak senyawa sejenis A lovastatin pada *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak lovastatin pada *Larutan baku.*

Kemurnian kromatografi Tiap cemaran tidak lebih dari 0,2%; dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%.

Larutan A Buat larutan *asam fosfat 0,001 M*, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 M*.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah tertentu *Lovastatin BPFI* dan "*compactin"*, larutkan dalam *asetonitril P* dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *asetonitril P* hingga kadar masing-masing 2,0 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah tertentu *Lovastatin BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *asetonitril P* hingga kadar masing-masing 2,0 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dalam *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°, laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 - 2	60	40	Isokratik
2 - 5	60 → 45	40 → 55	Gradien linier
5 - 8	45	55	Isokratik
8 - 16	45 → 10	55 → 90	Gradien linier
16- 25	10	90	Isokratik
25- 27	10 → 60	90 → 40	Gradien linier
27- 36	60	40	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk lovastatin dan "*compactin*" berturut turut lebih kurang 1,00 dan 0,85; resolusi, *R*, antara lovastatin dan "*compactin*" tidak kurang dari

3,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam lovastatin, dengan rumus:

$$2{,}5\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)F$$

C adalah kadar *Lovastatin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;W* adalah bobot lovastatin dalam mg, dalam *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak lovastatin pada *Larutan baku*; *F* adalah faktor respons tiap cemaran yang sama dengan 1,4 untuk cemaran dengan waktu retensi relatif lebih kurang 0,73 dan 1,0 untuk semua cemaran lainnya. Abaikan puncak yang kurang dari 0,04%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam fosfat 0,1% P* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lovastatin BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,3 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,4; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Lovastatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, dengan aliran nitrogen. Simpan di tempat dingin.

TABLET LOVASTATIN
Lovastatin Tablets

Tablet Lovastatin mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, $C_{24}H_{36}O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Lovastatin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Setelah dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat dengan gas inert, dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Lakukan seperti tertera pada *Uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *sikloheksana P-kloroform P-isopropil alkohol P* (5:2:1).

Larutan uji

Untuk tablet 10 mg -- Masukkan 1 tablet ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 0,4 mL air dan 1,6 mL *asetonitril P*, kocok secara mekanik untuk menghancurkan tablet. Sonikasi selama 4 menit dan sentrifus selama 4 menit, gunakan beningan.

Untuk tablet 20 atau 40 mg -- Masukkan 1 tablet ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 1 mL air dan 4,0 mL *asetonitril P*, kocok secara mekanik untuk menghancurkan tablet. Sonikasi selama 4 menit dan sentrifus selama 4 menit, gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lovastatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P*, hingga kadar lebih kurang 8 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji*, 3 µL *Larutan baku* untuk kekuatan tablet 10 dan 20 mg, dan 5 µL *Larutan baku* untuk kekuatan tablet 40 mg, pada lempeng kromatografi *silika gel P* dan lanjutkan prosedur seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Dapar Larutkan 1,38 g *natrium fosfat P monobasa* dan 20 g *natrium lauril sulfat P* dalam 900 mL air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air hingga 1000 mL, campur.

Media disolusi: 900 mL *Dapar*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan persentase lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 44 mg *Lovastatin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL. Larutkan dengan tidak lebih dari 20 mL *metanol P*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda dan campur. Encerkan kembali larutan ini dengan *Media disolusi* hingga kadar L/900 mg per mL. L adalah jumlah lovastatin dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan alikot saring melalui penyaring dengan porositas 0,45-µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k*', tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur S*untikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, yang terlarut dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U \times C_S \times 900 \times 100}{r_S \times L}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar lovastatin dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL, 900 mL*;* L adalah jumlah lovastatin dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{24}H_{36}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 3,45 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 mL air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL, campur.

Larutan A Tambahkan 3,0 mL *asam asetat glasial P* ke dalam 900 mL air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida P* 20%, campur. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Pelarut Buat campuran *asetonitril P –Larutan A* (80:20).

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar-metanol P* (5:3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lovastatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 40 mg lovastatin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan lebih kurang 150 mL *Pelarut*, dan sonikasi selama 20 menit. Dinginkan hingga suhu ruang dan diamkan selama 30 menit, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, campur. Sentrifus sejumlah larutan ini, pipet 5 mL beningan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 45°, laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

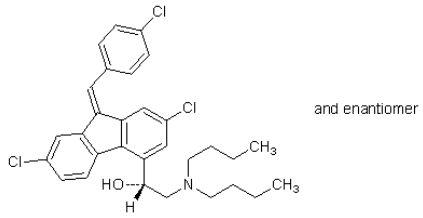
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Lovastatin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar lovastatin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan di tempat terlindung cahaya, di tempat dingin atau pada suhu ruang terkendali.

LUMEFANTRIN
Lumefantrine



(±)-2,7-Dikloro-9-[(Z)-p-klorobenzilidin]-α[(dibutilamino)metil]-floren-4-metanol [82186-77-4]
$C_{30}H_{32}Cl_3NO$ BM 528,94

Lumefantrin mengandung $C_{30}H_{32}Cl_3NO$ tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%.

Pemerian Serbuk hablur kuning.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam diklorometan; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; mudah larut dalam N,N-dimetilformamida, dalam kloroform, dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Lumefantrin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Lumefantrin BPFI*.

Identifikasi
A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lumefantrin BPFI.*
B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem persediaan, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Lumefantrin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *diklorometan P* hingga 10% volume labu. Encerkan dengan *asetonitril P* hingga tanda. Diperoleh kadar lumefantrin 50 µg per ml.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *asetonitril P* hingga diperoleh kadar 1 µg per ml.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar dalam mg per ml *Larutan uji* dan *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Desbutil lumefantrin	0,68	1,1	0,05
Lumefantrin	1,0	-	-
Masing-masing cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,3

Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,05%.

Kejernihan larutan Harus jernih atau lebih jernih dibandingkan dengan air, diklorometan atau *Suspensi baku.* Lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut:

Larutan hidrazin sulfat Timbang saksama lebih kurang 100 mg *hidrasin sulfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dalam air sampai tanda. Diamkan selama 4-6 jam sebelum digunakan.

Larutan metenamin Timbang saksama lebih kurang 2,5 g *metenamin P*, masukkan ke dalam gelas ukur bertutup 100-ml. Tambahkan 25 ml air, tutup, kocok hingga larut.

Suspensi opalesen primer Pipet 25 ml *Larutan hidrazin sulfat*, tambahkan ke *Larutan metenamin* yang telah dibuat sebelumnya. Diamkan selama 24 jam. Suspensi stabil selama 2 bulan setelah pembuatan, simpan dalam wadah kaca dengan permukaan yang halus. Suspensi tidak boleh melekat pada permukaan gelas, kocok sebelum digunakan.

Suspensi opalesen persediaan Pipet 15 ml *Suspensi opalesen primer* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Gunakan suspensi dalam waktu 24 jam.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. larutkan dan encerkan dengan *diklorometan P* sampai tanda.

Suspensi baku Pipet 5 ml *Suspensi opalesen persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Hanya dibuat jika *Larutan uji* tidak sejernih air atau diklorometan.

Prosedur Pipet beberapa ml *Larutan uji* ke dalam tabung reaksi tidak berwarna dan transparan dengan

dasar tabung rata dengan diameter dalam 15-25 mm setinggi 40 mm. Dengan cara yang sama masukkan *Suspensi baku* dan diklorometan ke dalam tabung reaksi terpisah. Bandingkan kejernihan *Larutan uji*, *Suspensi baku*, air dan diklorometan diatas dasar hitam, dilihat dari atas. Difusi cahaya harus dapat membedakan *Suspensi baku* dengan diklorometan. Jika *Larutan uji* sejernih air atau diklorometan tidak perlu membuat *Suspensi baku.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang 5,65 g *natrium 1-heksansulfonat P* dan 2,75 g *natrium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 900 ml air. Atur pH hingga 2,3 dengan penambahan *asam fosfat P*. Encerkan dengan air hingga 1000 ml.

Larutan A asetonitril P – Dapar (3:7)

Larutan B asetonitril P – isopropanol (54:46)

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis A lumefantrin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dalam *diklorometan P* hingga 10% volume labu. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda hingga diperoleh kada 10 µg per ml.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Lumefantrin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 1 ml *diklorometan P*. Tambahkan 1 ml *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dan encerkan denga *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lumefantrin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *diklorometan P* hingga 10% volume labu. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda hingga diperoleh kadar 1 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *diklorometan P* hingga 10% volume labu. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda hingga diperoleh kadar 1 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 50 mm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,8 µm. Atur suhu awal kolom 50° dan suhu akhir 35°. Laju alir lebih kurang 2,5 ml per menit. Lakukan eluasi selama lebih kurang 20 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lumefantrin dan senyawa sejenis A lumefantrin tidak kurang 1,3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,1 dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,0%.

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
6,0	50	50
6,4	30	70
10,0	25	75
15	10	90
15,1	65	35
20,0	65	35

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram. Ukur respon puncak utama. Hitung persentase lumefantrin, $C_{30}H_{32}Cl_3NO$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Lumefantrin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dan C_U adalah kadar lumefantrin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu ruang.

MAGNESIUM HIDROKSIDA
Magnesium Hydroxide

Magnesium hidroksida [1309-42-8]
$Mg(OH)_2$ BM 58,32

Magnesium Hidroksida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 100,5% $Mg(OH)_2$ yang telah dikeringkan pada suhu 105º selama 2 jam.

Pemerian Serbuk putih, ringan.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam asam encer.

Identifikasi Larutan (1 dalam 20) dalam asam hidroklorida 3 N menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Antara 30,0% dan 33,0%; lakukan pemijaran pada suhu 800º, kenaikan suhu dilakukan secara bertahap hingga bobot tetap.

Garam larut Didihkan 2,0 g zat dengan 100 mL air dalam gelas piala bertutup, selama 5 menit, saring saat masih panas, dinginkan dan encerkan filtrat dengan air hingga 100 mL. Titrasi 50 mL filtrat dengan *asam sulfat 0,10 N LV* menggunakan indikator *merah metil LP*: diperlukan tidak lebih dari 2,0 mL asam. Uapkan 25 mL filtrat encer hingga hampir kering dan keringkan pada suhu 105º selama 3 jam; bobot residu tidak lebih dari 10 mg.

Karbonat Didihkan campuran 0,10 g zat dengan 5 mL air, dinginkan dan tambahkan 5 mL *asam asetat 6 N*: terbentuk sedikit gelembung.

Kalsium Tidak lebih dari 1,5%.

Asam hidroklorida encer, Larutan lantanum, Larutan baku, Blangko Lakukan seperti tertera pada *Kalsium* dalam *Magnesium Karbonat*.

Larutan uji Timbang saksama 250 mg zat kering, masukkan ke dalam gelas piala, larutkan dalam 30 mL *asam hidroklorida encer*, jika perlu panaskan. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 200-mL berisi 4 mL *Larutan lantanum*, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Kalsium* dalam *Magnesium Karbonat.*

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; pengujian dilakukan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 1,0 g zat dalam 15 mL *asam hidroklorida 3 N*, dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Mendekati akhir penguapan, residu sering diaduk, gerus hingga terbentuk serbuk kering. Larutkan serbuk dalam 20 mL air dan saring. Ke dalam filtrat yang menunjukkan reaksi netral terhadap *lakmus P*, tambahkan 2 mL *asam asetat 1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat dengan melarutkan 1 g dalam 20 mL *asam hidroklorida 3 N*. Gunakan 10 mL *Enceran larutan baku timbal* (10 µg Pb) sebagai pembanding.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat kering, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer. Tambahkan 2 mL *asam hidroklorida 3 N*, goyang hingga larut. Tambahkan 100 mL air, atur pH larutan hingga 7 (gunakan indikator kertas pH) dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 1 N*. Tambahkan 5 mL *dapar amonia-amonium klorida LP* dan 0,15 mL *hitam eriokrom LP*, dan titrasi menggunakan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga titik akhir berwarna biru.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 2,916 mg $Mg(OH)_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MAGNESIUM KARBONAT
Magnesium Carbonate

Magnesium karbonat (1:1) Hidrat [23389-33-5]
Anhidrat [546-93-0] BM 84,31

Magnesium Karbonat adalah magnesium karbonat basa hidrat atau magnesium karbonat hidrat, mengandung tidak kurang dari 40,0% dan tidak lebih dari 43,5% Magnesium Oksida (MgO).

Pemerian Serbuk putih, ruah, rapuh; tidak berbau dan stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, tetapi menimbulkan reaksi sedikit basa; larut dalam asam encer dengan menimbulkan gelembung; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larut seperti efervesen dalam *asam hidroklorida 3 N*, menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 4 bpj; lakukan penetapan menggunakan 750 mg zat yang dilarutkan dalam 25 mL *asam hidroklorida 3 N*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Escherichia coli*.

Kalsium Tidak lebih dari 0,45%; *[Catatan Larutan baku kalsium untuk absorbsi serapan atom menggunakan larutan baku kalsium persediaan seperti tertera dibawah. Kadar Larutan baku dan Larutan uji dapat dimodifikasi agar masuk dalam daerah rentang kerja alat.]*; lakukan pengujian sebagai berikut:

Asam hidroklorida encer Encerkan 100 mL *asam hidroklorida P* dengan air hingga 1000 mL.

Larutan lantanum Larutkan 58,65 g lantanum oksida ke dalam 400 mL air, tambahkan 250 mL *Asam hidroklorida encer* perlahan sambil diaduk sampai larut, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan baku Keringkan 249,7 mg kalsium karbonat pada suhu 300º selama 3 jam, masukkan ke dalam desikator selama 2 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dengan sedikit *Asam hidroklorida encer*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL; 5 mL; 10 mL; dan 15 mL masing-masing ke dalam labu tentukur 1000-mL, berisi 20 mL *Larutan lantanum* dan 40 mL *Asam hidroklorida encer*, tambahkan air sampai tanda. *Larutan baku* berturut-turut mengandung 1,0; 5,0; 10,0; 15,0 µg kalsium per mL.

Blangko Pipet 4 mL *Larutan lantanum* dan 10 mL *Asam hidroklorida encer* ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Masukkan 250 mg zat ke dalam gelas piala, tambahkan 30 mL *Asam hidroklorida encer*, aduk sampai larut, jika perlu panaskan. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 200-mL yang berisi 4 mL *Larutan lantanum*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara spektrofotometri serapan atom dilengkapi dengan lampu tabung katoda kalsium dan pembakar nitro oksida-asetilen pada garis emisi kalsium 422,7 nm. Lakukan penetapan *Blangko*. Tetapkan kadar kalsium dalam µg per mL dalam *Larutan uji* menggunakan kurva kalibrasi. Hitung persentase kalsium dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{0{,}001CV}{W}\right)$$

C adalah kadar; 0,001 adalah konversi dari µg per mL menjadi mg per mL; *V* adalah volume *Larutan uji* dalam mL; dan *W* adalah jumlah zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 30 bpj; pengujian dilakukan sebagai berikut: larutkan 0,67 g zat dengan 10 mL *asam hidroklorida 3 N* dalam krus yang sesuai, uapkan larutan di atas tangas air sampai kering. Pijarkan pada 550 ± 25º sampai semua bahan karbonat terpakai. Larutkan residu dalam 15 mL air dan 5 mL *asam hidroklorida P*, uapkan sampai kering. Mendekati akhir penguapan, residu sering diaduk, gerus hingga terbentuk serbuk kering. Larutkan residu dalam 20 mL air, dan uapkan dengan cara yang sama seperti sebelum kering. Larutkan kembali residu dalam 20 mL air, saring jika perlu dan tambahkan 2 mL *asam asetat 1 N* dan air hingga 25 mL.

Besi Tidak lebih dari 200 bpj; pengujian dilakukan sebagai berikut: didihkan 50 mg zat dengan 5 mL *asam nitrat 2 N* selama 1 menit. Dinginkan, larutkan dengan air hingga 45 mL, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P* dan campur.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 30,0 mL *asam sulfat 1 N LV*, tambahkan *jingga metil LP* dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 1 N LV*. Catat pemakaian *natrium hidroksida 1 N LV*, dalam mL (V_A). Lakukan titrasi terhadap blangko, catat volume pemakaian *natrium hidroksida 1 N LV* dalam mL (V_B). Hitung volume pemakaian *asam sulfat 1 N*, V_S dalam mL, yang digunakan dengan rumus:

$$(V_B - V_A) \times N_{NaOH}$$

N_{NaOH} adalah normalitas larutan natrium hidroksida. Hitung pemakaian *asam sulfat 1 N*, dalam mL (V_{ca}), untuk penetapan kadar dengan rumus:

$$\left(\frac{W \times L_{Ca}}{100 \times 20{,}04}\right)$$

W adalah bobot magnesium oksida dalam mg; L_{Ca} adalah kadar kalsium dalam persen; seperti ditetapkan pada *Kalsium*.

Tiap mL asam sulfat 1 N
setara dengan 20,04 mg Ca

Hitung jumlah MgO dalam persen, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$20{,}15\left(\frac{V_S - V_{Ca}}{W}\right)100$$

Tiap mL asam sulfat 1 N
setara dengan 20,15 mg MgO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MAGNESIUM OKSIDA
Magnesium Oxide

Magnesium Oksida [1309-48-4]
MgO BM 40,30

Magnesium Oksida mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 100,5% MgO setelah dipijarkan.

Pemerian Serbuk atau serbuk granul putih; sangat ruah atau relatif padat.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam asam encer; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan zat dalam *asam hidroklorida encer LP*, menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 10%; penetapan dilakukan sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 500 sampai 1000 mg zat, di dalam krus platina yang telah ditara, lakukan pemijaran pada rentang suhu (800º-900º) ± 25º hingga bobot tetap.

Alkali bebas dan Garam larut

A. Didihkan 2,0 g zat dalam 100 mL air selama 5 menit dalam gelas piala bertutup, saring dalam keadaan panas. Biarkan dingin, masukkan dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan air sampai tanda. Pada 50 mL larutan tambahkan *merah metil*

LP dan titrasi dengan *asam sulfat 0,1 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 2,0 mL.

B. Uapkan 25 mL sisa larutan hingga hampir kering dan keringkan pada suhu 105º selama 1 jam: residu tidak boleh lebih dari 10 mg. Tidak lebih dari 2,0%.

Zat tidak larut asam Tidak lebih dari 0,1%; penetapan dilakukan sebagai berikut: Campur 2 g zat dengan 75 mL air, tambahkan sedikit *asam hidroklorida P*, kocok sampai larut sempurna, didihkan selama 5 menit. Jika terdapat zat tidak larut, saring, dan cuci dengan air, hingga air cucian bebas dari klorida, pijarkan hingga bobot tetap.

Kalsium Tidak lebih dari 1,1%.

Asam hidroklorida encer, Larutan lantanum, Larutan baku, Blangko, dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Kalsium* dalam *Magnesium Karbonat*.

Larutan uji Masukkan 250 mg zat yang baru dipijar yang baru dipijar selama 1 jam dalam rentang suhu (800º-900º) ± 25º ke dalam gelas piala. Tambahkan 30 mL *Asam hidroklorida encer*, aduk hingga larut, jika perlu panaskan. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 200-mL yang berisi 4 mL *Larutan lantanum*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Kalsium* dalam *Magnesium Karbonat*. Hitung persentase kalsium dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left[\left(\frac{V}{W}\right) \times C \times F\right] \times 100$$

V adalah volume *Larutan uji* dalam mL; *W* adalah bobot magnesium oksida dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *C* adalah kadar kalsium dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; F adalah adalah konversi dari µg per mL ke mg per mL (0,001).

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; buat larutan uji sebagai berikut: Larutkan 2,0 g zat dalam 35 mL *asam hidroklorida 3 N*, uapkan larutan di atas tangas uap sampai kering. Menjelang akhir penguapan, aduk beberapa kali untuk menghancurkan residu hingga diperoleh serbuk kering. Larutkan residu dalam 20 mL air, uapkan hingga kering dengan cara sama. Larutkan kembali residu dalam 20 mL air, jika perlu saring dan encerkan dengan air hingga 40 mL. Pada 20 mL larutan tambahkan air hingga 25 mL.

Besi <331> Tidak lebih dari 0,05%; buat larutan uji sebagai berikut: Didihkan 40 mg zat dengan 5 mL *asam nitrat 2 N* selama 1 menit. Dinginkan, encerkan dengan air hingga 50 mL. Encerkan 25 mL larutan ini dengan air hingga 45 mL dan tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*.

Kerapatan serbuk ruahan dan serbuk mampat <891> *Metode I* Lakukan seperti tertera pada prosedur *Kerapatan serbuk ruahan*.

Penetapan kadar

Amonium hidroksida encer Timbang saksama lebih kurang 67 g amonium hidroksida (lebih kurang 75 mL), masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar Timbang saksama lebih kurang 5,4 g *amonium klorida P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dengan 20 mL air. Atur pH hingga lebih kurang 10 dengan penambahan *Amonium hidroksida encer*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji persedian Pijarkan sejumlah zat hingga bobot tetap pada rentang suhu (800º-900º) ± 25º. Timbang 320 mg sampel yang sudah dipijarkan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 20 mL *asam hidroklorida 2 N*, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 20 mL *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500-mL, encerkan dengan air hingga volume 300 mL. *Larutan uji* setara dengan 64 mg magnesium oksida yang telah dipijarkan.

Prosedur Tambahkan 10 mL *Dapar* dan 50 mg *indikator hitam eriokromT-natrium klorida* ke dalam *Larutan uji.* Lakukan titrasi dengan *natrium edetat 0,1 M LV* hingga terjadi warna biru pada titik akhir. Lakukan penetapan blangko, catat volume pemakaian *natrium edetat 0,1 M LV* (V_S). Hitung volume pemakaian *natrium edetat 0,1 M* dalam mL (V_{Ca}) yang digunakan dengan rumus :

$$V_{Ca} = \left(\frac{W \times L_{Ca}}{F_{Ca} \times 100}\right)$$

W adalah bobot magnesium oksida dalam mg, yang telah dipijarkan, dalam *Larutan uji;* L_{Ca} adalah kadar kalsium dalam persen seperti diperoleh pada *Uji batas kalsium;* F_{Ca} adalah bobot kalsium setara dengan *natrium edetat 0,1 M LV*, 4,008 mg.

Hitung persentase magnesium oksida, MgO, dalam zat dengan rumus:

$$(V_S - V_{Ca}) \times \left(\frac{F_{MgO}}{W}\right) \times 100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan oleh *Larutan uji;* V_{Ca} adalah volume titran dalam mL yang digunakan oleh *kalsium;* F_{MgO} adalah bobot magnesium oksida setara dengan *natrium edetat 0,1 M*, 4,030 mg; *W* adalah bobot magnesium oksida dalam mg, yang telah dipijarkan, dalam *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Etiket mencantumkan rentang kerapatan ruahan.

MAGNESIUM STEARAT
Magnesium Stearate

Magnesium stearat [557-04-0]

Magnesium Stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO.

Pemerian Serbuk halus, putih dan volumeinus; bau lemah khas; mudah melekat di kulit; bebas dari butiran.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter.

Identifikasi

A.Campur 25 g zat dengan 200 mL air panas, tambahkan 60 mL *asam sulfat 2 N*, panaskan sambil sering diaduk hingga asam lemak terpisah sempurna sebagai suatu lapisan jernih. Pisahkan lapisan air, dan simpan untuk *Identifikasi B*. Cuci lapisan asam lemak dengan air mendidih hingga bebas sulfat, kumpulkan dalam gelas piala kecil, hangatkan di atas tangas uap hingga air memisah dan asam lemak menjadi jernih. Biarkan dingin, dan buang lapisan air. Kemudian lelehkan asam lemak. Saring panas-panas ke dalam gelas piala kering, dan keringkan pada suhu 100º selama 20 menit, suhu beku padatan asam lemak tidak kurang dari 54 .

B.Lapisan air yang diperoleh dari pemisahan asam lemak pada *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Batas mikroba <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 1000 per g dan tidak boleh mengandung *Escherichia coli*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105 hingga bobot tetap.

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: pijarkan 500 mg zat pada suhu 475 hingga 500 selama 15 - 20 menit. Dinginkan, tambahkan 3 tetes *asam nitrat P*, uapkan di atas api kecil hinga kering dan pijarkan kembali pada suhu 475º - 500º selama 30 menit. Larutkan residu dalam 1 mL campuran volume sama *asam nitrat P* dan air, cuci beberapa kali dengan air ke dalam corong pisah. Tambahkan 3 mL *Larutan amonium sitrat* dan 0,5 mL *Larutan hidroksilamin hidroklorida* dan basakan dengan *amonium hidroksida P* terhadap *merah fenol LP*. Tambahkan 10 mL larutan kalium sianida. Segera ekstraksi berturut-turut dengan 5 mL *Larutan pengekstraksi ditizon*. Alirkan setiap ekstrak ke dalam corong pisah lainnya, hingga larutan ditizon terakhir tetap berwarna hijau. Kocok campuran ekstrak selama 30 detik dengan 20 mL *asam nitrat 0,2 N*, dan buang lapisan kloroform. Tambahkan ke dalam larutan asam 4,0 mL *Larutan ammonia sianida* dan 2 tetes *Larutan hidroksilamin hidroklorida*. Tambahkan 10,0 mL *Larutan baku ditizon*, kocok selama 30 detik. Saring lapisan kloroform melalui kertas saring yang telah dicuci dengan asam ke dalam tabung pembanding warna dan bandingkan warna yang terjadi dengan larutan baku yang disiapkan sebagai berikut: ke dalam 20 mL *asam nitrat 0,2 N* Tambahkan 5 ug timbal, 4 mL *Larutan ammonia sianida* dan 2 tetes *larutan hidroksilamin hidroklorida*, kocok dengan 10,0 mL *Larutan baku ditizon* selama 30 detik. Saring melalui kertas saring yang dicuci dengan asam ke dalam tabung pembanding warna. Warna dari larutan uji tidak lebih gelap dari larutan baku.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, didihkan dengan 50 mL *asam sulfat 0,1 N* selama lebih kurang 30 menit atau hingga lapisan asam lemak terpisah jernih, jika perlu tambahkan air untuk mempertahankan volume. Dinginkan, saring dan cuci penyaring dan labu dengan air hingga air cucian terakhir tidak bereaksi asam terhadap *lakmus P*. Netralkan filtrat terhadap *lakmus P* dengan *natrium hidroksida 1 N*. Sambil diaduk dengan pengaduk magnetik, titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sebagai berikut: tambahkan lebih kurang 30 mL melalui buret 50 mL kemudian tambahkan 5 mL dapar *ammonia-amonium klorida LP* dan 0,15 mL hitam *eriokrom LP* dan lanjutkan titrasi hingga warna biru.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 2,015 mg MgO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MAGNESIUM SULFAT
Garam Inggris
Magnesium Sulfate

$MgSO_4.xH_2O$

$MgSO_4.H_2O$	BM 138,36
$MgSO_4.7H_2O$ [10034-99-8]	BM 246,48
Anhidrat [7487-88-9]	BM 120,37

Magnesium Sulfat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $MgSO_4$ yang dibuat anhidrat dengan pemijaran.

Pemerian Hablur halus tidak berwarna, biasanya berbentuk jarum; rasa dingin, asin dan pahit. Merekah dalam udara kering dan hangat.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air mendidih; mudah larut dalam air; mudah larut secara perlahan dalam gliserin; agak sukar larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* dan *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,0 dan 9,2; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan pengujian menggunakan 1,0 g zat; kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,20 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Susut pengeringan <1021> Tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Antara 13,0% dan 16,0% untuk bentuk anhidrat; 22,0% dan 28,0% untuk bentuk monohidrat; 40,0% dan 52,0% untuk bentuk heptahidrat; lakukan penetapan dengan menimbang saksama lebih kurang 1 g zat dalam krus, panaskan pada suhu 105º selama 2 jam, pijarkan dalam tanur pada suhu 450 ± 25º hingga bobot tetap.

Besi <331>

Magnesium Sulfat Untuk Penggunaan Sediaan Non Parenteral Tidak lebih dari 20 bpj. Larutkan 500 mg zat dalam 40 mL air dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Batas Besi* <331>.

Magnesium Sulfat Untuk Penggunaan Sediaan Parenteral Tidak lebih dari 0,5 bpj. *[Catatan Bilas semua alat gelas yang digunakan dalam pengujian ini dengan Asam hidroklorida encer]*

Asam hidroklorida encer Encerkan 1 mL *asam hidroklorida P*, hingga 1000 mL air.

Larutan amonium asetat Masukkan 250 g amonium asetat ke dalam labu tentukur 500-mL, larutkan dengan air sampai tanda.

Larutan asam askorbat Masukkan 1,34 g asam askorbat ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dengan air sampai tanda. Gunakan larutan pada hari pembuatan.

Pereaksi warna Masukkan 380 mg garam dinatrium 3-(2-piridil)-5,6-di-(2-furil)-1,2,4-triazin-5',5''-asam disulfonat, ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dengan *Larutan amonium asetat*, jika perlu kocok secara mekanik, encerkan dengan *Larutan amonium asetat* sampai tanda. Gunakan larutan pada hari pembuatan.

Enceran larutan baku besi Pipet 5 mL *Larutan baku besi* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Asam hidroklorida encer* sampai tanda. Larutan ini mengandung besi lebih kurang 1,0 µg per mL.

Larutan baku Pipet *Enceran larutan baku besi* 2 mL; 5 mL dan 10 mL ke dalam masing-masing labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Asam hidroklorida encer* hingga 35 mL. Larutan masing-masing mengandung besi lebih kurang 2,0; 5,0 dan 10,0 µg besi.

Larutan uji Masukkan 10,0 g zat ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan *Asam hidroklorida encer* hingga 35 mL dan jika perlu sonikasi agar zat larut sempurna.

Blangko Gunakan 35 mL *Asam hidroklorida encer* dalam labu tentukur 50-mL.

Prosedur Pada masing-masing labu tentukur yang berisi *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Blangko*, tambahkan 5 mL *Larutan asam askorbat* dan 5 mL *Pereaksi warna*. Encerkan masing-masing dengan *Asam hidroklorida encer* sampai tanda. Diamkan selama 10 menit. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 594 nm dengan spektrofotometer yang sesuai, gunakan *Blangko* sebagai pengaturan alat ke angka nol. Plot nilai serapan larutan baku terhadap kandungan besi dalam µg per 50 mL dan tarik garis lurus terbaik yang melalui tiga titik yang diplot. Dari grafik tersebut tetapkan kandungan besi dari *Larutan uji* dalam µg per 50 mL (C). Hitung jumlah besi dalam bpj dalam zat yang digunakan dengan mengalikan C dengan 0,1.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan pengujian menggunakan 2 g zat dalam 25 mL air.

Selenium <391> Tidak lebih dari 0,003%; lakukan pengujian menggunakan 200 mg zat dalam 50 mL *asam nitrat 0,25 N*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg residu yang diperoleh pada penetapan *Sisa pemijaran*, larutkan dalam 100 mL air, tambahkan sedikit *asam hidroklorida 3 N* hingga larut sempurna. Atur pH hingga 7 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* menggunakan kertas indikator pH, tambahkan 5 mL dapar *amonia-amonium klorida LP* dan 0,15 mL *hitam eriokrom LP*, titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai berwarna biru.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 6,018 mg $MgSO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket tertera bentuk kering, monohidrat atau heptahidrat. Magnesium sulfat untuk penggunaan parenteral atau tidak untuk penggunaan parenteral harus tertera pada etiket. Sebagai tambahan pada etiket dapat dicantumkan tujuan penggunaan untuk sediaan non parenteral.

INJEKSI MAGNESIUM SULFAT
Magnesium Sulfate Injection

Injeksi Magnesium Sulfat adalah larutan steril magnesium sulfat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Magnesium Sulfat, $MgSO_4.7H_2O$, yang setara dengan tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* dan *Sulfat* cara *A, B* dan C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,09 unit *Endotoksin FI* per mg magnesium sulfat.

pH <1071> Antara 5,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 5%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 250 mg magnesium sulfat anhidrat, masukkan ke dalam gelas piala dan encerkan dengan air hingga 100 mL. Atur pH hingga 7 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* (menggunakan kertas indikator pH), tambahkan 5 mL *dapar amonia-amonium klorida LP* dan 0,15 mL *hitam eriokrom LP*, titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai berwarna biru.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 12,32 mg $MgSO_4.7H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda sebaiknya dari kaca Tipe I.

Penandaan Etiket menunjukkan kadar osmolar total dalam mol per liter. Jika kemasan mengandung kurang dari 100 mL atau jika pada etiket tertera bahwa injeksi tidak digunakan langsung, tetapi harus diencerkan sebelum digunakan, pada etiket dapat tertera kadar osmolar total dalam mOsmol per mL.

MAGNESIUM TRISILIKAT
Magnesium Trisilicate

Magnesium silikat hidrat
$(Mg_2Si_3O_8.H_2O)$ [39365-87-2] BM 278,88
$2MgO.3SiO_2$[14987-04-3] BM 260,86

Magnesium Trisilikat adalah senyawa magnesium oksida dan silikon dioksida dengan berbagai perbandingan kandungan air. Mengandung tidak kurang dari 20,0% magnesium oksida (MgO) dan tidak kurang dari 45,0% silikon dioksida (SiO_2).

Pemerian Serbuk halus, putih; tidak berbau, tidak berasa, tanpa butiran.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam etanol; terurai oleh asam mineral.

Identifikasi

A. Campur lebih kurang 500 mg zat dengan 10 mL *asam hidroklorida 3 N*, saring, dan netralkan filtrat dengan *amonium hidroksida 6 N*, menggunakan kertas lakmus. Filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Buat butiran dengan melebur sejumlah hablur *natrium amonium fosfat P* pada sengkelit platina pada pembakar Bunsen. Satukan butiran panas yang transparan tersebut dengan zat dan lebur kembali, silika yang mengapung di sekitar butiran, sewaktu pendinginan, membentuk butiran buram dengan bentuk seperti jala.

Air <1031> *Metode III* Antara 17,0% dan 34,0%; lakukan penetapan sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam krus platina bertutup yang telah ditara. Panaskan krus secara bertahap, kemudian pijarkan hingga bobot tetap.

Garam larut Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengujian sebagai berikut: didihkan 10,0 g zat dengan 150 mL air selama 15 menit. Dinginkan sampai suhu ruang, diamkan selama 15 menit, saring dengan penghisapan. Masukkan filtrat ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Uapkan 50,0 mL larutan tersebut yang setara dengan 2,5 g trisilikat dalam cawan platina yang telah ditara sampai kering, pijarkan perlahan-lahan sampai bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 38,0 mg.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,055%; pengujian dilakukan menggunakan 20 mL filtrat yang telah diencerkan seperti tertera pada *Garam larut* yang setara dengan 1 g magnesium trisilikat: larutan uji tidak lebih keruh dari larutan yang mengandung 0,75 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Sulfat Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengujian sebagai berikut: tambahkan 2 mL *asam fluorida P* pada residu yang diperoleh pada *Garam larut*, uapkan di atas tangas uap sampai kering. Campur residu dengan air, pindahkan ke dalam penyaring, dan cuci dengan lebih

kurang 50 mL air. Didihkan filtrat, tambahkan 0,1 mL *asam hidroklorida P* dan 5 mL *barium klorida LP*. Pertahankan suhu campuran mendekati titik didih selama 1 jam, saring, cuci endapan dengan air, keringkan dan pijarkan sampai bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 30 mg.
Alkali bebas Tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* ke dalam 20 mL filtrat yang telah diencerkan seperti tertera pada *Garam larut* yang setara dengan 1 g trisilikat: jika terjadi warna merah muda, diperlukan tidak lebih dari 1,0 mL *asam hidroklorida 0,10 N* untuk menghilangkan warna.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 8 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan pengujian sebagai berikut: didihkan 2,67 g zat dengan campuran 50 mL air dan 5 mL *asam hidroklorida P* selama 20 menit, tambahkan air untuk mempertahankan volume selama pendidihan. Tambahkan *amonium hidroksida P* hingga campuran hanya bereaksi dengan sedikit asam terhadap kertas lakmus. Saring dengan pengisapan, cuci dengan 15 - 20 mL air, kumpulkan air cucian dengan filtrat. Tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan *amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih. Hilangkan warna merah muda dengan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100), dan tambahkan 8 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100). Encerkan dengan air hingga 100 mL dan gunakan 25 mL sebagai *Larutan uji.*

Kapasitas penetralan asam Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 mL bersumbat kaca. Tambahkan 30,0 mL *asam hidroklorida 0,1 N LV* dan 20 mL air. Letakkan labu dalam tangas dan pertahankan pada suhu 37º. Kocok campuran sesekali selama 4 jam pemanasan, tetapi diamkan tanpa dikocok pada 15 menit terakhir. Dinginkan sampai suhu ruang. Tambahkan *merah metil LP* pada 25,0 mL beningan, titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*: 1 g magnesium trisilikat dihitung sebagai zat anhidrat, memerlukan tidak kurang dari 140 mL dan tidak lebih dari 160 mL *asam hidroklorida 0,10 N.*

Penetapan kadar magnesium oksida Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL. Tambahkan 50,0 mL *asam sulfat 1 N LV* dan digesti di atas tangas uap selama 1 jam. Dinginkan sampai suhu ruang, tambahkan *jingga metil LP*, titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 1 N LV.*

Tiap mL asam sulfat 1 N
setara dengan 20,15 mg MgO

Penetapan kadar silikon dioksida Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, masukkan ke dalam cawan platina kecil. Tambahkan 10 mL *asam sulfat 1 N*, panaskan di atas tangas uap hingga kering tanpa ditutup. Tambahkan 25 mL air pada residu, dan digesti di atas tangas uap selama 15 menit. Enaptuangkan beningan melalui kertas saring bebas abu dengan penghisapan, cuci endapan tiga kali dengan air panas, enaptuangkan tiap kali melalui kertas saring. Pindahkan endapan ke penyaring, cuci dengan air panas. Masukkan kertas penyaring dan isinya ke dalam cawan platina yang telah digunakan sebelumnya. Panaskan hingga kering, pijarkan selama 30 menit, dinginkan, dan timbang. Basahi residu dengan air, tambahkan 6 mL *asam fluorida P* dan 3 tetes *asam sulfat P.* Uapkan sampai kering, pijarkan selama 5 menit, dinginkan dan timbang: kehilangan bobot menunjukkan bobot SiO_2.

Perbandingan SiO_2 terhadap MgO Antara 2,10 dan 2,37; lakukan perhitungan dengan cara membagi persentase SiO_2 yang diperoleh pada *Penetapan kadar silikon dioksida* dengan persentase MgO yang diperoleh pada *Penetapan kadar magnesium oksida.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MALAM KUNING
Cera Flava

Malam Kuning adalah hasil pemurnian malam dari sarang madu lebah *Apis mellifera* Linne (Familia *Apidae).*
[Catatan Untuk memenuhi spesifikasi monografi ini, malam lebah mentah yang digunakan untuk pembuatan Malam kuning harus memenuhi Uji kekeruhan penyabunan].

Pemerian Padatan berwarna kuning sampai coklat keabuan; berbau enak seperti madu. Agak rapuh bila dingin, dan bila patah membentuk granul, patahan non-hablur. Menjadi lunak oleh suhu tangan. Bobot jenis lebih kurang 0,95.

Kelarutan Tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol dingin. Etanol mendidih melarutkan asam serotat dan sebagian dari mirisin, yang merupakan kandungan malam kuning. Larut sempurna dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak atsiri. Larut sebagian dalam benzen dan karbon disulfida dingin; pada suhu lebih kurang 30° larut sempurna dalam benzen, dan dalam karbon disulfida.

Syarat lain Memenuhi syarat untuk *Jarak lebur, Uji kekeruhan penyabunan, Lemak atau asam lemak, Malam Jepang, Rosin dan sabun, Bilangan asam;* dan *Bilangan ester* seperti yang tertera pada *Malam Putih.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MALAM PUTIH
Cera Alba

Malam Putih adalah hasil pemurnian dan pengelantangan *Malam Kuning* yang diperoleh dari sarang lebah madu *Apis mellifera* Linnė (Familia *Apidae)* dan memenuhi syarat *Uji kekeruhan penyabungan*

Pemerian Padatan putih kekuningan, sedikit tembus cahaya dalam keadaan lapisan tipis; bau khas lemah dan bebas bau tengik. Bobot jenis lebih kurang 0,95.

Kelarutan Tidaklarut dalam air; agak sukar larut dalam etanol dingin. Etanol mendidih melarutkan asam serotat dan bagian dari mirisin, yang merupakan kandungan malam putih. Larut sempurna dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan minyak atsiri. Sebagian larut dalam benzen dingin dan dalam karbon disulfida dingin. Pada suhu lebih kurang 30° larut sempurna dalam benzen, dan dalam karbon disulfida.

Jarak lebur <1021>*Metode IV* Antara 62° dan 65°.

Uji kekeruhan penyabunan Masukkan 3,0 g zat dalam labu didih alas bulat 100 mL yang dipasang dengan sambungan kaca. Tambahkan 30 mL larutan yang dibuat sebagai berikut: larutkan 40 g *kalium hidroksida P* dalam lebih kurang 900 mL *etanol bebas aldehid P* dan suhu diatur tidak lebih dari 15°, setelah larut sempurna hangatkan hingga suhu kamar dan tambahkan lagi *etanol bebas aldehid P* sampai 1000 mL. Refluks campuran perlahan-lahan selama 2 jam. Pada akhir tahap ini, buka labu, masukkan termometer ke dalam larutan dan letakkan labu ke dalam wadah berisi air dengan suhu 80°. Putar labu dalam tangas sampai larutan mendingin: larutan tidak boleh menunjukkan kekeruhan atau bentuk tetesan sebelum suhu mencapai 65°.

Lemak atau asam lemak, malam Jepang, rosin, dan sabun Timbang 1 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 100 mL, tambahkan 35 mL *natrium hidroksida 3,5 N*, didihkan selama 30 menit. Pertahankan volume dengan sesekali menambahkan air, dan biarkan campuran mendingin pada suhu kamar selama lebih kurang 2 jam: malam akan memisah, meninggalkan cairan jernih, keruh atau tembus cahaya, tetapi tidak buram. Saring campuran dingin dan asamkan filtrat jernih dengan *asam hidroklorida P:* cairan tetap jernih atau menunjukkan tidak lebih dari sedikit kekeruhan atau endapan.

Bilangan asam <491>Antara 17 dan 24; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 3 g zat, masukkan dalam labu 200 mL, tambahkan 25 mL *etanol mutlak P* netral, hangatkan sampai lebur, kocok campuran, tambahkan 1 mL *fenolftalein LP* dan titrasi dengan cairan hangat *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV* sampai warna merah muda tetap.

Bilangan ester <491> Antara 72 dan 79; lakukan penetapan sebagai berikut: pada larutan hasil dari penetapan *Bilangan asam* tambahkan 25,0 mL *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV* dan 50 mL. *etanol bebas aldehid P*, refluks selama 4 jam dan titrasi kelebihan alkali dengan *asam hidroklorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MANGAN SULFAT
Manganese Sulfate

Mangan (2+)sulfat (1:1)monohidrat [10034-96-5]
$MnSO_4.H_2O$ BM 169,02
Anhidrat [7785-87-7] BM 151,00

Mangan Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $MnSO_4.H_2O$.

Pemerian Hablur merah pucat sedikit merekah atau serbuk lembayung; tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan zat (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Mangan* dan *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sisa pemijaran <301> Antara 10,0% dan 13,0%; lakukan pemijaran pada suhu 450º hingga bobot tetap.

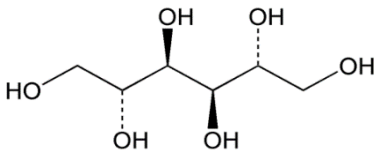
Senyawa tidak diendapkan oleh amonium sulfida Tidak lebih dari 0,5%; pengujian dilakukan sebagai berikut: larutkan 2,0 g zat dalam 90 mL air, tambahkan 5 mL *amonium hidroksida P*, hangatkan larutan dan alirkan *hidrogen sulfida P* ke dalamnya selama lebih kurang 30 menit. Encerkan dengan air hingga 100 mL, campur, biarkan sampai mengendap sempurna. Enaptuangkan beningan melalui penyaring, masukkan 50 mL filtrat ke dalam cawan yang telah ditara, uapkan sampai kering dan mula-mula pijarkan perlahan dan akhirnya pada suhu 800±25º: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat, larutkan dalam 200 mL air. Tambahkan lebih kurang 10 mg *asam askorbat P*, tambahkan dari buret *dinatrium edetat 0,05 M LV* lebih kurang 25 mL, kemudian tambahkan 10 mL *dapar amonia-amonium klorida LP* dan lebih kurang 0,15 mL *hitam eriokrom LP*. Lanjutkan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai berwarna biru.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 8,451 mg $MnSO_4.H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Pada suhu 25º, masih diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

MANITOL
Mannitol



D-Manitol [69-65-8]
$C_6H_{14}O_6$ BM 182,17

Manitol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_{14}O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau granul mengalir bebas; tidak berbau; rasa manis.

Kelarutan Serbuk atau hablur; putih atau hampir putih.

Baku pembanding *Manitol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik*, *penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Manitol BPFI.* Jika spektrum yang diperoleh menunjukkan perbedaan, lakukan perlakuan terhadap *Manitol BPFI* dan *Zat uji* sebagai berikut, sebelum melakukan kembali pengujian spektrum serapan inframerah:

Manitol BPFI Larutkan 25 mg *Manitol BPFI* dalam 0,25 mL air tanpa pemanasan. Larutan jernih. Uapkan hingga kering dengan pemanasan menggunakan *"microwave oven"* 600 – 700 W selama 20 menit, atau panaskan dalam oven pada suhu 100º selama 1 jam, lakukan pengeringan secara bertahap dalam hampa udara hingga diperoleh residu kering putih, tidak lengket atau serbuk kekuningan.

Zat uji Larutkan 25 mg zat dalam 0,25 mL air tanpa pemanasan. Larutan jernih. Uapkan hingga kering dengan pemanasan menggunakan *"microwave oven*" 600 – 700 W selama 20 menit, atau panaskan dalam oven pada suhu 100º selama 1 jam, lakukan pengeringan secara bertahap dalam hampa udara hingga diperoleh residu kering putih, tidak lengket atau serbuk kekuningan.

Jarak lebur <1021> Antara 165º dan 170º.

Kejernihan Larutan <881> Jernih dan tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan 5,0 g zat dalam 50 mL air.

Konduktivitas Tidak lebih dari 20 µS per cm pada suhu 25º. Lakukan penetapan menggunakan 20,0 g zat, larutkan dan encerkan dengan *air bebas karbon dioksida P*, yang disiapkan dengan cara pemanasan sampai 40º-50º, hingga 100 mL. Setelah dingin, ukur konduktivitas larutan sambil diaduk perlahan dengan pengaduk magnetik.

Batas mikroba <51> Jika digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral, Angka Lempeng Total tidak lebih dari 10^2 koloni per g. Jika tidak digunakan untuk sediaan parenteral, angka Angka Lempeng Total 10^3 koloni per g, Angka Kapang dan Khamir tidak lebih dari 10^2 koloni per g. Tidak terdapat *Escherichia coli*.

Endotoksin bakteri <201> Jika digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral tanpa proses penghilangan endotoksin lebih lanjut, memenuhi syarat: tidak lebih dari 4 unit Endotoksin FI untuk sediaan parenteral dengan kadar manitol 100 g per liter atau kurang; tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI untuk sediaan parenteral dengan kadar manitol lebih dari 100 g per liter.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam menggunakan 1 g zat.

Gula mereduksi Tidak lebih dari 0,1% sebagai glukosa. Lakukan penetapan dengan prosedur sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 7 g zat, tambahkan 13 mL air. Didihkan secara perlahan dengan 40 mL *tembaga(II) tartrat alkali LP* selama 3 menit, dan biarkan selama 2 menit: terbentuk endapan. Saring melalui penyaring kaca masir (10 - 16 µm) yang dilapisi *tanah diatome P* atau penyaring kaca masir (5 - 10 µm), Bilas residu dengan air hangat (50º- 60º) hingga air bilasan tidak bersifat basa, dan saring melalui penyaring kaca masir yang sama, buang semua filtrat. Segera larutkan residu dalam 20 mL larutan *besi(III) sulfat LP*, saring melalui penyaring kaca masir, bilas saringan dengan 15–20 mL air. Kumpulkan bilasan dan filtrat, panaskan sampai 80º, titrasi dengan *kalium permanganat 0,02 M LV*: dibutuhkan tidak lebih dari 3,2 mL untuk mengubah warna hijau menjadi merah dan bertahan sekurang-kurangnya selama 10 detik.

Nikel Tidak lebih dari 1 bpj.

Larutan uji Suspensikan 10,0 g zat dalam 30 mL *asam asetat P* encer (115 - 125 g per liter), tambahkan

air, kocok hingga larut. Encerkan dengan air sampai 100 mL. Tambahkan 2,0 mL larutan jenuh *amonium pirolidinditiokarbamat P* (lebih kurang 10 g per liter) dan 10,0 mL *metil isobutil keton P*, kocok selama 30 detik terlindung dari cahaya terang. Biarkan lapisan memisah, gunakan lapisan metil isobutil keton.

Larutan baku nikel LP (10 bpj) Timbang saksama lebih kurang 478 mg *Nikel(II) sulfat heptahidrat P*, masukkan dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum digunakan, pipet 1,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Buat tiga larutan baku dengan prosedur yang sama seperti tertera pada *Larutan uji*. Pada masing-masing larutan baku tambahkan 0,5; 1,0; dan 1,5 mL *Larutan baku nikel LP (10 bpj)*.

Prosedur Ukur serapan ketiga *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara berurutan pada garis emisi 232,0 nm dengan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu "*hollow"* katoda nikel, menggunakan nyala asetilen–udara. Lakukan penetapan blangko. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* terhadap kadar nikel dalam µg per mL. Dari kurva yang diperoleh hitung kadar nikel, Ni, dalam µg per mL *Larutan uji.*

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan keeseuaian sistem A, Larutan kesesuaian sistem B, Larutan baku B, Larutan baku C, Larutan uji, dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji*, *Larutan baku B,* dan *Larutan baku C* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama tidak kurang dari 1,5 kali waktu retensi manitol dan ukur semua respons puncak. *[Catatan Waktu retensi manitol lebih kurang 20 menit].* Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas
Isomalt (puncak pertama)	0,60	-
Maltitol	0,69	-
Isomalt (puncak kedua)	0,73	-
Manitol	1,00	-
Sorbitol	1,20	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku B* (2,0%)
Masing-masing cemaran lain	-	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,1%)
Total isomalt dan maltitol	-	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku B* (2,0%)
Total cemaran	-	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku B* (2,0%)

* Isomalt tereluasi dalam dua puncak. Koeluasi maltitol dan puncak kedua isomalt mungkin terjadi.

* Abaikan respons puncak yang lebih kecil dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Air yang telah diawaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem A Timbang saksama sejumlah sorbitol dan *Manitol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan hingga kadar masing-masing 25,0 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem B Timbang sejumlah maltitol dan isomalt, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan hingga kadar masing-masing 1,0 mg per mL.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Manitol BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan hingga kadar 50 mg per mL.

Larutan baku B Pipet 2,0 mL *Larutan uji*, masukkan dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku C Pipet 0,5 mL *Larutan baku B*, masukkan dalam labu tentukur 20-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraksi yang dipertahankan pada suhu tetap dan kolom 7,8 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L19* dengan porositas 9 µm. Atur suhu kolom pada 85 ± 2° dan suhu detektor pada 40°, laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem A*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak manitol dan sorbitol tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku A* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 1,5 kali waktu retensi manitol dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase manitol, $C_6H_{14}O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku A*; C_S adalah kadar *Manitol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku A*; C_U adalah kadar manitol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika sesuai, pada etiket cantumkan kadar maksimum endotoksin bakteri. Jika sesuai, pada etiket cantumkan zat dapat digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral.

INJEKSI MANITOL
Mannitol Injection

Injeksi Manitol adalah larutan steril atau larutan lewat jenuh manitol dalam *Air untuk Injeksi*. Bila terjadi penghabluran perlu dilakukan penghangatan atau pemanasan dalam otoklaf sebelum digunakan. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_6H_{14}O_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Tidak mengandung zat antimikroba.

Baku pembanding *Manitol BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Uapkan sejumlah injeksi di atas tangas uap sampai kering, keringkan sisa pada suhu 105° selama 4 jam. Residu memenuhi uji berikut, pada 3 mL larutan katekol dalam air (1 dalam 10) yang dibuat segar, tambahkan 6 mL *asam sulfat P* dengan pendinginan. Masukkan masing-masing 3 mL larutan ini ke dalam 2 tabung reaksi. Pada salah satu tabung tambahkan 0,3 mL air (pereaksi blangko) dan pada tabung yang lain tambahkan 0,3 mL larutan manitol dalam air (1 dalam 10). Panaskan tabung di atas api langsung selama lebih kurang 30 detik: larutan dalam tabung yang berisi manitol berwarna merah muda atau merah anggur dan larutan dalam tabung berisi pereaksi blangko berwarna merah muda terang.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan secara potensiometrik menggunakan larutan sebagai berikut: Pada sejumlah larutan injeksi tambahkan 0,3 mL larutan *kalium klorida P* jenuh untuk setiap 100 mL dan jika perlu encerkan dengan air hingga kadar manitol 5%.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Rotasi jenis <1081> Antara +137° dan 145°. Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 g manitol seperti tertera pada *Penetapan kadar* ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 40 mL *amonium molibdat P* (1 dalam 10), jika perlu yang telah disaring. Tambah 20 mL *asam sulfat 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Endotoksin bakteri Tidak lebih dari 0,04 unit *Endotoksin FI* per mg manitol apabila jumlah yang tertera pada etiket injeksi 10% atau kurang, dan tidak lebih dari 2,5 unit *Endotoksin FI* per g manitol apabila jumlah yang tertera pada etiket injeksi lebih dari 10%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Endotoksin Bakteri* <201>.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Air yang telah diawaudarakan.

Larutan resolusi Larutkan sorbitol dan *Manitol BPFI* dengan air hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 4,8 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Manitol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan 500 mg manitol ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 5 mg per mL manitol.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraksi yang dipertahankan pada suhu tetap dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L19*. Atur suhu kolom antara 30º dan 85º, pertahankan ± 2º dari suhu yang dipilih, laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Pada kondisi yang sama lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sorbitol dan manitol tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung presentase manitol, $C_6H_{14}O_6$, dalam injeksi dengan rumus:

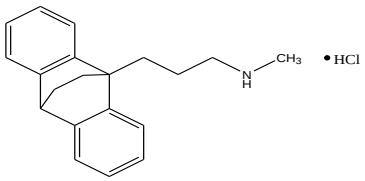
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Manitol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar manitol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal dari kaca atau plastik. Jika kaca, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

Penandaan Pada etiket dinyatakan kadar total dalam mOsmol per L, bila volume lebih kecil dari 100 mL atau pada etiket dinyatakan tidak untuk disuntikkan langsung tetapi harus diencerkan sebelum digunakan, pada etiket dapat dinyatakan kadar total osmolar dalam mOsmol per mL. Pada etiket juga dicantumkan harus dihangatkan sebelum digunakan untuk melarutkan kristal yang terbentuk.

MAPROTILIN HIDROKLORIDA
Maprotiline Hydrochloride



N-Metil-9,10-entanoantrasena-9(10H)-propilamina hidroklorida [10347-81-6]
$C_{20}H_{23}N.HCl$ BM 313,86

Maprotilin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{20}H_{23}N.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, halus, putih hingga hampir putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam metanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam isooktan.

Baku pembanding *Maprotilin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Maprotilin Hidroklorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 100 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Maprotilin Hidroklorida BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm dan 272 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutan (1 dalam 200) menunjukkan reaksi *Klorida* cara *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291> untuk alkaloid hidroklorida.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *2-butanol P -etil asetat P-amonium hidroksida 2 N* (6:3:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm yang telah dicuci dengan kloroform dengan cara mengalirkan kloroform di seluruh permukaan lempeng, dan dikeringkan pada suhu 100° selama 30 menit..

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Maprotilin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg; 0,08 mg; 0,06 mg; 0,04 mg; 0,02 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada *Penjerap*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* yang sebelumnya telah dijenuhkan selama 1 jam dengan meletakkan gelas piala berisi 25 mL *amonium hidroksida P* pada dasar bejana. Biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Paparkan lempeng dengan uap *asam hidroklorida P* selama 30 menit, dan pada ultraviolet intensitas tinggi (1000 sampai 1600 watt) hingga bercak dari *Enceran larutan baku* 0,02 mg per mL tampak jelas. Bandingkan kromatogram di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku* dan jumlah intensitas seluruh bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dibandingkan dengan bercak utama *Larutan baku* dan semua *Enceran larutan baku*, tidak lebih dari 1,0%. *[Perhatian Lampu*

ultraviolet memancarkan radiasi ultraviolet yang berbahaya bagi mata dan kulit]

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 25 mL *raksa(II) asetat LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode kaca dan elektrode kalomel berisi *litium klorida P* jenuh dalam *asam asetat glasial P* seperti tertera pada *Titrimetri* <711>. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 31,39 mg $C_{20}H_{23}N.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET MAPROTILIN HIDROKLORIDA
Maprotiline Hydrochloride Tablets

Tablet Maprotilin Hidroklorida mengandung maprotilin hidroklorida, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, $C_{20}H_{23}N.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Maprotilin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *butil alkohol sekunder P-etil asetat P-amonium hidroksida 2 N* (6:3:1). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm yang telah dieluasi menggunakan kloroform, biarkan kloroform merambat sampai ke seluruh lempeng, kemudian keringkan pada suhu 100° selama 30 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Maprotilin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 100 mg maprotilin hidroklorida, masukkan ke dalam labu sentrifuga bersumbat kaca. Tambahkan 5,0 mL *metanol P*, sonikasi selama 10 menit, kocok secara mekanik selama 10 menit dan sentrifus. Gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada *Penjerap*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* yang sebelumnya telah dijenuhkan selama 1 jam dengan meletakkan gelas piala yang berisi 25 mL *amonium hidroksida P* di dasar bejana kromatografi. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Paparkan lempeng pada uap hidrogen klorida selama 30 menit, kemudian pada cahaya UV intensitas tinggi (1000 sampai 1600 watt) selama 5 menit, *[Perhatian Irradiator UV memancarkan radiasi UV yang berbahaya pada mata dan kulit.]* dan amati di bawah cahaya UV 365 nm: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f bercak utama dari *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL, *asam hidroklorida P* encer (7 dalam 1000).

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Lakukan penetapan persentase maprotilin hidroklorida, $C_{20}H_{23}N.HCl$, yang terlarut secara spektrofotometri seperti tertera pada *Spektrofotometri hamburan cahaya* <1191>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Maprotilin Hidroklorida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati alikot.

Larutan uji Saring sejumlah alikot.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan minimum lebih kurang 268 nm dan panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{20}H_{23}N.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan lebih kurang 4 g tetrametilamonium klorida dalam 495 mL air, tambahkan 500 mL *asetonitril P dan* 1 mL *asam fosfat P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Maprotilin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan masing-masing *metanol P* dan *asam hidroklorida 0,1 N* lebih kurang 10% dari volume labu. Sonikasi selama 5 menit, kemudian encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,75 mg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 15 tablet ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan 100 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, sonikasi, dan kocok sesekali selama 5 menit sampai tablet hancur. Tambahkan 100 mL *metanol P*, kocok dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan air sampai tanda, sentrifus. Gunakan beningan.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,75 mg per mL berdasarkan kekuatan tablet seperti tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 272 nm dan kolom berukuran 8 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L10*, dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

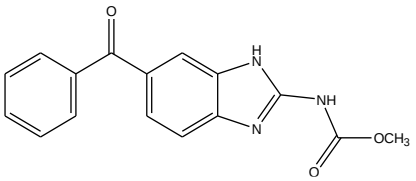
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase maprotilin hidroklorida, $C_{20}H_{23}N.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Maprotilin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

MEBENDAZOL
Mebendazole



Metil 5-benzoil-2-benzimidazolkarbamat [31431-39-7]
$C_{16}H_{13}N_3O_3$ BM 295,29

Mebendazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{13}N_3O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai agak kuning; hampir tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 290º.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam larutan asam mineral encer, dalam etanol, dalam eter dan dalam kloroform; mudah larut dalam asam format.

Baku pembanding *Mebendazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mebendazol BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-asam format 96% P* (90:5:5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mebendazol BPFI* lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Enceran larutan baku Pipet 1 mL *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan campuran *kloroform P-asam format 96% P* (9:1) sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dalam 1,0 mL *asam format 96% P* dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada jarak yang sama, pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Biarkan totolan mengering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku* dan tidak ada bercak lain dari *Larutan uji* yang lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 225 mg zat, larutkan dalam 30 mL *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan sistem elektrode kaca-kalomel. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 29,53 mg $C_{16}H_{13}N_3O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SUSPENSI ORAL MEBENDAZOL
Mebendazole Oral Suspension

Suspensi Oral Mebendazol adalah mebendazol dalam pembawa air. Mengandung mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Mebendazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Campur sejumlah volume suspensi oral setara dengan 200 mg mebendazol dengan 20 mL campuran *kloroform P-asam format 96 %* (19:1). Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Tablet Mebendazol*, dimulai dari "panaskan suspensi diatas tangas air selama beberapa menit." Hasil memenuhi persyaratan.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,0.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Mebendazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, dan tambahkan 90 mL *kloroform P*, 7 mL *isopropil alkohol P* dan 2 mL *asam format 96%*. Kocok sampai larut, tambahkan *isopropil alkohol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL ke dua, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda. Larutan mengandung mebendazol lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan uji 1 Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 1000 mg mebendazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam format 96%* sampai tanda dan campur. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL kedua, tambahkan 40 mL *asam format 96%* dan panaskan di dalam tangas air pada suhu 50º selama 15 menit. Dinginkan, tambahkan air sampai tanda, kocok dan saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang. Pipet 10 mL filtrat ke dalam corong pisah 250 mL, tambahkan 50 mL air dan 50 mL *kloroform P*, kocok selama lebih kurang 2 menit. Biarkan memisah dan pindahkan lapisan kloroform ke dalam corong pisah 250 mL kedua, cuci lapisan air dua kali tiap kali dengan 10 mL *kloroform P*, tambahkan cucian kloroform ke dalam corong pisah kedua, buang lapisan air. Cuci gabungan lapisan kloroform dengan campuran 4 mL *asam hidroklorida 1 N* dan 50 mL larutan *asam format 96%* dalam air (1:10), dan pindahkan lapisan kloroform ke dalam labu tentukur 100-mL. Ekstraksi air cucian dua kali, tiap kali dengan 10 mL *kloroform P*, tambahkan ekstrak gabungan kloroform ke dalam labu tentukur di atas, tambahkan 2 mL *asam format 96%* dan 7 mL *isopropil alkohol P*, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda, kocok. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda.

Larutan uji 2 (bila suspensi oral dikemas dalam siring yang terkalibrasi untuk pemberian mebendazol dengan dosis meningkat) Ukur sejumlah volume tertentu suspensi oral ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *asam format 96%* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 40 mL *asam format 96%* dan panaskan dalam tangas air pada suhu 50º selama 15 menit. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji 1* dimulai dari "*Dinginkan, tambahkan air sampai tanda".*

Larutan blangko Campur 90 mL *kloroform P* dengan 2 mL *asam format 96%* dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *isopropil alkohol P* sampai tanda dan kocok. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL yang kedua, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 247 nm, menggunakan *Larutan blangko*. Hitung jumlah dalam mg mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, dalam suspensi oral yang digunakan pada *Larutan uji 1* dengan rumus:

$$200C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Mebendazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji 1* dan *Larutan baku.*

Bila diperlukan, hitung jumlah dalam mg mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, dalam suspensi oral yang digunakan pada *Larutan uji 2* dengan rumus:

$$20.000\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

V adalah volume dalam mL labu tentukur yang digunakan pada pembuatan *Larutan uji 2*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji 2* dan *Larutan baku.*

TABLET MEBENDAZOL
Mebendazole Tablets

Tablet Mebendazol mengandung mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Mebendazol BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-asam format 96% P* (90:5:5).

Pelarut Campuran *kloroform P-asam format 96% P* (19:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Mebendazol BPFI* larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 10 mg per mL.

Larutan uji Serbuk haluskan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 200 mg mebendazol, campur dengan 20 mL *Pelarut*, hangatkan di atas tangas air selama beberapa menit, dinginkan dan saring melalui penyaring kaca masir ukuran medium.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang 15 cm. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f, bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL larutan *natrium lauril sulfat 1,0%* dalam *asam hidroklorida 0,1 N.*

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 120 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{13}N_3O_3$ terlarut dengan menggunakan metode berikut:

Dapar Larutkan 8,0 g *natrium hidroksida P* dalam 2000 mL air, tambahkan 3,0 g *natrium lauril sulfat P*, campur. Tambahkan 20 mL *asam fosfat P*, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P– Dapar* (3:7) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Mebendazol BPFI* ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10 mL *asam format P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sama dengan alikot.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, dan kolom 4,6 mm x 3 cm berisi bahan pengisi *L7*, laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan alikot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Toleransi Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{13}N_3O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Mebendazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 4 mL *asam format 96% P*. Tambahkan *isopropil alkohol P* sampai tanda. Pipet 0,5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda.

Larutan uji Campur 1 tablet dengan 20 mL *asam format 96% P* di dalam labu tentukur 100-mL, panaskan di atas tangas uap selama 15 menit. Dinginkan, tambahkan *isopropil alkohol P* sampai tanda, dan saring melalui penyaring kaca masir ukuran medium. Masukkan sejumlah filtrat yang setara dengan 1 mg mebendazol yang diukur saksama ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *isopropil alkohol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 310 nm, menggunakan larutan *asam format 96% P* dalam *isopropil alkohol P* (1 dalam 500) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah mg mebendazol dalam tablet yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Mebendazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar mebendazol dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan tingkat pengenceran; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-kalium fosfat monobasa 0,05 M* (60:40) atur pH hingga 5,5 dengan penambahan *asam fosfat 0,1 M* atau *natrium hidroksida 1 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Mebendazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 10 mL *asam format P*, panaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit. Kocok secara mekanik selama 5 menit, tambahkan 90 mL *metanol P* dan biarkan dingin. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 □m atau lebih halus.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg mebendazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 50 mL *asam format P*, panaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit. Kocok secara mekanik

selama 1 jam, encerkan dengan air sampai tanda, campur dan saring. Pipet 5 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan larutan *asam format P* dalam *metanol P* (1:9) sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 247 nm, pra-kolom berisi bahan pengisi *L1* dan kolom analitik 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dan pertahankan suhu pada lebih kurang 30°, laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1%.

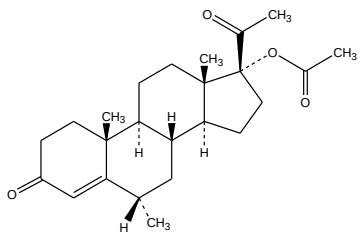
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$10.000\ C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Mebendazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak mebendazol *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MEDROKSIPROGESTERON ASETAT
Medroxyprogesterone Acetate



17-Hidroksi-6α-metilpregn-4-en-3,20-dion asetat [71-58-9]
$C_{24}H_{34}O_4$ BM 386,53

Medroksiprogesteron Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{24}H_{34}O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 205°; stabil di udara.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; larut dalam aseton dan dalam dioksan; agak sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Medroksiprogesteron Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Medroksiprogesteron Asetat BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 241 nm: berbeda tidak lebih dari 2,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara + 45º dan + 51º; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam *dioksan P.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Cemaran organik A medroksiprogesteron asetat Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *heksan P-tersier butil metil eter P-tetrahidrofuran P* (45:45:10).

Larutan baku Timbang masing-masing sejumlah *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Medroksiprogesteron Asetat BPFI*, larutkan dalam *metilen klorida P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 20 mg per mL dan 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *metilen klorida P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Penampak bercak Timbang 20 g *asam p-toluen sulfonat P*, larutkan dalam 100 mL *etanol P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang 10 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 120° selama 10 menit. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan lempeng

pada suhu 120° selama 10 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 365 nm: tiap bercak yang memberikan fluoresensi berwarna biru dengan harga R_f lebih tinggi dari bercak utama *Medroksiprogesteron Asetat* dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dibandingkan dengan fluoresensi biru bercak dari *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (3:2), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah megestrol asetat dan *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 62,5 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak megestrol asetat dan medroksiprogesteron asetat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$2500\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg untuk membuat *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak utama dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (60:40), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dalam *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

INJEKSI SUSPENSI MEDROKSIPROGESTERON ASETAT
Medroxyprogesterone Acetate Injectable Suspension

Injeksi Suspensi Medroksiprogesteron Asetat adalah suspensi steril medroksiprogesteron asetat dalam media berbasis air yang sesuai. Mengandung medroksiprogesteron asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Masukkan sejumlah injeksi suspensi setara dengan lebih kurang 50 mg medroksiprogesteron asetat ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus, enaptuangkan beningan dan cuci padatan dua kali, tiap kali dengan 15 mL air, buang air cucian. Larutkan padatan dalam 10 mL *kloroform P*, pindahkan ke dalam gelas piala kecil, uapkan kloroform di atas tangas uap dan keringkan pada suhu 105º selama 3 jam: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gera*k Campuran 700 mL *butil klorida P* dan 300 mL *heksan P*, yang keduanya telah dijenuhkan dengan air, dan 80 mL *asetonitril P*. Kadar asetonitril boleh bervariasi untuk memenuhi syarat *Kesesuaian sistem* dan untuk mendapatkan waktu eluasi masing-masing lebih kurang 12 menit untuk progesteron dan lebih kurang 15 menit untuk medroksiprogesteron asetat. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil.

Larutan baku internal Buat larutan progesteron dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 8 mg *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*, larutkan dalam 20,0 mL *Larutan baku internal*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi suspensi setara dengan lebih kurang 50 mg medroksiprogesteron asetat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 25,0 mL *kloroform P* ke dalam wadah, kocok selama lebih kurang 20 menit dan sentrifus. Pipet 4 mL lapisan kloroform ke dalam wadah yang sesuai, uapkan sampai kering. Pipet 20 mL *Larutan baku internal*, masukkan ke dalam wadah untuk melarutkan residu.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 2 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutkan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak progesteron dan medroksiprogesteron tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Medroksiprogesteron asetat*. Hitung jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, dalam tiap mL injeksi suspensi yang digunakan dengan rumus:

$$125\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL injeksi suspensi yang digunakan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak medroksiprogesteron asetat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET MEDROKSIPROGESTERON ASETAT
Medroxyprogesterone Acetate Tablets

Tablet Medroksiprogesteron Asetat mengandung medroksiprogesteron asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Medroksiprogesteron Asetat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Gerus sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 25 mg medroksiprogesteron asetat dengan 15 mL *kloroform P*, saring, uapkan kloroform di atas tangas uap dan keringkan residu pada 105° selama 3 jam: residu menunjukkan reaksi seperti tertera pada uji *Identifikasi A* dalam *Medroksiprogesteron Asetat*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *natrium lauril sulfat 0,5%*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{34}O_4$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air* (60:40). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan natrium lauril sulfat persediaan Timbang 180 g *natrium lauril sulfat P* ke dalam labu tentukur 2000-mL. Tambahkan 1500 mL air dan aduk hingga larut. *[Catatan diperlukan pengadukan dalam beberapa jam agar dapat larut]* Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 70 mg *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Larutkan dalam 140 mL *Larutan natrium lauril sulfat persediaan*

[Catatan Jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan Medroksiprogesteron Asetat BPFI sebelum diencerkan dengan air, buat segar setiap hari] dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 20 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 40 mL *Larutan natrium lauril sulfat persediaan* dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan stabil dalam 7 hari.

Larutan uji Pipet 15 mL alikuat, saring dan buang 5 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 8 cm berisi bahan pengisi *L7*, laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_{24}H_{34}O_4$ terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 50% (Q) $C_{24}H_{34}O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Medroksiprogesteron Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan campuran *etanol P*-air (3:1) hingga kadar lebih kurang 15 µg per mL.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan campuran *etanol P*-air (3:1) sampai volume dan kocok selama 15 menit, saring. Encerkan sejumlah filtrat secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 15 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan* baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. Hitung jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, dalam tablet dengan rumus:

$$C\left(\frac{T}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *T* adalah jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat dalam tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar medroksiprogesteron asetat dalam µg per mL *Larutan uji*, A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Medroksiprogesteron Asetat.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg medroksiprogesteron asetat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL. Tambahkan 25,0 mL *asetonitril P*, kocok sampai semua serbuk terbasahi. Sonikasi tidak kurang 10 menit dan sentrifus, gunakan beningan.

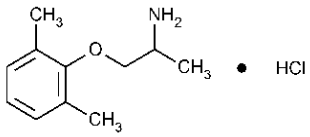
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Medroksiprogesteron Asetat.* Hitung jumlah dalam mg medroksiprogesteron asetat, $C_{24}H_{34}O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Medroksiprogesteron Asetat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

MEKSILETIN HIDROKLORIDA
Mexiletine Hydrochloride



(±)-*1-Metil-2-(2,6-sililoksi)etilamina hidroklorida*
[5370-01-04]
$C_{11}H_{17}NO.HCl$ BM 215,72

Meksiletin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{11}H_{17}NO.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol kering; agak sukar larut dalam asetonitril; praktis tidak larut dalam eter. Tidak optis aktif (larutan 1 dalam 20).

Baku pembanding *Meksiletin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Meksiletin Hidroklorida BPFI*.

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P - amonium hidroksida P* (425:70:50).

Penampak bercak 1 Buat larutan *garam fast blue BB P* (1 dalam 500) dalam *metanol P*.

Penampak bercak 2 Buat larutan *kalium hidroksida P* (1 dalam 5) dalam *metanol P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meksiletin Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* setengah jenuh, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak 1*, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit. Amati bercak pada lempeng dengan menyemprotkan *Penampak bercak 2*: harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Pada 3 mL larutan (1 dalam 60) tambahkan 1 mL *amonium hidroksida 6 N* saring, dan asamkan filtrat dengan 2 mL *asam nitrat P*. Tambahkan 1 mL *perak nitrat LP*: terbentuk endapan putih seperti dadih, larut dalam *amonium hidroksida 6 N* berlebih (adanya klorida).

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Kemurnian kromatografi Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Enceran larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan mengandung *Meksiletin Hidroklorida BPFI* lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-mL, larutkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali suntikan *Enceran larutan baku* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Enceran larutan baku* tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$500\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Meksiletin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Enceran larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak meksiletin dari *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar natrium asetat Larutkan 11,5 g *natrium asetat anhidrat P* dalam 500 mL air, tambahkan 3,2 mL *asam asetat glasial P*, campur dan biarkan dingin. Atur pH hingga 4,8±0,1 dengan penambahan *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar natrium asetat* (600:400), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meksiletin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan resolusi Buat larutan 2-feniletilamin hidroklorida dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi *L1* dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm, laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap 20 µL *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak 2-feniletilamin dan meksiletin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif

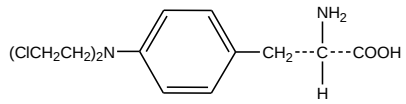
2-feniletilamin dan meksiletin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg meksiletin hidroklorida, $C_{11}H_{17}NO.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Meksiletin hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak meksiletin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MELFALAN
Melphalan



L-3-[p-[Bis(2-kloroetil)amino]fenil]alanina [148-82-3]
$C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ BM 305,2

Melfalan mengandung tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$, dihitung terhadap zat kering dan bebas klor terionisasi.
[Perhatian Hati-hati jangan terhirup partikel melfalan dan hindari kontak dengan kulit]

Pemerian Serbuk, hampir putih hingga kekuningan; bau lemah. Melebur pada suhu lebih kurang 180º disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam kloroform, dan dalam eter; larut dalam asam mineral encer; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol.

Baku pembanding *Melfalan Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Lakukan koreksi *Susut pengeringan* untuk analisis kuantitatif dengan mengeringkan sebagian kecil baku pembanding pada suhu 105º sampai bobot tetap. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 200.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Melfalan Hidroklorida BPFI*.

B. Pada 1 mL larutan (1 dalam 10.000) dalam *etanol P* di dalam tabung reaksi bersumbat kaca, tambahkan 1 mL *dapar asam ftalat pH 4,0*, 1 mL larutan *4-(p-nitrobenzil)piridina P* dalam *aseton P* (1 dalam 20) dan 1 mL larutan *natrium klorida P 0,9%*. Panaskan di atas tangas air pada suhu 80º selama 20 menit dan segera dinginkan. Tambahkan 10 mL *etanol P* dan 1 mL *kalsium hidroksida 1 N*: terjadi warna lembayung hingga merah-lembayung.

C. Panaskan 100 mg dengan 10 mL *natrium hidroksida 0,1 N* di atas tangas air selama 10 menit: larutan yang diperoleh, setelah diasamkan dengan *asam nitrat 2 N*, menunjukkan reaksi *Klorida cara A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -30º dan -36º, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 70 mg per mL, yang dibuat dengan pemanasan secara hati-hati.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Klor terionkan Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 75 mL air dan 2 mL *asam nitrat P*, biarkan selama 2 menit. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV;* tentukan titik akhir secara potensiometrik: tidak lebih dari 1,0 mL *perak nitrat 0,1 N* diperlukan per 500 mg zat.

Kandungan nitrogen <581> *Metode II* Tidak kurang dari 8,90% dan tidak lebih dari 9,45% N, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan lebih kurang 325 mg zat yang ditimbang saksama dan *asam sulfat 0,1 N LV* sebagai titran.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, larutkan dalam 20 mL *natrium hidroksida 0,5 N*. Tutup gelas piala dengan kaca arloji, didihkan selama 30 menit, jika perlu tambahkan air untuk mengganti air yang menguap. Dinginkan, netralkan terhadap *fenolftalein LP* dengan *asam asetat P*, tambahkan 1 mL *asam asetat P* berlebih. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*; tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode perak dan kalomel. Elektrode kalomel telah dimodifikasi dan berisi larutan jenuh *kalium sulfat P*. Dari hasil yang diperoleh pada penetapan klor terionkan, hitung volume dalam mL *perak nitrat 0,1 N* yang setara dengan klor terionkan dalam sejumlah zat yang digunakan pada penetapan kadar; kurangkan dari volume titran.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 15,26 mg $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET MELFALAN
Melphalan Tablets

Tablet Melfalan mengandung Melfalan, $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Melfalan Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya, di lemari pendingin.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan Kadar*.

B. Serbuk haluskan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 2 mg melfalan, kocok dengan 20 mL *etanol P*, saring. 1 mL larutan yang diperoleh memenuhi uji *Identifikasi B* dalam *Melfalan*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P-amonium asetat P-asam asetat glasial P-trietilamin P* (1500:500:2:2:0,4), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Melfalan Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar seperti *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan alikot.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 5 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 10 mL air dan 10 mL *etanol P*, sonikasi, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda, campur dan saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Melfalan hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar 10 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 260 nm dan menggunakan *etanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, melfalan, $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$C\left(\frac{T}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{305{,}20}{341{,}67}\right)$$

C adalah kadar *Melfalan Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *T* adalah jumlah melfalan dalam mg yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar melfalan dalam µg per mL *Larutan uji*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku; 305,20* dan *341,67* berturut-turut adalah bobot molekul melfalan dan melfalan hidroklorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *dietilamin 0,025 M* dalam campuran *metanol P* dan air (1:1), atur pH hingga 5,5 dengan penambahan *asam hidroklorida 3,5 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera dalam *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Melfalan hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar 0,9 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur-100 mL yang berisi 75 mL *etanol P* dan 2,0 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Kadar melfalan hidroklorida 90 µg per mL (setara dengan 80 µg melfalan per mL).

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet, masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan 8 mg melfalan anhidrat ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 75 mL *etanol P* dan 2,0 mL *asam asetat glasial P*, sonikasi selama 15 menit, dinginkan. Encerkan dengan *etanol P* sampai tanda, campur. Saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas sedang, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 4,2 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L7*, laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 10 dan 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung

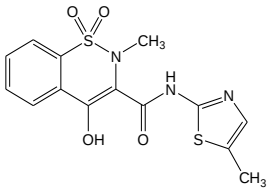
jumlah dalam mg melfalan, $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}1C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{305{,}20}{341{,}67}\right)$$

C adalah kadar *Melfalan Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak yang diperoleh pada *Larutan baku* dan *Larutan uji; 305,20* dan *341,67* berturut-turut adalah bobot molekul melfalan dan melfalan hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca tertutup baik, tidak tembus cahaya.

MELOKSIKAM
Meloxicam



4-Hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2,-benzotiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida [71125-38-7]
$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ BM 351,40

Meloksikam mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk kuning pucat.

Kelarutan Larut dalam dimetilformamida; sukar larut dalam aseton; sangat sukar larut dalam metanol dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Meloksikam BPFI. Senyawa Sejenis A Meloksikam BPFI. Senyawa Sejenis B Meloksikam BPFI. Senyawa Sejenis C Meloksikam BPFI. Senyawa Sejenis D Meloksikam BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Meloksikam BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *metanol P* pada panjang gelombang antara 240-450 nm menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Meloksikam BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metoda III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan Uji 1 atau Uji 2 tergantung pada proses produksi yang digunakan].*

Uji 1

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat monobasa 0,1%* atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Larutan B Metanol P.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 4 mg *Meloksikam BPFI, Senyawa Sejenis A Meloksikam BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Meloksikam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 5 mL *metanol P* dan 0,3 mL *natrium hidroskida 1 N*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Meloksikam BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, larutkan dalam 5 mL *metanol P* dan 0,3 mL *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, larutkan dalam 5 mL *metanol P* dan 0,3 mL *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor panjang gelombang dengan deteksi pada panjang gelombang 260-350 nm; kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 45°, laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 2	60	40	Isokratik
2 – 10	60 → 30	40 → 70	Gradien linier
10 – 15	30	70	Isokratik
15 – 15,1	30 → 60	70 → 40	Gradien linier
15,1 – 18	60	40	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap puncak meloksikam pada lebih kurang 7 menit seperti tertera pada *Tabel 1*. Pada 350 nm: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A meloksikam dan meloksikam tidak kurang dari 3,0; pada 260 nm: resolusi,

R, antara senyawa sejenis B meloksikam dan meloksikam tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram pada panjang gelombang 260 nm dan 350 nm, dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Meloksikam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar meloksikam dalam mg per mL *Larutan uji*; *F* adalah faktor respons relatif (lihat *Tabel 1*); r_U adalah respons puncak untuk masing-masing senyawa sejenis pada *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak meloksikam pada 350 nm dari *Larutan baku*. *[Catatan Untuk senyawa sejenis yang tertera pada Tabel 1, hitung persentase masing-masing cemaran menggunakan respons puncak pada panjang gelombang yang tertera pada Tabel 1. Untuk cemaran yang tidak diketahui, respons puncak yang digunakan adalah respons puncak pada panjang gelombang yang memberikan respons lebih besar]*. Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Perkiraan Retensi Relatif	Panjang gelombang (nm)	Faktor Respons Relatif (F)	Batas cemaran (w/w, %)
4-Hidroksi-2-metil-2*H*-1,2-benzotiazin-3-asam karboksilat etilester 1,1-dioksida(senyawa sejenis A meloksikam)	1,4	350	0,5	0,1
2-Amino-5-metil-tiazol (senyawa sejenis B meloksikam)	0,4	260	1,0	0,1
4-Hidroksi-2-metil-*N*-(*N'*-etil-5-metil-2-tiazolil)-2*H*-1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksida	1,9	350	1,0	0,05
4-Hidroksi-2-metil-*N*-(*N'*-metil-5-metil-2-tiazolil)-2*H*-1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksida	1,7	350	1,0	0,05
Cemaran individu yang tidak diketahui	-	260 / 350	1,0	0,1
Jumlah semua cemaran	-	-	-	0,3

Uji 2

Bila bahan memenuhi uji ini, pada etiket dinyatakan memenuhi *Uji 2 Senyawa sejenis*.

Larutan A dan *Larutan B* Lakukan seperti tertera pada *Uji 1*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer A Campuran *Pengencer B-natrium hidroksida 0,4 N* (50:3).

Pengencer B Campuran air-*metanol P* (60:40).

Larutan persediaan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Meloksikam BPFI* larutkan dalam *Pengencer A* hingga kadar 50 µg per mL. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda.

Larutan persediaan baku 2 Timbang saksama masing-masing lebih kurang 5 mg *Senyawa sejenis B Meloksikam BPFI*, *Senyawa Sejenis C Meloksikam BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Meloksikam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 6 mL *natrium hidroksida 0,4 N*, sonikasi selama 2 menit. Tambahkan 40 mL *metanol P*, sonikasi selama 2 menit, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet masing-masing 1 mL *Larutan persediaan baku 1* dan *Larutan persediaan baku 2* ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda.

Larutan persediaan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung *Meloksikam BPFI* 2 mg per mL dalam *Pengencer A.*

Larutan kesesuaian sistem Pipet 5 mL *Larutan persediaan kesesuaian sistem* dan 1 mL *Larutan persediaan baku 2* ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, larutkan dengan 10 mL *Pengencer A*, encerkan dengan *Pengencer B* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 2 panjang gelombang dengan deteksi pada panjang gelombang 260 nm dan 350 nm; kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 45°, laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 25	45	55	Isokratik
25 – 30	45 → 30	55 → 70	Gradien linier
30 – 40	30	70	Isokratik
40 – 45	30 → 45	70 → 55	Gradien linier
45 – 50	45	55	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap puncak meloksikam pada lebih kurang 5 menit seperti tertera pada *Tabel 2*; dan resolusi, *R*, antara senyawa sejenis D meloksikam dan meloksikam pada 350 nm tidak kurang dari 5,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang pada panjang gelombang 350 nm untuk senyawa sejenis C meloksikam dan senyawa sejenis D meloksikam tidak lebih dari 5,0%; dan pada panjang gelombang 260 nm senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram pada panjang gelombang 260 nm dan 350 nm, dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak yang menunjukkan senyawa sejenis yang diperoleh dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa sejenis BPFI* yang ditetapkan dalam mg per mL *Larutan baku. [Catatan Gunakan kadar Meloksikam BPFI untuk menghitung total cemaran yang tidak diketahui];* C_U adalah kadar meloksikam dalam mg per mL *Larutan uji*. *[Catatan Gunakan respons puncak Meloksikam BPFI untuk menghitung total cemaran yang tidak diketahui; untuk cemaran yang ditetapkan, hitung persentase kandungan masing-masing cemaran menggunakan respons puncak Larutan uji seperti tertera pada Tabel 2. Untuk cemaran yang tidak diketahui, hitung jumlah persentase menggunakan respons puncak yang direkam pada panjang gelombang yang memberikan respons paling besar].* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2*:

Tabel 2

Cemaran	Perkiraan Retensi Relatif	Panjang gelombang (nm)	Batas cemaran (w/w,%)
2-Amino-5-metil-tiazol (senyawa sejenis B meloksikam)	0,8	260	0,1
Isopropil-4-hidroksi-2-metil-2*H*-1,2-benzotiazin-3-karboksilat-1,1-dioksida (senyawa sejenis C meloksikam)	3,2	350	0,1
4-Metoksi-2-metil-*N*-(5-metil-1,3-tiazol-2il)-2*H*-1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksida (senyawa sejenis D meloksikam)	2,4	350	0,1
Cemaran individu yang tidak diketahui	-	260 / 350	0,1
Total cemaran	-	-	0,3

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *amonium asetat 0,1%* atur pH hingga 9,1 dengan penambahan larutan *amonia 10%*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (58:42). Saring dan awaudarakan, Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing lebih kurang 4 mg *Meloksikam BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Meloksikam BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 25 mL *metanol P* dan 0,1 mL *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Meloksikam BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 50 mL *metanol P* dan 0,2 mL *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dengan 50 mL *metanol P*. Tambahkan 0,2 mL *natrium hidroksida 1 N*, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 360 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 45°, laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A meloksikam dan meloksikam berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara dua puncak tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan puncak meloksikam tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak meloksikam. Hitung jumlah dalam mg meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Meloksikam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang.

SUSPENSI ORAL MELOKSIKAM
Meloxicam Oral Suspension

Suspensi Oral Meloksikam mengandung meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Meloksikam BPFI. Senyawa Sejenis B Meloksikam BPFI.*

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Masukkan sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 2,5 mg meloksikam ke dalam labu tentukur 10-mL. Encerkan dengan *aseton P* sampai tanda, dan kocok selama 10 menit. Jika perlu, saring melalui kertas saring berlipat.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Meloksikam BPFI* dalam 1 mL air dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (80:20:1).

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara, amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f dari bercak gelap utama yang diperoleh dari *Larutan uji* (lebih kurang 0,45) sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,5.

Kekentalan <1051> Antara 40 dan 100 sentipois; lakukan penetapan pada suhu 20º menggunakan *"shear rate programmable rotational viscometer".*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat pH 7,5.*

Alat tipe 2: 25 rpm.

Waktu:15 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{13}N_3O_4S$ yang terlarut menggunakan metode sebagai berikut:

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20,83 mg *Meloksikam BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dalam 5 mL *metanol P* dan 1 mL *natrium hidroksida 0,1 M*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 8,3 µg per mL.

Larutan uji Kocok masing-masing sejumlah 6 sampel selama 15 menit. Timbang saksama sejumlah suspensi oral setara dengan 7,5 mg meloksikam, masukkan ke dalam gelas piala 10 mL yang telah ditara, catat bobot. Lakukan hal yang sama untuk 5 sampel berikutnya. Masing-masing sampel tuang tepat di bagian tengah labu disolusi, dan bilas masing-masing gelas piala dengan lebih kurang 20 mL media yang diambil dari labu disolusi.

Turunkan dayung secara hati-hati hingga mencapai tinggi yang dipersyaratkan dan alat mulai dioperasikan. Setelah 15 menit, ambil 20 mL alikuat, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang 3 mL filtrat pertama.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 362 nm dengan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung jumlah meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ yang terlarut dengan rumus:

$$900\left(\frac{C_S d}{W_U L}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)100$$

900 adalah volume *Media disolusi* dalam mL; C_S adalah kadar *Meloksikam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *d* adalah bobot jenis dalam g per mL suspensi oral; W_U adalah bobot suspensi oral dalam mg; *L* adalah kadar meloksikam yang tertera pada etiket dalam mg per mL; *100* adalah faktor konversi persentase; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Batas mikroba <51> Jumlah total angka mikroba aerob tidak lebih dari 100 cfu per g atau 100 cfu per mL. Angka jamur dan kapang tidak lebih dari 50 cfu per g atau 50 cfu per mL. Memenuhi persyaratan uji *Escherichia coli.*

Kemurnian kromatografi Senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 0,15%; masing-masing produk degradasi tidak lebih dari 0,2% dan jumlah semua produk degradasi tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Pengencer, Larutan baku persediaan senyawa sejenis, Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Encerkan *Larutan baku persediaan senyawa sejenis* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,08 µg per mL.

Larutan baku senyawa sejenis Encerkan *Larutan baku persediaan senyawa sejenis* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada panjang gelombang maksimum 260 nm seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 10%. Lakukan kromatografi berturut-turut terhadap *Larutan baku senyawa sejenis*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada panjang gelombang maksimum 260 nm seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan puncak senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku senyawa sejenis* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada panjang gelombang 260 nm dan 360 nm. Lakukan kromatografi selama lebih kurang 20 menit atau dua kali waktu retensi meloksikam. Hitung persentase senyawa sejenis B meloksikam dengan rumus:

$$\left(\frac{5000}{L}\right)\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah kadar meloksikam yang tertera pada etiket dalam mg per mL; *C* adalah kadar *Senyawa sejenis B Meloksikam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku senyawa sejenis*; *V* adalah volume dalam mL suspensi oral yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U adalah respons puncak senyawa sejenis B meloksikam yang diperoleh dari *Larutan uji* pada panjang gelombang 260 nm dan r_S adalah respons puncak senyawa sejenis B meloksikam yang diperoleh dari *Larutan baku senyawa sejenis* pada panjang gelombang 260 nm. Hitung persentase masing-masing produk degradasi yang tidak diketahui dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing produk degradasi pada panjang gelombang 360 nm; r_S adalah jumlah respons puncak meloksikam dan semua cemaran yang diperoleh dari *Larutan uji* pada panjang gelombang 360 nm.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 2 g *asam sitrat monohidrat P* dan 2 g *asam borat P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 2,9 dengan penambahan *trinatrium sitrat dihidrat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P-asetonitril P (*565:260:200). Ambil 1000 mL larutan ini tambahkan 200 mg *natrium dodesil sulfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 3 g *asam borat P* dan 1,5 g *trinatrium sitrat dihidrat P* ke dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 8,3 dengan penambahan *natrium hidroksida 2 N*. Campur 420 mL larutan ini dengan 420 mL *methanol P* dan 160 mL *asetonitril P*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 67 mg *Meloksikam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 3,0 mL *dimetilformamida P*. Kocok hingga larut dan biarkan selama lebih kurang 5 menit. Tambahkan 15 mL *metanol P*, encerkan dengan *Pengencer* hingga dibawah garis tanda. Sonikasi selama 30 menit dan kocok sampai larut. Biarkan sampai suhu ruang. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,27 mg per mL.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis Timbang saksama lebih kurang 21 mg *Senyawa Sejenis B Meloksikam BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 3,0 mL *dimetilformamida P*, kocok dan biarkan selama 5 menit, tambahkan 15 mL *metanol P*, dan lebih kurang 60 mL *Pengencer*. Sonikasi dan campur hingga larut, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Encerkan sejumlah volume larutan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 8,4 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 15 mg meloksikam, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 3,0 mL *Larutan baku persediaan senyawa sejenis*, tambahkan 3,0 mL *dimetilformamida P*, kocok dan biarkan selama lebih kurang 5 menit, tambahkan 15 mL *metanol P*, tambahkan *Pengencer* sampai dibawah tanda. Sonikasi selama 30 menit, kocok kuat kuat setiap lebih kurang 5 menit, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Kocok dan biarkan mengendap, saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm melalui pra-penyaring serat kaca.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 15 mg meloksikam, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 3,0 mL *dimetilformamida P*, kocok dan biarkan selama lebih kurang 5 menit, tambahkan 15 mL *metanol P*, tambahkan *Pengencer* hingga di bawah tanda. Sonikasi selama 30 menit, kocok kuat tiap 5 menit, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Kocok dan biarkan mengendap, saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm melalui pra-penyaring serat kaca.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan 360 nm, kolom

4 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 40º, laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* selama lebih kurang 20 menit atau dua kali waktu retensi meloksikam, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: pada panjang gelombang 360 nm resolusi antara meloksikam dan puncak lain yang terdekat tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan puncak meloksikam tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera dalam *Prosedur*: pada panjang gelombang 360 nm; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pada panjang gelombang 360 nm. Hitung jumlah dalam mg meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ dalam mg per mL suspensi oral dengan rumus:

$$50\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Meloksikan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL suspensi oral yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak meloksikam *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 360 nm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

TABLET MELOKSIKAM
Meloxicam Tablets

Tablet Meloksikam mengandung meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Meloksikam BPFI. Senyawa Sejenis B Meloksikam BPFI.*

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-amonia 25%* (80:20:1).

Larutan natrium hidroksida metanol 0,1 N Encerkan 100 mL *natrium hidroksida 1 N* dengan *metanol P* hingga 1000 mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan sejumlah tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg meloksikam, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan lebih kurang 5 mL *Larutan natrium hidroksida metanol 0,1 N*, tambahkan 20 mL *metanol P*, aduk selama lebih kurang 15 menit. Saring campuran dan gunakan filtrat.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Meloksikam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dalam 2 mL *Larutan natrium hidroksida metanol 0,1 N*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL, Dapar fosfat pH 7,5 yang dibuat dengan melarutkan 6,81 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 800 mL air, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,5 N* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ yang terlarut dengan prosedur sebagai berikut:

Larutan baku 1 (Untuk tablet yang mengandung 7,5 mg meloksikam) Timbang saksama lebih kurang 33,3 mg *Meloksikam BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,0 mL *metanol P*; 1,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 25 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku 2 (Untuk tablet yang mengandung 15 mg meloksikam) Timbang saksama lebih kurang 33,3 mg *Meloksikam BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,0 mL *metanol P*; 1,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan alikuat yang disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 10 µm. Buang beberapa mL filtrat pertama.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji*, dan serapan *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 362 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$900\left(\frac{C_S}{L}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)100$$

900 adalah volume *Media disolusi;* C_S adalah kadar *Meloksikam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah jumlah dalam mg meloksikam tiap tablet seperti

yang tertera pada etiket; *100* adalah faktor konversi persentase; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Toleransi: Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Senyawa sejenis B meloksikam tidak lebih dari 0,15%; masing-masing cemaran lainnya tidak lebih dari 0,2%; total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 4 mL *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5 mL *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera dalam *Penetapan kadar*, kecuali lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak meloksikam tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%; dan perbandingan *"signal to noise"* puncak meloksikam dalam kromatogram *Larutan kesesuaian sistem* tidak kurang dari 10,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Tetapkan waktu retensi relatif untuk puncak cemaran terhadap puncak meloksikam. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{5000}{3}\right)\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{A}{L}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons relatif untuk masing-masing senyawa sejenis dan setara dengan 2,7 untuk senyawa sejenis dengan waktu retensi relatif lebih kurang 0,5 (senyawa sejenis B meloksikam [2-amino-5-metiltiazol]) dan 1,0 untuk semua cemaran lain; *C* adalah kadar *Meloksikam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg, tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; *A* adalah bobot rata-rata tablet; *L* adalah jumlah dalam mg meloksikam dalam tiap tablet yang tertera pada etiket; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak meloksikam dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 2,0 g *amonium fosfat dibasa P* dalam 1000 mL air, dan atur pH hingga 7,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan B Campuran *metanol P-isopropanol P* (650:100).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A-Larutan B* (63:37). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan [Catatan Larutan baku persediaan dibuat dengan kadar akhir dalam mg per mL lebih kurang setara dengan kadar Larutan uji persediaan]. Timbang saksama sejumlah *Meloksikam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 1 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 30 mL *metanol P*, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL *natrium hidroksida 1 N* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 15 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 25-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji persediaan Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan lebih kurang 100 mL *natrium hidroksida 1 N*, kocok untuk mendispersikan tablet, dan tambahkan 800 mL *metanol P*. Sonikasi selama lebih kurang 15 menit, kemudian aduk selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring larutan dan gunakan filtrat.

Larutan uji Pipet 15 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 25-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom pelindung berisi bahan pengisi *L1*, kolom 4 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit, pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak meloksikam tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg meloksikam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

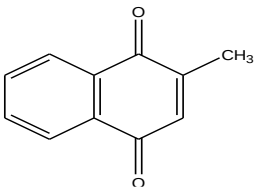
$$5000\left(\frac{C}{3}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Meloksikam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons

puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

MENADION
Menadione



2-Metil-1,4-naftokuinon [58-27-5]
$C_{11}H_8O_2$ BM 172,18

Menadion mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{11}H_8O_2$, dihitung terhadap zat kering.
[Perhatian Serbuk menadion menyebabkan iritasi pada saluran pernapasan dan kulit, dan larutan dalam etanol dapat menyebabkan bengkak]

Pemerian Serbuk atau hablur, kuning cerah; praktis tidak berbau; dipengaruhi oleh cahaya matahari.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam minyak nabati; agak sukar larut dalam kloroform dan dalam etanol.

Baku pembanding *Menadion BPFI [Perhatian Hindari kontak dan hindarkan dari paparan cahaya];* lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Menadion BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 5 µg per mL dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Menadion BPFI;* serapan masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021>*Metode I* Antara 105º dan 107º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P.*

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P.*

Fase gerak Gunakan pelarut *kloroform P.*

Penampak bercak Gunakan penampak bercak nomor 1.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam labu 150 mL. Tambahkan 15 mL *asam asetat glasial P* dan 15 mL *asam hidroklorida 3 N*, putar labu hingga zat larut. Tambahkan lebih kurang 3 g serbuk zink, tutup labu dengan penutup yang dilengkapi dengan katup Bunsen, kocok, dan diamkan di tempat gelap selama 1 jam, sambil sering dikocok. Enaptuangkan dengan cepat melalui penyaring kapas ke dalam labu lain, cuci segera labu reduksi 3 kali tiap kali dengan 10 mL air yang baru dididihkan dan telah didinginkan, tambahkan 0,1 mL *ortofenantrolin LP*, titrasi segera kumpulkan filtrat dan air cucian dengan *serium (IV) sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL serium(IV) sulfat 0,1 N
setara dengan 8,609 mg $C_{11}H_8O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

INJEKSI MENADION
Menadione Injection

Injeksi Menadion adalah larutan steril menadion dalam minyak. Mengandung menadion, $C_{11}H_8O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Menadion BPFI [Perhatian Hindari kontak dan hindarkan dari paparan cahaya];* lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih 58,3 unit Endotoksin FI per mg menadion.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar *[Perhatian Selama penetapan hindarkan menadion dan larutannya dari pengaruh cahaya.]*

Pelarut Campuran *etanol P-eter P* (1:1).

Amonia alkohol Campuran volume sama *amonium hidroksida P* dan *etanol P*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Menadion BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Simpan larutan dalam wadah tertutup rapat di tempat gelap, dingin, dan gunakan dalam waktu 7 hari.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg menadion, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, campur.

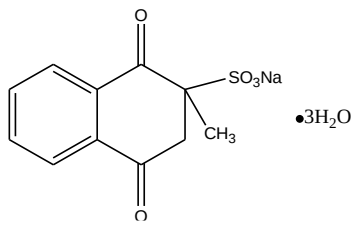
Prosedur Masukkan 1,0 mL *Larutan baku* dan 1,0 mL *Larutan uji* masing-masing ke dalam dua labu tentukur 50-mL, tambahkan masing-masing 4 mL *etanol P*, campur. Kemudian ke dalam masing-masing labu tambahkan 1,0 mL larutan yang dibuat dengan melarutkan 50 mg *2,4-dinitrofenilhidrazin P* dalam 20 mL campuran *asam hidroklorida 3 N*-air (2:1). Letakkan labu dalam tangas air; pertahankan suhu pada 70º-75º selama 15 menit, kocok kuat tiap 2-3 menit. Segera setelah pemanasan, dinginkan hingga suhu lebih kurang 25º, tambahkan ke dalam masing-masing labu, 5 mL *Amonia alkohol*. Kocok, tambahkan *etanol P* sampai tanda, campur, biarkan selama 15 menit, dan enaptuangkan dari minyak yang memisah. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 635 nm menggunakan pereaksi tanpa zat sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg menadion, $C_{11}H_8O_2$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$0{,}1\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Menadion BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

MENADION NATRIUM BISULFIT
Menadione Sodium Bisulphite



1,2,3,4-Tetrahidro-2-metil-1,4-diokso-2-naftalena sulfonat garam natrium asam trihidrat [130-37-0]

$C_{11}H_9NaO_5S.3H_2O$ BM 324,24

Menadion Natrium Bisulfit adalah campuran yang terdiri dari menadion natrium bisulfit dan natrium bisulfit. Mengandung tidak kurang dari 63,0% dan tidak lebih dari 75,0% $C_{11}H_9NaO_5S.3H_2O$, dan tidak kurang dari 30,0% dan tidak lebih dari 38,0% $NaHSO_3$.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter; praktis tidak larut dalam benzen.

Baku pembanding *Menadion Natrium Bisulfit BPFI.*

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 100 mg dengan 10 mL air dalam corong pisah, tambahkan 3 mL larutan *natrium karbonat monohidrat P* (1 dalam 10). Ekstraksi endapan dua kali, tiap kali dengan 5 mL *kloroform P*. Saring lapisan kloroform melalui penyaring yang telah dicuci dengan *kloroform P*, uapkan filtrat dengan aliran udara hingga kering. Larutkan sisa dalam beberapa mL *etanol P*, uapkan hingga kering: jarak lebur sisa antara 104º dan 107º .

B. Pada 50 mg endapan yang diperoleh pada *Identifikasi A*, tambahkan 5 mL air dan 75 mg *natrium bisulfit P*, panaskan di atas tangas uap sambil dikocok kuat-kuat hingga larut, larutan hampir tidak berwarna. Encerkan dengan air secukupnya hingga 50 mL, campur. Pada 2 mL tambahkan 2 mL campuran *etanol P* dan *amonium hidroksida P* volume sama, kocok. Tambahkan 3 tetes *etil sianoasetat P*: terjadi warna biru keunguan yang dengan penambahan 1 mL larutan *natrium hidroksida P* 33,3% berubah menjadi hijau kemudian kuning.

C. Pada 2 mL larutan 4% tambahkan beberapa tetes *asam hidroklorida encer P*, hangatkan: tercium bau belerang dioksida.

Natrium Bisulfit Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 15 mL, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 25,0 mL *iodum 0,1 N*, tutup, campur, biarkan selama 5 menit. Tambahkan hati-hati 1 mL *asam hidroklorida P*, titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, menggunakan indikator *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL iodum 1,0 N
setara dengan 5,203 mg $NaHSO_3$

Selenium <391> Tidak lebih dari 3 bpj.

Air <1031>*Metode I* Antara 9,0% dan 13,0%.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Menadion BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 2 mL ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 mL ke dalam corong pisah, tambahkan 40 mL *kloroform P* dan 5 mL larutan *natrium karbonat monohidrat P* (1 dalam 10), kocok kuat-kuat selama 30 detik, biarkan memisah. Saring lapisan kloroform melalui kapas yang telah dibasahi dengan *kloroform P* ke dalam labu tentukur 200-mL. Bilas segera penyaring dengan 40 mL *kloroform P*. Campur bilasan ke dalam ekstrak yang terdapat dalam labu tentukur. Ekstraksi lapisan air dua kali, tiap kali dengan 20 mL *kloroform P*, saring tiap ekstrak, cuci segera penyaring tiap kali dengan 20 mL *kloroform P*. Campur semua filtrat dan cairan cucian ke dalam ekstrak yang terdapat dalam labu tentukur. Encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 2 mL ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

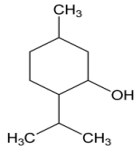
Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm terhadap blangko campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (1:50). Hitung jumlah dalam mg $C_{11}H_9NaO_5S_3H_2O$, menadion natrium bisulfit dengan rumus:

$$100\left(\frac{330,28}{172,18}\right)\left(C\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Menadion Bisulfit BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

MENTOL
Menthol



Sikloheksanol, 5-Metil-2-(1-metiletil) [1490-04-6]
$C_{10}H_{20}O$ BM 156,27

Mentol adalah alkohol yang diperoleh dari bermacam-macam minyak permen atau yang dibuat secara sintetik. Mentol dapat berupa levorotatori (*l*-mentol) yang berasal dari alam atau sintetik, atau rasemat (*dl*-mentol). Mengandung, $C_{10}H_{20}O$, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%.

Pemerian Hablur heksagonal atau serbuk hablur, tidak berwarna, biasanya berbentuk jarum, atau massa yang melebur; bau enak seperti minyak permen.

Kelarutan Sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam heksan; mudah larut dalam asam asetat glasial, dalam minyak mineral, dalam minyak lemak, dan dalam minyak atsiri.

Baku pembanding *Mentol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Memenuhi persyaratan *Rotasi optik* <1081>.

Jarak lebur *l*-mentol <1021> Antara 41º dan 44º.

Jarak beku *dl*-mentol <1101> Lakukan penetapan sebaiknya dalam ruangan dengan suhu di bawah 30º dan kelembapan relatif di bawah 50%. Masukkan lebih kurang 10 g mentol rasemat, yang sebelumnya telah dikeringkan dalam desikator di atas silika gel selama 24 jam, ke dalam tabung reaksi kering dengan diameter dalam 18 - 20 mm, dan lelehkan isinya pada suhu lebih kurang 40º. Masukkan tabung reaksi dalam air dengan suhu antara 23º-25º, dan aduk isi tabung terus menerus dengan termometer, atur ujung termometer tetap terendam dalam cairan. Mentol rasemat membeku pada suhu antara 27º - 28º. Setelah suhu beku stabil, tambahkan beberapa mg mentol rasemat yang telah dikeringkan ke dalam massa yang membeku, dan lanjutkan pengadukan: setelah beberapa menit suhu naik dengan cepat menjadi 30,5º hingga 32,0º.

Rotasi jenis <1081> Antara -51º dan -45º untuk *l*-mentol; antara -2º dan +2º untuk *dl*-mentol; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg zat per mL *etanol P*.

Residu tidak mudah menguap Tidak lebih dari 0,05%. Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, uapkan dalam cawan porselen terbuka yang telah ditara, di atas tangas uap, dan keringkan residu pada suhu 105º selama 1 jam.

Senyawa mudah teroksidasi dalam *dl*-mentol Masukkan 500 mg zat ke dalam tabung reaksi yang bersih dan kering, tambahkan 10 mL larutan kalium permanganat, yang dibuat dengan mengencerkan 3 mL *kalium permanganat 0,1 N* dengan air hingga 100 mL. Masukkan tabung reaksi ke dalam gelas piala yang

berisi air dengan suhu antara 45º-50º. Angkat tabung dari tangas air pada selang waktu 30 detik, campur cepat dengan pengocokan: warna ungu kalium permanganat masih tampak setelah 5 menit.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%, total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.
Larutan baku internal, *Larutan baku*, *Sistem kromatografi*, dan *Kesesuaian sistem* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *heksan P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 1µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram , dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus :

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji* dan r_T adalah total semua respons puncak dari *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah anetol, larutkan, dan encerkan dengan *heksan P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mentol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m dilapisi 1 µm fase diam *G16*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa, laju alir lebih kurang 10 mL per menit dan sistem injeksi dengan "*split ratio*" 10:1. Pertahankan suhu injektor, kolom, dan detektor berturut-turut pada 250º, 130º dan 250º. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk mentol dan anetol berturut-turut adalah 0,5 dan 1,0; faktor ikutan tidak lebih besar dari 2,0 dan simpangan baku perbandingan relatif respons puncak mentol terhadap anetol pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase mentol, $C_{10}H_{20}O$, dalam zat dengan rumus:

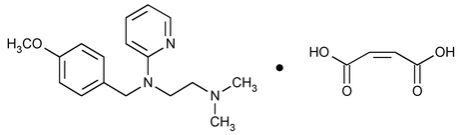
$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak mentol terhadap anetol pada *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Mentol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar mentol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket harus tertera mentol rasemat atau mentol-levorotatori.

MEPIRAMIN MALEAT
Pirilamin Maleat
Mepyramin Maleat



2-[[2-(Dimetilamino)etil](p-metoksibenzil)-amino]-piridin maleat (1:1) [59-33-6]
$C_{17}H_{23}N_3O.C_4H_4O_4$ BM 401,46

Mepiramin Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{17}H_{23}N_3O.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih, biasanya berbau lemah. Larutan bersifat asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Mepiramin Maleat BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mepiramin Maleat BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *asam sulfat 0,5 N*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mepiramin Maleat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang lebih kurang 236 nm dan 312 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Suhu lebur <1021> *Metode I* Antara 99º dan103º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik

UJI 1

Lakukan penetapan secara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etilasetat P-dietilamina P-n-heksan P-metanol P* (93:7:1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mepiramin Maleat BPFI,* larutkan dalam campuran *metanol P-amonium hidroksida P* (200:1) hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. Encerkan dengan pelarut yang sama hingga diperoleh *Larutan baku A, B* dan C dengan komposisi sebagai berikut:

Larutan baku	Pengenceran	Kadar baku pembanding mg per mL	Persentase (%, untuk pembanding dengan Larutan uji)
A	(1 dalam 4)	0,1	0,5
B	(3 dalam 20)	0,06	0,3
C	(1 dalam 20)	0,02	0,1

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam campuran *metanol P-amonium hidroksida P* (200:1) hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Prosedur Totolkan masing-masing terpisah 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku A, B* dan *C* pada lempeng kromatografi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm *[Catatan Lempeng telah dilalui Fase gerak selama 2 jam dan dikeringkan]*. Masukkan ke dalam bejana kromatografi hingga *Fase gerak* merambat tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng dan biarkan kering di udara, amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama pada kromatogram dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau intensif dari bercak utama *Larutan baku A* (0,5%) dan jumlah semua bercak lain kecuali bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

UJI 2

Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *amonium asetat 0,01 M-metanol P-trietilamin P* (40:60:0,1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mepiramin Maleat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan kocok.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 25 menit. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. *[Catatan Abaikan respons puncak maleat yang terelusi dekat dengan puncak pelarut.]* Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right) \times 10.000$$

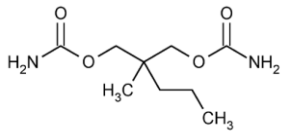
r_i adalah respons puncak masing-masing cemarandan r_S adalah respons puncak utama *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Mepiramin Maleat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat kering, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*. Tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai warna hijau biru. Lakukan penetapan blangko dan koreksi jika perlu.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 20,07 mg $C_{17}H_{23}N_3O.C_4H_4O_4$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

MEPROBAMAT
Meprobamate



2-metil-2-propil-1,3-propandiol dikarbamat
[57-53-4]
$C_9H_{18}N_2O_4$ BM 218,25

Meprobamat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_9H_{18}N_2O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih; bau khas; rasa pahit.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam aseton dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Meprobamat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* (lebih kurang 1 mg dalam 200 mg), menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Meprobamat BPFI*. Jika terjadi perbedaan, larutkan masing-masing zat dan baku pembanding dalam *aseton P* hingga kadar lebih kurang 8 mg per mL. Encerkan 0,1 mL dengan 1 mL *n-heptan P* dan uapkan pelarut di bawah aliran gas *nitrogen P* pada suhu lebih kurang 30º. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu ruang selama 30 menit; ulangi pengujian terhadap residu.

B. Harga R_f bercak utama *Enceran larutan uji* sesuai dengan bercak yang diperoleh dari *Larutan baku* 1,0 mg per mL, seperti tertera pada *Cemaran organik*.

Jarak lebur <1021> Antara 103º dan 107º, jarak antara suhu awal dan suhu akhir melebur tidak lebih dari 2º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60º selama 3 jam.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *heksan P-aseton P-piridin P* (7:3:1).

Penampak bercak Larutkan 1 g *vanilin P* dalam campuran *asam sulfat P-etanol P* (160:40) yang telah didinginkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meprobamat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol P*, hingga satu seri enceran dengan kadar lebih kurang 1,0 mg; 0,8 mg; 0,6 mg; 0,4 mg; dan 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 100 mg per mL.

Enceran larutan uji Encerkan sejumlah *Larutan uji*, dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji*, *Enceran larutan uji* dan satu seri enceran *Larutan baku* pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan biarkan kering di udara selama 15 menit. Panaskan lempeng pada pada suhu 100º selama 15 menit, dinginkan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 110º selama 15 - 20 menit, dinginkan dan diamkan lempeng pada suhu ruang sampai terbentuk bercak biru-ungu. *[Catatan Warna terjadi setelah lebih kurang 30-60 menit]*. Amati lempeng dan bandingkan intensitas setiap bercak lain dari kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku*. Tidak ada bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku* 1,0 mg per mL (cemaran 1,0%) dan jumlah intensitas semua cemaran tidak lebih dari 2,0%.

Metil karbamat Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan air yang telah disaring dan diawaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah metil karbamat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat yang telah diserbukkan, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 5,0 mL air, aduk hingga serbuk basah dan terbentuk bubur. Saring melalui wol kaca; gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 3,9 - 4,6 mm x 25 - 30 cm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak metil karbamat. Respons puncak *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak *Larutan baku.*

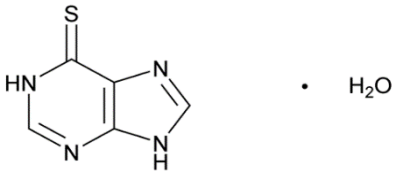
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 40 mL *asam hidroklorida P* dan beberapa batu didih, refluks selama 90 menit. Lepaskan kondensor, dan lanjutkan pendidihan hingga volume 5-10 mL. Dinginkan labu hingga suhu ruang, tambahkan 50 mL air dan 1 tetes *merah metil LP*, sambil didinginkan netralkan hati-hati dengan *natrium hidroksida 10 N* sampai terjadi perubahan warna indikator. Jika perlu tambahkan *asam hidroklorida 1 N* untuk mengembalikan warna merah muda, dan secara hati-hati netralkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Tambahkan campuran 15 mL *formaldehid LP* dan 15 mL air yang sebelumnya telah dinetralkan terhadap *fenolftalein LP* dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* sampai

warna kuning. Tambahkan 0,2 mL *fenolftalein LP* dan lanjutkan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* sampai warna merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N yang digunakan setelah penambahan formaldehid LP setara dengan 10,91 mg $C_9H_{18}N_2O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat

MERKAPTOPURIN
Mercaptopurine



Purin-6-tiol monohidrat [6112-76-1]
$C_5H_4N_4S.H_2O$ BM 170,19
Anhidrat [50-44-2] BM 152,18

Merkaptopurin mengandung tidak kurang dari 97,0 % dan tidak lebih dari 102,0% $C_5H_4N_4S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, warna kuning, tidak berbau atau praktis tidak berbau. Melebur pada suhu tidak lebih dari 308°, disertai peruraian.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam aseton dan dalam eter; larut dalam etanol panas dan dalam larutan alkali encer; sukar larut dalam *asam sulfat 2 N*.

Baku pembanding *Merkaptopurin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zatyang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Merkaptopurin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 12,0%; lakukan penetapan menggunakan 0,3 g zat dalam 30 mL *metanol P* dan 5 g *asam salisilat P* sebagai media.

Fosfor Tidak lebih 0,010%; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan 200 mg zat dengan 2 mL *asam sulfat 15 N* dalam tabung reaksi besar, secara berkala tambahkan *asam nitrat P* tetes demi tetes secara hati-hati. Lanjutkan pemanasan hingga semua cairan praktis menguap dan residu tidak berwarna. Pindahkan residu ke dalam labu tentukur 25-mL dengan bantuan sedikit air, tambahkan 1 mL *asam sulfat 15 N*, 0,5 mL *asam nitrat P*, 0,75 *amonium molibdat LP* dan 1 mL *asam aminonaftolsulfonat LP*, kemudian encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan campuran selama 5 menit, ukur serapan larutan pada panjang gelombang 750 nm terhadap blangko yang diperlakukan sama. Serapan larutan ini tidak lebih besar dari serapan 2 mL larutan baku fosfat yang diperlakukan sama mulai dari "tambahkan 1 mL *asam sulfat 15 N*". Larutan baku fosfat mengandung 43,96 µg *kalium fosfat monobasa P* kering per mL, setara dengan 10 µg P (0,010%).

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *asam format P* 0,1% dalam air.

Larutan B Gunakan campuran *metanol P* dan *Larutan A* (2:98).

Larutan C Gunakan campuran *metanol P* dan *Larutan A* (1:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Merkaptopurin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL. *[Catatan Gunakan metanol P setara dengan 2,5% volume akhir untuk membantu melarutkan].*

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar merkaptopurin lebih kurang 1,2 µg per mL.

Larutan sensitifitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar merkaptopurin lebih kurang 0,06 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per mL. *[Catatan Suntikkan Larutan uji dalam 1 jam persiapan.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggidilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30° dan *"autosampler"* pada 4°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	100	0
8	100	0
20	0	100
25	0	100
27	100	0
30	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogramdan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitifitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *"signal to noise"* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran lain, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak merkaptopurin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Merkaptopurin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji*; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif (menit)	Faktor respon relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A didanosin	0,54	6,3	0,15
Merkaptopurin	1,00	-	-
Merkaptopurin disulfida	2,90	4,4	0,15
Cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,5

Abaikan puncak cemaran yang kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *amonium asetat P* 0,77 g per liter dalam air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P* dan *Larutan A* (25:75).

Larutan baku persediaan Larutan mengandung merkaptopurin 0,2 mg per mL dalam campuran air dan *metanol P* (1:1) yang dibuat sebagai berikut: Timbang saksama sejumlah *Merkaptopurin BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan *metanol P* hingga 50% volume labu tentukur. Kocok secara mekanik hingga larut dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar merkaptopurin 0,02 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama 25 mg zat, pindahkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 25 mL *metanol P*, kocok secara mekanik selama lebih kurang 45 menit dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 20 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggidilengkapi dengan detektor 325 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L68* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogramdan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase merkaptopurin, $C_5H_4N_4S$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Merkaptopurin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu ruang.

TABLET MERKAPTOPURIN
Mercaptopurine Tablets

Tablet Merkaptopurin mengandung merkaptopurin, $C_5H_4N_4S.H_2O$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Merkaptopurin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 325 ± 2 nm dan perbandingan serapan pada panjang gelombang 255 nm

dan 325 nm tidak lebih dari 0,09. Lakukan penetapan menggunakan larutan zat dalam *metanol P*-air (1:1) dengan kadar 5 µg per mL.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi : 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 60 menit

Lakukan penetapan jumlah, $C_5H_4N_4S.H_2O$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fasa gerak Buat larutan 0,1% *asam asetat P* dalam air, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Merkaptopurin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga mendekati kadar *Larutan uji*.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar yang dikehendaki.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 230 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi merkaptopurin tidak kurang dari 4 menit dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, $C_5H_4N_4S.H_2O$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_5H_4N_4S.H_2O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Media disolusi, *Alat*, *Sistem kromatografi*, dan *Prosedur* Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji 1*.

Waktu: 120 menit.

Toleransi Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_5H_4N_4S.H_2O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Gunakan *asam format P* 0,1%.

Larutan B Campuran *metanol P- Larutan A* (1:49). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan C Campuran *metanol P-Larutan A* (1:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Merkaptopurin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *metanol P* lebih kurang *2,5%* volume labu, dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Kadar merkaptopurin lebih kurang 0,06 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 0,2 µg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar merkaptopurin lebih kurang 0,06 µg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* sejumlah 10% volume labu, kocok secara mekanik tidak kurang dari 30 menit. Encerkan dengan air sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Saring menggunakan penyaring membran PVDF dengan porositas 0,45 µm, buang 3 mL filtrat pertama.

Larutan uji Pipet 6 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Kadar merkaptopurin lebih kurang 0,12 mg per mL. Saring menggunakan penyaring membran PVDF dengan porositas 0,45 µm, buang 5 mL filtrat pertama. *[Catatan Gunakan Larutan uji dalam waktu 1 jam.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom dan *'sample chamber*" berturut-turut pada 30° dan 4°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	100	0
8	100	0
20	0	100
25	0	100
27	100	0
30	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam

kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak merkaptopurin dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Merkaptopurin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar merkaptopurin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; dan *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran. *[Catatan Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,05%.]* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A didanosin	0,54	6,3	0,3
Merkaptopurin	1,00	-	-
Merkaptopurin disulfida	2,90	4,4	0,4
Cemaran lain	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	0,6

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang sejumlah *amonium asetat P*, larutkan, dan encerkan hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,77 g per L.

Larutan B Campuran *metanol P* -*Larutan A* (1:19).

Larutan C Campuran *metanol P* - *Larutan A* (3:7).

Fase gerak Buat Campuran *Larutan B* - *Larutan C* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P* - air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Merkaptopurin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* sejumlah 50% volume labu. Kocok secara mekanik sampai larut, dan encerkan dengan air sampai tanda. Kadar merkaptopurin lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* sejumlah 50% volume labu, kocok secara mekanik tidak kurang dari 30 menit. Encerkan dengan air sampai tanda, kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per mL. Saring menggunakan penyaring membran PVDF dengan porositas 0,45 µm, buang 3 mL filtrat pertama.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung persentase merkaptopurin, $C_5H_4N_4S.H_2O$, dalam tablet dengan rumus:

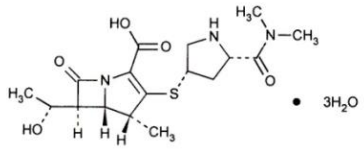
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{170{,}19}{152{,}18}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Merkaptopurin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar merkaptopurin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 170,19* dan *152,18* berturut-turut adalah bobot molekul merkaptopurin dan merkaptopurin anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

MEROPENEM
Meropenem



Asam(4R,5S,6S)-3-[[(3S,5S)-5-(Dimetilkarbamoil)-3-pirolidinil]tio]-6-[(1R)-1-hidroksietil]-4-metil-7-okso-1-azabisiklo[3.2.0]hept-2-ene-karboksilat trihidrat
[119478-56-7]
$C_{17}H_{25}N_3O_5S.3H_2O$ BM 437,52
Anhidrat [96036-03-2] BM 383,47

Meropenem mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{17}H_{25}N_3O_3S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Meropenem BPFI;* merupakan bentuk trihidrat, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat*

pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku

Pemerian Hablur tidak berwarna sampai putih.

Kelarutan Larut dalam dimetilformamida dan dalam larutan kalium fosfat dibasa 5%; agak larut dalam air dan dalam larutan kalium fosfat monobasa 5%; sangat sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam eter.

Identifikasi

A. Spektrum serapan infra merah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Meropenem BPFI*.

B. Spektrum serapan larutan 30 µg per mL dalam air menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Meropenem BPFI*.

Rotasi jenis <1081> Antara -17º dan -21º; lakukan penetapan pada 20º menggunakan larutan 5 mg per mL.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 100.

Air <1031> *Metoda I* Antara 11,4% dan 13,4%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan pemijaran pada suhu 500°±50°, gunakan desikator berisi silika gel.

Logam berat Tidak lebih dari 10 bpj.

Pereaksi natrium sulfida Larutkan 5 g *natrium sulfida P* dalam campuran 10 mL air dan 30 mL *gliserin P*. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam botol terlindung cahaya, dapat digunakan selama 3 bulan.

Larutan uji Pindahkan 1,0 g zat ke dalam cawan porselen, tutup, lakukan pengarangan dengan perlahan. Setelah didinginkan, tambahkan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*, panaskan dengan hati-hati hingga terbentuk asap putih dan panaskan pada suhu 500º-600º. Dinginkan, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P* dan uapkan di atas tangas air hingga kering. Tetesi residu dengan 3 tetes *asam hidroklorida P*, tambahkan 10 mL air panas dan hangatkan selama 2 menit. Tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP*, tambahkan *amonia LP* tetes demi tetes, sampai larutan bewarna merah muda dan tambahkan 2 mL *asam asetat 1 N*. Jika perlu saring, untuk mendapatkan larutan yang jernih, cuci penyaring dengan 10 mL air. Pindahkan filtrat dan bilasan ke dalam tabung pembanding warna 50 mL dan tambahkan air sampai tanda.

Larutan baku Uapkan campuran 2 mL *asam nitrat P*, 5 tetes *asam sulfat P* dan 2 mL *asam hidroklorida P* di atas tangas air, kemudian uapkan hingga kering di atas tangas pasir dan tetesi residu dengan 3 tetes *asam hidroklorida P*. Lakukan seperti pada *Larutan uji*,dimulai dari "tambahkan 10 mL air panas", kecuali tambahkan air hingga volume 49 mL. Tambahkan 1,0 mL *Larutan baku Pb* seperti tertera pada *Logam berat* <371>.

Prosedur Ke dalam tabung yang mengandung *Larutan uji* dan *Larutan baku*, tambahkan 1 tetes *Pereaksi natrium sulfida*, aduk dan biarkan selama 5 menit. Warna di dalam tabung yang mengandung *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna dalam tabung yang mengandung *Larutan baku.*

Aseton Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan *etilasetat P* dalam *dimetilformamida P* hingga kadar lebih kurang 0,05 µL per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg aseton, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda, kocok. Pipet 1 mL larutan, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*, campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 0,2 mL *dimetilformamida P* dan tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 3 mm x 2 m yang mengandung penyangga *S2*. Pertahankan suhu kolom pada 150º, suhu injektor diatur pada lebih kurang 170º. Gas pembawa adalah nitrogen, dengan laju alir yang diatur hingga waktu retensi aseton lebih kurang 3 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak aseton dan puncak baku internal. Hitung persentase aseton dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{W_A}{5W_U}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

W_A adalah bobot dalam mg aseton dalam *Larutan baku*; W_U adalah jumlah dalam mg meropenem dalam *Larutan uji*; R_U dan R_S adalah perbandingan respons puncak aseton terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kemurnian kromatografi Dua cemaran utama masing-masing tidak lebih dari 0,3%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,3% dihitung terhadap zat anhidrat.Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam fosfat encer Encerkan 10 mL *asam fosfat P* dengan air hingga volume larutan 100 mL.

Pelarut Pipet 1 mL *trietilamin P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi 900 mL air. Atur pH hingga 5,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat encer*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Pipet 1 mL *trietilamin P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi 900 mL air. Atur pH 5,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat encer*, encerkan dengan air sampai tanda. Campur larutan ini dengan 70 mL *asetonitril P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meropenem BPFI,* larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL.*[Catatan Segera setelah pembuatan, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 24 jam]*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zatdan larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL. Gunakan segera.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 40°, laju alir lebih kurang 1,6 mL per menit, atur hingga waktu retensi meropenem antara 5 dan 7 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak cemaran utama lebih kurang 0,45 dan 1,9 relatif terhadap waktu retensi meropenem; efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, selama lebih kurang tiga kali waktu retensi meropenem dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dengan rumus:

$$P\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

P adalah persentase meropenem yang tertera pada etiket dalam *Meropenem BPFI* dihitung terhadap zat anhidrat; C_S adalah kadar *Meropenem BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar meropenem dalam mg per mL *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak meropenem dari *Larutan baku*.

Syarat lain Jika pada etiket tertera Meropenem steril, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Meropenem untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera meropenem harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Meropenem untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam fosfat encer, Pelarut Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik.*

Fase gerak Buat campuran *Pelarut-metanol P* (5:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Meropenem BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan *Pelarut*, goyang hingga larut. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. *[Catatan Segera setelah pembuatan, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 24 jam]*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL dan tambahkan *Pelarut*, goyang hingga larut. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Gunakan segera.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit, atur hingga waktu retensi meropenem lebih kurang 6-8 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg meropenem, $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$P\left(\frac{W_S}{W_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

P adalah persentase meropenem yang tertera pada etiket dalam *Meropenem BPFI* dihitung terhadap zat anhidrat; W_S adalah bobot dalam mg *Meropenem BPFI* dalam *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; W_U adalah bobot dalam mg zat dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak meropenem dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat. Simpan serbuk kering pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

MEROPENEM UNTUK INJEKSI
Meropenem for Injection

Meropenem untuk Injeksi adalah campuran kering steril Meropenem dan Natrium Karbonat, mengandung meropenem, $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Meropenem BPFI;* merupakan bentuk trihidrat, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,125 Unit *Endotoksin FI* per mg meropenem.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam *Uji Sterilitas Sediaan.*

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 7,3 dan 8,3; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 1 dalam 20.

Susut pengeringan <1121> Antara 9,0% dan 12,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65º selama 6 jam.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Campuran *asam fosfat P*- air (1:10).

Dapar Buat campuran *trietilamin P* - air (1:900). Atur pH dengan penambahan *Larutan A* hingga pH 5,0 ± 0,1, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* - *Dapar* (7:100), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meropenem BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Dapar* hingga kadar 0,029 mg per mL. *[Catatan Segera setelah dibuat, simpan dalam lemari pendingin. Larutan stabil selama 24 jam.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Dapar* hingga diperoleh kadar meropenem setara dengan 5 mg per mL. Larutan harus dibuat segar dan digunakan segera.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,6 mL per menit. *[Catatan Atur laju alir hingga waktu retensi meropenem lebih kurang 5-7 menit.]* Waktu eluasi 3 kali waktu retensi meropenem. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak meropenem dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Meropenem BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar meropenem dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; dan *P* adalah potensi meropenem dalam *Meropenem BPFI* (mg per mg). Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Cemaran meropenem I	0,45	0,8
Cemaran meropenem II	1,9	0,6

Natrium Antara 80% dan 120% dari jumlah natrium yang tertera pada etiket.

Larutan A Buat larutan *kalium klorida P* dengan kadar 38,1 g per L.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *natrium klorida P*, yang telah dikeringkan pada suhu 105º selama 2 jam, larutkan, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 25,42 µg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur yang

sesuai, tambahkan *Larutan A* hingga 10% volume labu, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 2,5 µg per mL.

Larutan uji persediaan 1 (Untuk wadah dosis tunggal) Konstitusikan meropenem untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah volume air yang diukur saksama sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Ambil seluruh larutan sedapat mungkin menggunakan jarum hipodermik dan siring yang sesuai, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan air sampai tanda. Kadar meropenem lebih kurang 0,125 mg per mL.

Larutan uji persediaan 2 (Jika pada etiket tercantum meropenem diberikan dalam volume tertentu larutan terkonstitusi.) Konstitusikan meropenem untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah volume air yang diukur saksama, sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan terkonstitusi ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan air sampai tanda. Kadar meropenem lebih kurang 0,125 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan 1* atau *Larutan uji persediaan 2*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Larutan A* sebanyak 10% dari volume labu, encerkan dengan air sampai tanda hingga diperoleh kadar 0,0125 mg per mL.

Blangko Campuran *Larutan A* – air (1:10).

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku, Larutan uji* dan *Blangko* secara berurutan pada garis emisi 589,6 nm dengan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu "*hollow"* katoda natrium dan "*single–slot burner"*, menggunakan nyala asetilen–udara. Hitung persentase natrium, Na, dalam meropenem untuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{22{,}99}{58{,}44}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar natrium klorida dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar meropenem dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*;* 22,99 dan 59,44 berturut-turut adalah bobot atom natrium dan bobot molekul natrium klorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Campuran *asam fosfat P*- air (1:10).

Dapar Encerkan 15 mL larutan *tetrabutilamonium hidroksida P* 25% dengan air hingga 750 mL. Atur pH hingga 7,5 ± 0,1 dengan penambahan *Larutan A*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P - asetonitril P- Dapar* (2:3:15), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Meropenem BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,11 mg per mL. Setelah dibuat, segera simpan larutan dalam lemari pendingin, dan gunakan larutan sebelum 24 jam.

Larutan uji persediaan 1 (untuk wadah dosis tunggal.) Konstitusikan meropenem untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah volume air yang diukur saksama sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Ambil seluruh larutan sedapat mungkin menggunakan jarum hipodermik dan siring yang sesuai, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan air sampai tanda hingga diperoleh kadar meropenem setara dengan 1 mg per mL.

Larutan uji 1 Encerkan sejumlah volume *Larutan uji persediaan 1* dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Biarkan *Larutan uji 1* selama 2 jam pada suhu 25° ± 1º sebelum digunakan.

Larutan uji persediaan 2 (jika pada etiket tercantum meropenem diberikan dalam volume tertentu larutan terkonstitusi.) Konstitusikan meropenem untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah volume air yang diukur saksama, sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan terkonstitusi ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan air sampai tanda hingga diperoleh kadar meropenem setara dengan lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji 2 Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan 2* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Biarkan *Larutan uji 2* selama 2 jam pada suhu 25° ± 1º sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. *[Catatan Atur laju alir hingga waktu retensi meropenem lebih kurang 6-8 menit.]* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku, Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase meropenem, $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, dari wadah atau larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times 100$$

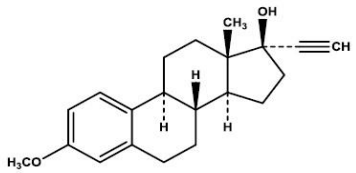
r_U adalah respons puncak meropenem dari *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2*; r_S adalah respons puncak meropenem dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Meropenem BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar meropenem dalam mg per mL *Larutan uji*

1 atau *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; dan *P* adalah potensi meropenem dalam *Meropenem BPFI* (mg per mg).

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam wadah padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket harus tertera jumlah natrium (Na) dalam mg, pada dosis pemberian meropenem.

MESTRANOL
Mestranol



3-Metoksi-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-17-ol [72-33-3]
$C_{21}H_{26}O_2$ BM 310,43

Mestranol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{26}O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform, larut dalam dioksan; agak larut dalam etanol mutlak; sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Mestranol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mestranol BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 100 µg per mL dalam *metanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mestranol BPFI.*

C. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Fase gerak Campuran *kloroform P-etanol mutlak P* (29:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Mestranol BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara, semprot lempeng dengan *Asam sulfat-metanol* seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 5 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet 365 nm: harga R_F bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku.*

Jarak lebur <1021> Antara 146° dan 154°, jarak antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 4°.

Rotasi jenis <1081> Antara +2° dan +8°, lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg zat yang telah dikeringkan dalam satu mL *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Penetapan kadar

Asam sulfat-metanol Pipet 30 mL *metanol P* ke dalam labu tentukur 100-mL, letakkan dalam tangas es. Tambahkan perlahan-lahan dan hati-hati lebih kurang 65 mL *asam sulfat P* sambil terus diaduk. Pertahankan agar suhu tetap di bawah 15º. Biarkan larutan hingga suhu kamar, encerkan dengan *asam sulfat P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mestranol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, *tambahkan kloroform P* sampai tanda.

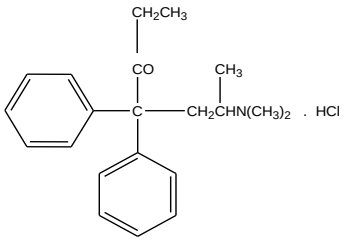
Prosedur Pipet masing-masing 4 mL *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer 25 mL bersumbat kaca. Uapkan larutan di bawah aliran udara lambat, tanpa pemanasan sampai kering. Larutkan residu dalam 0,3 mL *metanol P*. Masukkan labu dalam tangas air, pertahankan suhu pada 25º, pipet 10 mL *Asam sulfat-metanol*, masukkan ke dalam labu, goyang-goyangkan, tutup labu. Tepat 6 menit setelah penambahan *Asam sulfat-metanol*, ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 545 nm, terhadap *Asam sulfat-metanol* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg mestranol, $C_{21}H_{26}O_2$, dengan rumus:

$$4C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Mestranol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

METADON HIDROKLORIDA
Methadone Hydrochloride



6-(Dimetilamino)-4,4-difenil-3-heptanon hidroklorida [1095-90-5]
$C_{21}H_{27}NO.HCl$ BM 345,91

Metadon Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{21}H_{27}NO.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, tidak berwarna atau putih; tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter dan dalam gliserin.

Baku pembanding *Metadon Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metadon Hidroklorida BPFI*.

B. Filtrat menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 100.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam, menggunakan lebih kurang 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481> Jumlah intensitas semua bercak sekunder tidak lebih dari 1,0%

Larutan uji, Larutan baku Gunakan pelarut *etanol P*.

Fase gerak Campuran *metanol P-amonium hidroksida P* (100:1,5)

Panampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomor 3.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 10 mL *asam asetat glasial P* dan 10 mL *raksa(II) asetat LP*, jika perlu hangatkan hingga larut. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 10 mL *dioksan P* dan *kristal violet LP*, titrasi secara cepat dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 34,59 mg $C_{21}H_{27}NO.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

LARUTAN ORAL METADON HIDROKLORIDA
Methadone Hydrochloride Oral Solution

Larutan Oral Metadon Hidroklorida mengandung metadon hidroklorida, $C_{21}H_{27}NO.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metadon Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah volume larutan oral setara dengan lebih kurang 5 mg metadon hidroklorida, dengan 5 mL *natrium karbonat LP* dan ekstraksi dengan 5 mL *kloroform P*: ekstrak memenuhi uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>, menggunakan fase gerak campuran *etanol P-asam asetat glasial P*-air (5:3:2) dan penampak bercak *iodoplatinat LP*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 1,0 dan 4,0.

Etanol <1041> *Metode II* (jika pada etiket dinyatakan mengandung etanol) Antara 90,0% dan 115,0% C_2H_5OH dari jumlah yang tertera pada etiket; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas-cair* seperti tertera pada

Kromatografi <931>, menggunakan aseton sebagai baku internal.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-kalium fosfat monobasa 0,033 M LP* (40:60), atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan pirilamin maleat dalam air dengan kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metadon Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan oral setara dengan lebih kurang 20 mg metadon hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 125 mL. Ekstraksi larutan dua kali, tiap kali dengan 50 mL *eter P*, kumpulkan fase eter ke dalam corong pisah kedua. Masukkan fase air ke dalam labu tentukur 25-mL. Ekstraksi fase eter dengan 2 mL air dan buang fase eter. Masukkan ekstrak air ke dalam labu tentukur 25-mL yang telah berisi fase air, tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 5 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L11*, laju alir lebih kurang 1,3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi baku internal dan metadon hidroklorida berturut-turut lebih kurang 5,5 menit dan 9 menit; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg metadon hidroklorida, $C_{21}H_{27}NO.HCl$, dalam tiap mL larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$25\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Metadon Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL larutan oral yang digunakan; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metadon hidroklorida terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

TABLET METADON HIDROKLORIDA
Methadone Hydrochloride Tablets

Tablet Metadon Hidroklorida mengandung metadon hidroklorida, $C_{21}H_{27}NO.HCI$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metadon Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Pada sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg metadon hidroklorida, tambahkan sejumlah air, kocok dengan 5 mL *natrium karbonat LP* dan ekstraksi dengan 5 mL *kloroform P*. Ekstrak yang diperoleh menunjukkan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281> dengan fase gerak campuran *etanol P-asam asetat glasial P*-air (5:3:2) dan penampak bercak *iodoplatina LP*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL air

Alat tipe I: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Saring sejumlah alikot dan pipet sejumlah volume filtrat setara dengan lebih kurang 400 µg metadon hidroklorida ke dalam corong pisah. Tambahkan 1 mL *asam asetat glasial P* dan 20 mL larutan *ungubromokresol P* yang dibuat dengan melarutkan 200 mg *ungu bromokresol P* dalam 1000 mL larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 50), campur dan ekstraksi dengan 20,0 mL *kloroform P*. Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{27}NO.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot dan serapan ekstrak kloroform larutan baku *Metadon Hidroklorida BPFI* dalam air yang diperlakukan sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 405 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{21}H_{27}NO.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kalium fosfat monobasa 0,03 M* dan *asetonitril P* (60:40), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 3,2 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metadon Hidroklorida BPFI*,larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet

setara dengan lebih kurang 10 mg metadon hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 10 mL *Fase gerak* dan sonikasi sebentar. Kocok secara mekanik selama 15 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L11*, laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

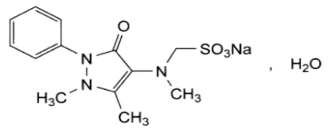
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg metadon hidroklorida, $C_{21}H_{27}NO.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Metadon Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METAMIZOL NATRIUM
Metampiron
Metamizole Sodium



Natrium [(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-N-metilamino] metansulfonat monohidrat [5907-38-0]

$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ BM 351,4

Dipiron mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Metamizol Natrium BPFI; Senyawa Sejenis A Metamizol BPFI; Senyawa Sejenis B Metamizol BPFI; Senyawa Sejenis C Metamizol BPFI; Senyawa Sejenis D Metamizol BPFI; Senyawa Sejenis E Metamizol BPFI.*

Ideftifikasi
Lakukan identifikasi *A* dan *D* atau *B, C* dan *D.*

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metamizol Natrium BPFI.*

B. Larutkan 50 mg zat dalam 1 mL *hidrogen peroksida P*. Terjadi warna biru yang dengan cepat memudar dan berubah menjadi merah intens dalam beberapa menit.

C. Masukkan 100 mg zat dalam tabung reaksi, tambahkan beberapa manik kaca dan larutkan zat dalam 1,5 mL air. Tambahkan 1,5 mL *asam hidroklorida LP* 7,3% kemudian pada ujung terbuka tabung, tempatkan kertas saring yang telah dibasahi larutan *kalium iodat P* 20 mg dalam 2 mL *kanji LP*. Panaskan perlahan, uap belerang dioksida yang terjadi mewarnai kertas saring menjadi biru. Setelah pemanasan perlahan selama 1 menit, ambil batang pengaduk dengan setetes larutan *asam kromotropak P* 1%, garam natrium dalam *asam sulfat P* dan tempatkan pada ujung terbuka tabung: dalam 10 menit terjadi warna biru-violet pada tetesan pereaksi.

D. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>, menggunakan 0,5 mL larutan zat 5,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 5,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Warna dan akromisitas <1291> *Metode III* warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V6*; lakukan penetapan menggunakan larutan 5,0% dalam *air bebas karbon dioksida P* segera setelah disiapkan.

Keasaman-kebasaan Pada 5 mL larutan zat 5,0% dalam *air bebas karbon dioksida P*, tambahkan 0,1 mL *fenolftalein LP*: larutan tidak berwarna. Diperlukan tidak lebih dari 0,1 mL *natrium hidroksida 0,02 N* untuk mengubah warna indikator menjadi merah muda.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%, lakukan penetapan menggunakan 150 mg zat dalam 15 mL air.

Susut pengeringan <1121> Antara 4,9% dan 5,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105º hingga bobot tetap menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 20 bpj. Gunakan 12 mL larutan segar yang dibuat dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 20,0 mL air. Sebagai pembanding, *Larutan baku timbal* 2 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat campuran larutan *natrium dihidrogen fosfat P* 6 mg per mL - t*rietilamina P* (1000:1), atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida P* 42%.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (72:28) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama 5 mg *Senyawa sejenis A Metamizol BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku B Pipet 1 mL *Larutan baku A* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL yang berisi 5,0 mg *Senyawa sejenis E Metamizol*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku C Larutkan 40 mg zat dalam 20,0 mL *metanol P*, didihkan di bawah refluks selama 10 menit. Diamkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* hingga 20 mL.

Larutan baku D Encerkan 1 mL *Larutan baku A* dengan *metanol P* hingga 100,0 mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,8 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan puncak dan bahu (*Hp/Hv*) tidak kurang dari 3,0. *Hp* adalah tinggi puncak senyawa sejenis A dari garis dasar dan *Hv* adalah tinggi di atas garis dasar dari titik terendah kurva pemisah puncak senyawa sejenis A dari puncak senyawa sejenis E. Waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap metamizol tertera pada *Tabel*. (waktu retensi lebih kurang 2 menit)

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku B, C, D*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama empat setengah kali waktu retensi metamizol, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas tertera pada *Tabel.*

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas
Senyawa sejenis A	0,7	-
Senyawa sejenis E	0,8	Tidak lebih dari 1,5 kali respons puncak utama *Larutan baku D* (0,15%)
Metamizol	1	
Senyawa sejenis C	2,5	Tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama *Larutan baku D* (0,5%)
Cemaran lain	-	Tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku D* (0,05%)
Total cemaran	-	Tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama *Larutan baku D* (0,5%)

Abaikan respons puncak kurang dari 0,3 kali respons puncak utama *Larutan baku D* (0,03%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 10 mL *asam hidroklorida 0,01 N* yang sebelumnya telah didinginkan dalam air es. Segera titrasi perlahan dengan *iodum 0,05 N LV*, setiap penambahan iodum larutkan endapan yang terbentuk dengan pengocokan menggunakan pengaduk magnet. Mendekati akhir titrasi, tambahkan 2 mL *kanji LP* dan lanjutkan titrasi hingga terjadi warna biru tidak kurang dari 2 menit. Suhu larutan selama titrasi dipertahankan tidak lebih dari 10°.

Tiap mL iodum 0,05 N
setara dengan 16,67 mg $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik terlindung cahaya.

TABLET METAMIZOL NATRIUM
Tablet Metampiron
Tablet Antalgin
Methampyron Tablets

Tablet Metamizol natrium mengandung Metamizol natrium, $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tidak tertera pada etiket.

Identifikasi Kocok 600 mg serbuk tablet dengan 10 mL air, saring. Filtrat memenuhi *Identifikasi* pada *Metamizol Natrium.*

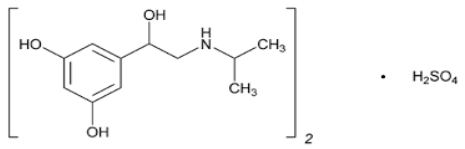
Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Tablet.*

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 400 mg metampiron, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 4 mL air, kocok. Saring melalui penyaring kaca masir ke dalam labu 50 mL. Cuci labu dan penyaring dua kali, tiap kali dengan 2 mL air. Titrasi kumpulkan filtrat dan cairan cucian dengan *iodum 0,1 N LV*.

Tiap mL iodum 0,1 N
setara dengan 17,57 mg $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METAPROTERENOL SULFAT
Metaproterenol Sulfate



(±)-3,5-Dihidroksi-α-[(isopropilamino)metil] benzil alkohol sulfat (2:1) [5874-97-5]
$(C_{11}H_{17}NO_3)_2.H_2SO_4$ BM 520,59

Metaproterenol Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $(C_{11}H_{17}NO_3)_2.H_2SO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat, bebas isopropanol dan bebas metanol.

Pemerian Serbuk hablur, putih hingga hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Metaproterenol Sulfat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Lakukan pengerjaan di tempat kering. Bersifat higroskopik di atas 50% kelembaban relatif.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metaproterenol Sulfat BPFI*.

B. Pada larutan 10 mL per mL tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP:* terjadi warna ungu.

C. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

D. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku,* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Besi <331> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 45 mL air dan tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*.

Metaproteronon sulfat Tidak lebih dari 0,1%; lakukan *Spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>: Daya serap larutan 9,0 mg per mL pada panjang gelombang 328 nm, tidak lebih dari 0,009.

Isopropanol dan metanol Tidak lebih dari 0,3% isopropanol dan tidak lebih dari 0,1% metanol. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku isopropanol Timbang saksama lebih kurang 300 mg isopropanol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi lebih kurang 10 mL air dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 85 mL *piridina P,* campur dan diamkan selama 1 jam. Encerkan dengan *piridina P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *piridina P* sampai tanda, larutan mengandung lebih kurang 30 µg per mL.

Larutan bakumetanol Buat seperti tertera pada *Larutanbaku isopropanol* menggunakan lebih kurang 100 mg *metanol P* yang ditimbang saksama, larutan mengandung lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam lebih kurang 2 mL air dan encerkan dengan *piridina P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 m x 2 mm berisi bahan pengisi 0,1% fase diam *G25* pada partikel penyangga *S7*, dengan ukuran 80 mesh hingga 100 mesh. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada lebih kurang 150º dan 250º. Suhu kolom diatur pada suhu 40º selama 2 menit, naikkan lebih kurang 15º per menit hingga 200º dan pertahankan suhu pada 200º selama 10 menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 15 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan uji*, *Larutan baku isopropanol* dan *Larutan baku metanol* ke dalam kromatograf. Ukur respons puncak isopropanol dan metanol. Hitung jumlah dalam mg isopropanol dan metanol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 0{,}1C$$

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak analit dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku isopropanol* atau *Larutan baku metanol*; *C* adalah kadar isopropanol dalam µg per mL *Larutan baku isopropanol* atau kadar metanol dalam µg per mL *Larutan baku* metanol.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 11,9 g *natrium fosfat dibasaanhidrat P* dalam air hingga 1000 mL.

Larutan B Larutkan 9,1 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Larutan -Larutan B-metanol P* (735:140: 125), saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metaproterenol Sulfat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar 2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm, kolom pelindung 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L7* dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom puncak analit tidak kurang dari 500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

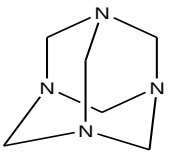
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg metaproterenol sulfat, $(C_{11}H_{17}NO_3)_2.H_2SO_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)50C$$

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Metaproterenol Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

METENAMIN
Methenamine



Heksanmetilentetramin [100-97-0]
$C_6H_{12}N_4$ BM 140,19

Metenamin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_{12}N_4$, dihitung terhadap zat kering di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam.

Pemerian Hablur mengkilap tidak berwarna atau serbuk hablur putih; praktis tidak berbau. Jika kontak dengan api segera memijar, terbakar dengan nyala tanpa asap. Menyublim pada suhu lebih kurang 260° tanpa peleburan. Larutan bereaksi basa terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Metenamin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metenamin BPFI*.

B. Panaskan larutan (1 dalam 10) dalam *asam sulfat 2 N*: terjadi bau formaldehid yang dapat menghitamkan kertas yang dibasahi dengan *perak amonium nitrat LP*. Pada larutan tambahkan *natrium hidroksida 1 N* berlebih: terjadi bau amoniak.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,20 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Sulfat Pada10 mL larutan (1 dalam 50), asamkan dengan 5 tetes *asam hidroklorida P*, tambahkan 5 tetes *barium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan dalam 1 menit.

Garam amonium Pada 10 mL larutan (1 dalam 20), tambahkan 1 mL *kalium raksa(II)-iodida alkalis LP* (*Pereaksi Nessler*): warna campuran tidak lebih gelap dibandingkan dengan campuran 1 mL pereaksi dan 10 mL air.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat yang dilarutkan dalam 10 mL air, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 25 mL. Sebagai pengatur pH gunakan *asam asetat glasial P*.

Penetapan kadar

Larutan asam kromotropat Suspensikan 100 mg *asam kromotropat P* dalam 2 mL air, tambahkan hati-hati 3 mL *asam sulfat P*, biarkan dingin, tambahkan 25 mL *asam sulfat P*, campur. *[Catatan Bila terjadi panas*

berlebih selama pencampuran dan terjadi warna ungu pada larutan, buang larutan ini dan buat larutan baru.]

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 1 g zat kering, masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan 40,0 mL *asam sulfat 1 N LV*, panaskan hati-hati hingga mendidih, tambahkan air sedikit demi sedikit jika perlu, sampai bebas dari formaldehid. Untuk menguji tidak adanya formadehida lakukan dengan menambahkan 1 tetes larutan pada cakram penyaring serat kaca yang sebelumnya telah diberi 3 atau 4 tetes *Larutan asam kromatropat* dan letakkan di atas kaca arloji: formaldehid membentuk warna ungu dengan pereaksi ini. Ulangi lagi pengujian sampai tidak terjadi warna ungu dibandingkan dengan blangko cakram penyaring. Dinginkan, tambahkan 20 mL air dan *merah metil LP*. Titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroklorida 1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam sulfat 1 N
setara dengan 35,05 mg $C_6H_{12}N_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METENAMIN MANDELAT
Methenamine Mandelate

Heksanmetilentetramin monomandelat [587-23-5]
$C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$ BM 292,33

Metenamin Mandelat mengandung tidak kurang dari 95,5% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$, dan mengandung tidak kurang dari 50% dan tidak lebih dari 53,0% asam mandelat, $C_8H_8O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih; rasa asam dan praktis tidak berbau. pH larutan lebih kurang 4. Melebur pada suhu lebih kurang 127° disertai peruraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Metenamin Mandelat BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metenamin Mandelat BPFI*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 g dalam 10 mL air, tambahkan 500 mg *natrium karbonat anhidrat P* sedikit demi sedikit. Uapkan hingga kering, pijarkan residu dengan panas sedang. Tambahkan 20 mL *asam nitrat P*, aduk perlahan-lahan dan saring: kekeruhan yang terjadi pada filtrat tidak lebih keruh dari 0,15 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Sulfat Larutan 200 mg zat dalam 10 mL air, tambahkan 5 tetes *asam hidroklorida 3 N*, dan 5 tetes *barium klorida LP*: tidak terbentuk kekeruhan dalam waktu 1 menit.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 15 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,3 g zat dalam 10 mL air, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida 3 N* dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

Asam mandelat Timbang saksama lebih kurang 90 mg zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL yang berisi 50 mL air. Bila telah larut sempurna, titrasi, dengan *serium(IV) amonium nitrat 0,05 N LV* sambil diaduk dengan pengaduk magnetik. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL serium(IV) amonium nitrat 0,05 N LV
setara dengan 3,804 mg $C_8H_8O_3$

Penetapan kadar

Perak nitrat 0,05 N dalam etanol mutlak Larutkan dengan pengadukan lebih kurang 8,5 g *perak nitrat P* dalam 1000 mL *etanol mutlak P*. Timbang saksama lebih kurang 100 mg *natrium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 110° selama 2 jam, masukkan ke dalam gelas piala 100 mL, dan larutkan dalam 50 mL air. Titrasi dengan *Perak nitrat 0,05 N* dalam etanol mutlak secara potensiometrik menggunakan elektrode indikator batang perak dan elektrode sambungan ganda perak-perak klorida mengandung jembatan garam kalium nitrat. Hitung normalitas titran.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, tambahkan 15 mL *etanol mutlak P*, aduk sampai larut dan tambahkan 40 mL *kloroform P*. Titrasi dengan *Perak nitrat 0,05 N* dalam etanol mutlak, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode indikator batang perak dan elektrode acuan sambungan ganda perak-perak klorida mengandung jembatan garam kalium nitrat.

Tiap mL perak nitrat 0,05 N
setara dengan 7,308 mg $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET METENAMIN MANDELAT
Methenamine Mandelate Tablets

Tablet Metenamin Mandelat mengandung metenamin mandelat, $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.
Baku pembanding *Metenamin Mandelat BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg metenamin mandelat dengan 5 mL *kloroform P*, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Uapkan pelarut, biarkan kering di udara: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metenamin Mandelat BPFI*.

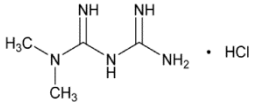
Disolusi <1231>
Media disolusi: 900 mL air
Alat tipe 1: 100 rpm
Waktu: 45 menit
Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$ dengan mengukur serapan alikot yang disaring menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Metenamin Mandelat BPFI* pada media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 257 nm.
Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkantidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 mg metenamin mandelat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL. Lanjutkan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metenamin Mandelat*, mulai dari "tambahkan 15 mL *etanol mutlak P*..."

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METFORMIN HIDROKLORIDA
Metformin Hydrochloride



N,N-dimetilimidodikarbonimidik diamida [1115-70-4]
$C_4H_{11}N_5.HCl$ BM 165,6

Metformin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_4H_{11}N_5.HCl$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.
Pemerian Serbuk hablur putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam metilen klorida, sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Metformin Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari es. Hindarkan dari alkali.

Identifikasi
A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metformin Hidroklorida BPFI*.
B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105^0 selama 2 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Senyawa sejenis A metformin hidroklorida tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0.5%.
Fase gerak Siapkan larutan dalam air, mengandung 17 g dari *amonium fosfat basa* (*amonium dihidrogen fosfat*) per L, tambahkan *asam fosfat mono* sampai didapat pH 3,0 dan homogenkan.
Larutan baku Siapkan larutan dari senyawa sejenis *Metformin BPFI* dalam air yang telah diketahui konsentrasinya 0,2 mg per mL. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. *[Catatan Senyawa sejenis metformin A adalah 1-sianoguanidin]*.
Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*.
Enceran larutan uji Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan fase gerak sampai tanda, dan homogenkan. Pipet 1.0 mL larutan tersebut dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan fase gerak sampai tanda, dan homogenkan.
Larutan resolusi Siapkan larutan dalam air yang mengandung 0.25 mg *metformin hidroklorida* 0.1 mg melamin per mL. Pipet 1.0 mL larutan tersebut ke dalam labu tentukur 50 mL, encerkan dengan fase gerak dan homogenkan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L9*. Laju alir 1 mL sampai 1,7 mL per menit. Rekam respon puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara melamin dan metformin tidak lebih dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram selama dua kali waktu retensi metformin dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis A Metformin BPFI* dalam µg per mL dalam *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons senyawa sejenis A metformin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran dalam zat dengan rumus:

$$0{,}1\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respon peak kemurnian masing-masing yang didapatkan dari larutan uji dan r_s respon peak dari *metformin* yang didapat dari Pengenceran larutan uji.

Penetapan kadar *[Catatan Untuk menghindari pemanasan dari media pereaksi, homogenkan menyeluruh diseluruh proses titrasi, dan hentikan titrasi segera setelah titik akhir tercapai]* Timbang secara saksama lebih kurang 60 mg zat, larutkan dalam 4 mL *asam format anhidrat*. Tambahkan 50 mL *asetat anhidrat*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 8,281 mg $C_4H_{11}N_5$.HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan dalam suhu ruang.

TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA
Metformin Hydrochloride Tablets

Tablet Metformin Hidroklorida mengandung *metformin hidroklorida*, $C_4H_{11}N_5$, tidak kurang dari 95.0% dan tidak lebih dari 105.0%

Baku pembanding *Metformin hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari es. Hindarkan dari alkali.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk tablet setara 20 mg *metformin hidroklorida* dengan 20 mL *etanol mutlak P*, saring uapkan filtrat sampai kering di atas tangas air dan keringkan filtrat pada 105° selama 2 jam. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mestranol BPFI.*

B. Gerus sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 50 mg *metformin hidroklorida* dengan 10 mL air, saring. Pada 5 mL filtrat tambahkan 1.5 mL *natrium hidroksida 5 N*, dan 1mL *1-naphtol LP*, yang disiapkan dengan melarutkan 1 g 1-naphtol dalam larutan yang mengandung 6 g natrium hidroksida dan 16 g natrium karbonat anhidrat dalam 100 mL air. Tambahkan 0.5 mL *Natrium hipoklorit LP*, tetes demi tetes dan kocok: terbentuk warna jingga-merah jika diletakkan pada tempat gelap.

C. Gerus sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 50 mg *metformin hidroklorida* dengan 10 mL air, saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>
Uji 1
Media disolusi : 1000 mL buffer fosfat pH 6.8
Alat tipe 1 : 100 rpm
Waktu : 45 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5$.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot, jika perlu diencerkan dengan media disolusi Jika perlu, bandingkan dengan serapan larutan baku *Metformin HidrokloridaBPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% $C_4H_{11}N_5$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika produk sesuai dengan uji ini, terdapat dalam label sesuai dengan Uji 2 Disolusi pada USP.
Untuk produk yang beretiket mengandung 500 mg *Metformin*
Media disolusi : 1000 mL daparfosfat pH 6,8
Alat tipe2 : 50 rpm
Waktu : 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5$.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu diencerkan dengan media disolusiJika diperlukan, bandingkan dengan serapan larutan baku *metformin hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% $C_4H_{11}N_5$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk produk yang beretiket mengandung 850 mg atau 1000 *Metformin*

Media disolusi : 1000 mL dapar fosfat pH 6,8

Alat tipe2 : 75 rpm

Waktu : 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5$.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*. Jika diperlukan, bandingkan dengan serapan larutan baku *metformin hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% $C_4H_{11}N_5$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 3 Jika produk sesuai dengan uji ini, terdapat dalam label sesuai dengan uji 3 Disolusi pada FI

Media disolusi : 1000 mL dapar fosfat pH 6,8

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 60 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5$.HCl yang dilarutkan mengkuti prosedur yang telah disebutkan sebelumnya.

0,05 M *Natrium fosfat* dengan 1-*asam pentanasulfonat*- Larutkan 1.38 g *natrium fosfat monobasa* dalam 1800 mL. Tambahkan 3.484 g *asam 1-pentansulfonat*, garam *natrium*, dan campur. Tambahkan dengan pengencer *asam fosfat* sampai pH 3.00±0.005. Tambahkan air sampai 2000 mL, dan campurkan.

Fase gerak Siapkan penyaring dan diawaudarakan campuran dari 0,05 *natrium fosfat* dengan larutan *asam 1-petansulfonat* dan *asetonitril* (19:1). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Larutan baku persediaan Timbang secara saksama 25 mg *Metformin Hidroklorida BPFI* dalam labu tentukur 100-mL dan tambahkan 50 mL pengencer. Sonik sampai larut dan encerkan dengan pengencer samapai tanda.

Larutan baku Pipet 10 mL larutan stok standar ke dalam labu tentukur 50 mL dan encerkan dengan pengencer sampai tanda.

Larutan uji ambil sebagian dari larutan yang akan diuji, dan lewatkan pada filter nylon 0.45µm. Encerkan dengan pengencer, jika diperlukan, untuk mendapatkan konsentrasi mirip dengan *larutan baku*.

Sistem kromatografi peralatan kromatografi cair dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera *Prosedur*: faktor ikutan tidak boleh dari 2; efisiensi kolom tidak lebih dari 1500 plat teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah volume yang sama (sejumlah 40 µL) dari *larutan baku* dan *larutan uji* pada alat kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metformin yang terlarut dengan rumus:

$$100\left(\frac{900}{D}\right)\left(\frac{C_S}{LC}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

r_U dan r_S adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*, secara berturut-turut. $C_S$adalah kadar metformin dalam mg per mL dari *larutan baku*, dalam volume 900 mL, dari media, 100 adalah faktor konversi ke persen, D adalah faktor pengencer dari larutan uji, dan LC adalah klaim dalam label tablet, dalam mg.

Toleransi Tidak kurang dari 70% (Q) dari jumlah dalam label $C_4H_{11}N_5$.HCl yang terlarut dalam 60 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,6%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan resolusi*, *Prosedur* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Metformin hidroklorida*.

Larutan uji Timbang dan gerus hingga serbuk halus tidak kurang dari 20 tablet. Ambil satu bagian dari serbuk, setara dengan 500 mg metformin hidroklorida, masukan dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dengan *Fase gerak*, dengan pengocokan, Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan homogenkan. Saring dan gunakan filtrat.

Prosedur Hitung persentase dari masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$0{,}1\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dari Larutan uji; r_S adalah respons puncak metformin dari pengencer Larutan uji.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metformin BPFI* larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak lebih dari 20 tablet. Timbang secara saksama serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg metformin hidroklorida masukkan ke dalam Erlenmeyer 100 mL. Tambahkan 70 mL air, kocok dengan mesin selama 15 menit, encerkan sampai tanda, saring, buang 20 mL filtrat awal. Encerkan 10 mL filtrat dengan air hingga 100 mL. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 1 cm, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, metformin hidroklorida, $C_4H_{11}N_5$.HCl dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

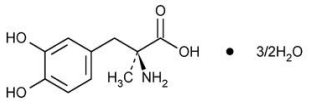
$$10C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Metformin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan dalam suhu ruang terkontrol.

Penandaan Jika digunakan lebih dari satu uji disolusi, pada etiket harus dinyatakan uji disolusi yang digunakan kecuali jika hanya *Uji 1*.

METILDOPA
Methyldopa



L-3-(3,4-Dihidroksifenil)-2-metilalaninseskuihidrat
[41372-08-1]
$C_{10}H_{13}NO_4.1½H_2O$ BM 238,24
Anhidrat [555-30-6] BM 211,22

Metildopa mengandung, $C_{10}H_{13}NO_4$, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk halus; putih sampai putih kekuningan; tidak berbau; dapat mengandung gumpalan rapuh.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam *asam hidroklorida 3 N*; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Metildopa BPFI*; Metildopa BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.; *3-O-Metilmetildopa BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metildopa BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat (1 dalam 25.000) dalam *asam hidroklorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metildopa BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada 10 mg zat, tambahkan 0,15 mL *ninhidrin P* dalam *asam sulfat P* (1 dalam 250); terjadi warna ungu tua dalam waktu 5 - 10 menit. Tambahkan 0,15 mL air; warna berubah menjadi kuning pucat kecoklatan.

Keasaman Larutkan 1,0 g zat dalam *air bebas karbon dioksida P*, dengan pemanasan, tambahkan 1 tetes *merah metil LP*, dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N* hingga warna kuning: diperlukan tidak lebih dari 0,50 mL.

Rotasi jenis <1081> Antara -25º dan -28º, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 44 mg per mL larutan *aluminium(III) klorida* P yang dibuat sebagai berikut: larutkan *aluminium(III) klorida P* dalam air (2 dalam 3) tambahkan *arang jerap P*, saring, dan atur pH hingga 1,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 0,25 N*.

Air <1031> *Metode I* Antara 10,0% dan 13,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

3-O-Metilmetildopa Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *butanol P-asam asetat glasial P-air* (13:3:5) yang dibuat segar.

Penjerap Lempeng kromatografi lapis tipis dengan bahan selulose yang sesuai, setebal 250 µm, yang telah dicuci dengan *Fase gerak*. Cuci lempeng dengan meletakkan di dalam wadah berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga bagian atas lempeng, keringkan dengan aliran udara kering.

Larutan penampak bercak 1 Larutkan 300 mg *p-nitroanilin P* dalam 100 mL *asam hidroklorida 10 N (Larutan A).* Larutkan 2,5 g *natrium nitrit P* dalam 50 mL air *(Larutan B).* Campur 90 mL *Larutan A* dan 10 mL *Larutan B.* Buat larutan segar sesaat sebelum digunakan.

Larutan penampak bercak 2 Larutkan 25 g *natrium karbonat P* dalam 100 mL air.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *3-O-Metilmetildopa BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar 100 µg per mL.

Larutan uji Buat larutan 10 mg per mL dalam *metanol P*.

Prosedur Totolkan sejumlah volume sama (20 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada *Penjerap*. Diameter bercak tidak lebih dari 0,5 cm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*,

biarkan *Fase gerak* merambat sampai lebih kurang 10 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dengan aliran udara kering hingga tidak lagi berbau asam asetat. Letakkan lempeng dengan posisi tegak dan semprot dengan *Larutan penampak bercak 1* hingga lempeng cukup basah dan merata (jangan berlebihan). Letakkan lempeng dengan posisi mendatar, dan keringkan hingga sempurna dengan aliran udara hangat kering hingga tidak lagi berbau asam hidroklorida. Letakkan lempeng dengan posisi tegak, semprot dengan *Larutan penampak bercak 2* hingga lempeng cukup basah dan merata (jangan berlebihan). Bercak utama metildopa berwarna hitam dengan latar belakang merah muda pucat atau jingga dengan harga R_f lebih kurang 0,50, dan bercak 3-O-metilmetildopa berwarna gelap dengan latar belakang yang sama seperti pada metildopa dengan harga R_f lebih kurang 0,65: ukuran dan intensitas bercak 3-O-metilmetildopa dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 25 mL *asam asetat glasial P* dengan pemanasan. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 0,1 mL *kristal violet LP* dan 50 mL *asetonitril P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 21,12 mg $C_{10}H_{13}NO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET METILDOPA
Methyldopa Tablets

Tablet Metildopa mengandung Metildopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metildopa BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Pada lebih kurang 10 mg serbuk halus tablet tambahkan 3 tetes larutan *ninhidrin P* dalam *asam sulfat P* (1 dalam 250): terjadi warna ungu tua dalam waktu 5 menit hingga 10 menit. Tambahkan 3 tetes air: warna berubah menjadi kuning kecoklatan pucat.

B. Pada lebih kurang 10 mg serbuk halus tablet tambahkan 2 mL *asam sulfat 0,1 N* dan 2 mL *Larutan A* yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kemudian tambahkan 0,25 mL *amonium hidroksida 6 N*, dan campur: segera terjadi warna ungu tua.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit

Larutan baku Larutan *Metildopa BPFI* dalam *Media disolusi.*

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar sama dengan *Larutan baku.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{13}NO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm dan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase metildopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) metildopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan A Larutkan 1 g *besi(II)sulfat P*, *2 g kalium natrium tartrat P*, dan 100 mg *natrium bisulfit P* dalam air hingga 100 mL. Larutan dibuat segar.

Larutan B Timbang saksama sejumlah *amonium asetat P*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* 20% hingga kadar 50 g per liter. Atur pH hingga 8,5 dengan penambahan *amonium hidroksida 6 N.*

Larutan baku Larutkan sejumlah *Metildopa BPFI* dalam *asam sulfat 0,1 N* hingga kadar metildopa anhidrat lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg metildopa, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *asam sulfat 0,1 N* goyang kuat selama 15 menit, tambahkan *asam sulfat 0,1 N* sampai tanda. Saring, buang 20 mL filtrat pertama.

Blangko Gunakan air.

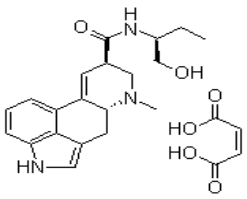
Prosedur Pipet masing-masing 5 mL *Larutan uji*, *Larutan baku dan Blangko* ke dalam tiga labu tentukur 100-mL yang terpisah. Pada tiap labu tambahkan 5 mL *Larutan A* dan encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda. Ukur serapan kedua larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 520 nm terhadap *Blangko*. Hitung persentase metildopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metildopa BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metildopa dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METILERGOMETRIN MALEAT
Metilergonovin maleat
Methylergonovine Maleate



9,10-Didehidro-N-(S)-1-(hidroksimetilpropil)-6-metil-ergolin-8 β-karboksamida maleat (1:1) (garam) [7054-07-1]

$C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$ BM 455,50

Metilergometrin Maleat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{20}H_{25}N_3O_2,C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur mikro, putih sampai coklat merah muda; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Metilergometrin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metilergometrin Maleat BPFI*.

B. Harga *Rf* bercak fluorosensi utama dan bercak biru utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* pada kromatogram seperti yang tertera pada *Uji Alkaloid Sejenis*.

Rotasi jenis <1081> Antara +44 dan +50, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar 5 mg per mL.

pH <1071> Antara 4,4 dan 5,2; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 5000).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Alkaloid sejenis Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Alkaloid sejenis* dalam *Ergometrin Maleat*, menggunakan metilergometrin maleat sebagai pengganti ergometrin maleat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan penetapan dengan pengaruh cahaya seminimal mungkin].*

Fase gerak Buat campuran *kalium fosfat monobasa 0,015 M* dan *asetonitril P* (4:1), saring dan awaudarakan. Bila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut Masukkan 2,5 g *asam tartrat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 500 mL air dan kocok. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan biarkan campuran dingin sebelum digunakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metilergometrin Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan 150 mL *Campuran pelarut* dan kocok secara mekanik selama 15 menit. Encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda, encerkan larutan ini dengan *Campuran pelarut* hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan 300 mL *Campuran pelarut*, kocok secara mekanik selama 15 menit atau hingga larut sempurna. Encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dengan *Campuran pelarut* hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluoresensi dengan panjang gelombang eksitasi 315 nm dan panjang gelombang emisi nol, gunakan filter yang dapat melewatkan cahaya pada panjang gelombang 418 nm sampai 700 nm, dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*, pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Metilergometrin Maleat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak intensitas fluoresensi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan simpan di tempat sejuk.

INJEKSI METILERGOMETRIN MALEAT
Injeksi Metilergonovin Maleat
Methylergometrin Maleate Injection

Injeksi Metilergometrin Maleat adalah larutan steril metilergometrin maleat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Metilergometrin Maleat, $C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metilergometrin Maleat BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80º hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama berfluorosensi dan bercak utama berwarna biru dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Cemaran Organik* dan *Alkaloid Sejenis*.

B. Encerkan sejumlah volume injeksi dengan air hingga kadar 0,67 mg per mL, tambahkan 2 mL campuran *asam asetat glasial P-etil asetat P* (1:2) dan 2 mL *asam sulfat P* secara bertahap dengan bantuan pipet melalui dinding tabung: terbentuk cincin ungu kebiruan pada batas dua cairan dibawah sinar UV.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,7 unit Endotoksin FI per µg metilergometrin maleat.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi.*

pH <1071> Antara 2,7 dan 3,5.

Cemaran Organik dan Alkaloid sejenis Total cemaran tidak lebih dari 5,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan penetapan terlindung dari pengaruh cahaya matahari dan sesedikit mungkin pengaruh cahaya lampu.]*

Pengencer Buat campuran *etanol P-amonium hidroksida P* (9:1). *[Catatan seluruh larutan harus dibuat segar sebelum digunakan]*.

Penjerap Campuran *Silika gel P* setebal 0,25mm.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-air* (75:25:3).

Penampak bercak Larutkan 1 g *p-dimetilamino benzaldehid P* dalam campuran dingin 50 mL *etanol P* dan 50 mL *asam hidroklorida P.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metilergometrin Maleat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 10 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dengan *Pengencer* hingga kadar seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Enceran Larutan baku	Kadar (mg per mL)	Kesetaraan (%)
A	0,50	5,0
B	0,20	2,0
C	0,10	1,0
D	0,05	0,5

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, setara dengan lebih kurang 5 mg metilergometrin maleat, masukkan ke dalam corong pisah, dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 5 mL *kloroform P*. Buang ekstrak kloroform. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga bereaksi alkalis terhadap *lakmus P*, dan ekstraksi tiga kali. Tiap kali dengan 5 mL *kloroform P*. Uapkan kumpulan ekstrak dengan aliran udara tanpa pemanasan, hingga kering. Larutkan residu dalam 0,5 mL *Pengencer*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* yang telah dijenuhkan selama 30 menit, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak.* Keringkan di bawah aliran *nitrogen P* selama 2 menit: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Enceran larutan baku*. Jika terdapat bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji*, perkirakan kadar masing-masing dengan membandingkan terhadap bercak *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan penetapan terlindung dari cahaya.]*

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* dan larutan *kalium fosfat monobasa 0,015 M* (1:4).

Pengencer Larutkan 5 g *asam tartrat P* dalam 500 mL air. Tambahkan 500 mL *metanol P*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metilergometrin Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 100 µg per mL. *[Catatan Kocok secara mekanik selama 15 menit atau hingga larut sempurna].*

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg metilergometrin maleat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L7*, pertahankan suhu kolom pada 30º. Laju alir 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0, dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metilergometrin maleat, $C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Metilergometrin Maleat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metilergometrin maleat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I. Simpan dalam lemari pendingin.

TABLET METILERGOMETRIN MALEAT
Tablet Metilergonovin Maleat
Methylergonovine Maleate Tablets

Tablet Metilergometrin Maleat mengandung Metilergometrin Maleat, $C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metilergometrin Maleat BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80º hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama berfluorosensi dan bercak utama berwarna biru dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Alkaloid Sejenis*.

B. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 4 mg metilergometrin maleat ke dalam corong pisah, tambahkan 20 mL air. Tambahkan larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10) hingga bereaksi alkalis terhadap *lakmus P*. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 20 mL *kloroform P*, saring dan kumpulkan ekstrak kloroform ke dalam cawan penguap kecil, dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam campuran 6 mL air dan 0,3 mL *asam hidroklorida P*, jika perlu saring: larutan yang diperoleh menunjukkan fluoresensi kebiruan dibawah sinar UV. Tambahkan 2 mL campuran *asam asetat glasial P-etil asetat P* (1:2) dan 2 mL *asam sulfat P* secara bertahap dengan bantuan pipet melalui dinding tabung: terbentuk cincin ungu kebiruan pada batas dua cairan.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL larutan *asam tartrat P* (1 dalam 200).

Alat tipe 2 : 75 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$, yang terlarut dengan mengukur intensitas fluoresensi alikot yang telah disaring dan larutan baku *Metilergometrin Maleat BPFI* yang mengandung lebih kurang 0,22 µg per mL dalam media yang sama, menggunakan fluorometer pada panjang gelombang eksitasi lebih kurang 327 nm dan panjang gelombang emisi lebih kurang 428 nm. Gunakan larutan *asam tartrat P* (1 dalam 200) sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Alkaloid sejenis Jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 5,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan penetapan terlindung dari pengaruh cahaya matahari dan sesedikit mungkin pengaruh cahaya lampu.]*

Pelarut Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (75:25:1).

Fase gerak Gunakan *Pelarut.*

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Penampak bercak Larutkan dengan hati-hati 800 mg *p-dimetilaminobenzaldehid P* dalam campuran *etanol P- asam sulfat P* (101:11).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 5,0 mg metilergometrin maleat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 50 mL *Pelarut*, aduk dengan pengaduk magnetik selama 40 menit. Saring, bilas wadah dua kali, tiap kali dengan

10 mL *Pelarut.* Uapkan kumpulan filtrat dalam hampa udara pada suhu 25º hingga 30º, dan larutkan residu dalam 2,0 mL *Pelarut.*

Larutan baku Timbang saksama 25 mg *Metilergometrin Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, dan campur. Kadar larutan 2,5 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dengan *Pengencer* hingga kadar seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Enceran larutan baku	Pengenceran	Kadar (µg per mL)	Kesetaraan (%)
A	1 dalam 20	125	5,0
B	1 dalam 33	75	3,0
C	1 dalam 100	25	1,0
D	1 dalam 200	12,5	0,5

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi. Keringkan lempeng dengan aliran udara dingin. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak mengering dengan aliran udara dingin. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 366 nm. Tandai bercak utama dan bercak lain yang memberi fluoresensi. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, tandai bercak utama dan setiap bercak biru lainnya. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Enceran larutan baku.*

Penetapan kadar *[Catatan Lakukan penetapan terlindung dari cahaya]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pelarut, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metilergometrin Maleat.*

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1500-mL, tambahkan 400 mL *Pelarut*, kocok secara mekanik selama 15 menit atau sampai hancur sempurna. Encerkan dengan *Pelarut* hingga tanda, dan kocok. Diamkan larutan agar mengendap tidak kurang dari 30 menit sebelum digunakan, saring.

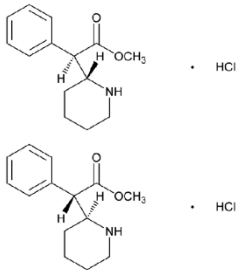
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, metilergometrin maleat, $C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) C \left(\frac{L}{D}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Metilergometrin Maleat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; L* adalah kadar dalam mg metilergometrin maleat berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar metilergometrin maleat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan kadar etiket per tablet dan pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

METILFENIDAT HIDROKLORIDA
Methylphenidate Hydrochloride



(RS)-Metil-2-fenil-2-[(RS)-piperidin-2-il]asetat, hidroklorida [23655-65-4]
$C_{14}H_{19}NO_2.HCl$ BM 269,77

Metilfenidat hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{14}H_{19}NO_2.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur halus; putih; tidak berbau; larutan memberikan reaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metanol; larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform dan dalam aseton.

Baku pembanding *Metilfenidat Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Larutan Isomer Eritro Metilfenidat Hidroklorida BPFI*; *Senyawa Sejenis A Metilfenidat Hidroklorida BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metilfenidat Hidroklorida BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>. Memenuhi syarat untuk uji pengendapan dengan perak nitrat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

UJI 1

Dapar, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan uji*, *Sistem kromatografi*, dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_T adalah jumlah semua respons puncak cemaran termasuk puncak metilfenidat hidroklorida dari *Larutan uji.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Isomer eritro	0,58	0,15
Senyawa sejenis A metilfenidat	0,85	0,5
Metilfenidat	1,0	-
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	1,0

UJI 2 *[Catatan Lakukan uji ini hanya jika cemaran adalah etilfenidat atau bis-1,2-(-karboksimetilbenzil) piperidin yang diketahui sebagai cemaran pada proses.]*

Dapar A Timbang lebih kurang 5,7 g *amonium fosfat monobasa P* dan 1,6 g *natrium 1-oktansulfonat P*, larutkan dalam 1000 mL air.

Dapar B Tambahkan 4 mL *trietilamin P* ke dalam 1000 mL *Dapar A.* Atur pH hingga 2,9 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Campuran *asetonitril P-Dapar B* (7:43).

Larutan B Campuran *asetonitril P-Dapar A* (4:1).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B.* Lakukan seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Metilfenidat Hidroklorida BPFI* dalam *Larutan A* dengan kadar 0,5 mg per mL, dan larutan *Senyawa Sejenis A Metilfenidat BPFI*, asam fenilasetat, dan larutan *Isomer Eritro Metilfenidat BPFI* dalam *Larutan A* dengan kadar masing-masing lebih kurang 3 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metilfenidat Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. *(Catatan: diamkan larutan tidak kurang 2 jam)*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 3,9 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,8 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
7	65	35
10	50	50
12	50	50
13	90	10
16	90	10

[Catatan Lakukan kesetimbangan sistem kromatografi selama 30 menit sebelum penyuntikan pertama]

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A metilfenidat dan asam fenilasetat tidak kurang dari 2,7; antara puncak fenilasetat dan isomer eritro tidak kurang dari 3,6; faktor ikutan untuk puncak metilfenidat tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang puncak metilfenidat tidak lebih dari 2,0%; untuk puncak senyawa sejenis A metilfenidat, asam fenilasetat, dan isomer eritro metilfenidat hidroklorida tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak metilfenidat dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Metilfenidat Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar metilfenidat hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*; F* adalah faktor respons relatif. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2.*

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Senyawa Sejenis A Metilfenidat	0,55	1,1	0,2
Asam fenilasetat	0,67	1,0	0,1
Isomer eritro	0,80	1,0	0,2
Metilfenidat	1,0	-	-
Etilfenidat	1,22	0,9	0,1
Bis-metilfenidat	1,80	2,6	0,1
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,5

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar 2,7 g per L.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (1:2). Atur pH hingga 4,6 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Senyawa Sejenis A Metilfenidat BPFI* dan *Metilfenidat Hidroklorida BPFI* dalam *Fase gerak* dengan kadar berturut-turut 0,005 mg per mL dan 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metilfenidat Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 209 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak metilfenidat tidak lebih dari 3,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A metilfenidat dan metilfenidat tidak kurang dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dua kali waktu retensi metilfenidat dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Metilfenidat Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Cemaran organik Uji 1*, Cantumkan uji *Cemaran organik* yang digunakan.

TABLET LEPAS LAMBAT METILFENIDAT HIDROKLORIDA
Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Tablets

Tablet Lepas Lambat Metilfenidat Hidroklorida mengandung metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metilfenidat Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Larutan Isomer Eritro Metilfenidat Hidroklorida BPFI*; *Senyawa Sejenis A Metilfenidat Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 100 mg metilfenidat hidroklorida ke dalam gelas piala 100 mL. Tambahkan 20 mL *kloroform P*, aduk selama 5 menit, saring, kumpulkan filtrat. Uapkan filtrat hingga lebih kurang 5 mL. Tambahkan *etil eter P* secara perlahan dengan pengadukan, hingga terbentuk hablur. Saring hablur, bilas dengan *etil eter P*, keringkan pada suhu 80° selama 30 menit. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metilfenidat Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media: 500 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1; 2; 3,5; 5; 7 jam

Lakukan penetapan persentase metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 1,6 g *natrium asetat anhidrat P* dalam 900 mL air atur pH hingga 4 dengan penambahan *asam asetat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak metanol P-asetonitril P-Dapar (40:30:30)

Baku internal Timbang saksama sejumlah fenilefrin hidroklorida larutkan dalam fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per L.

Larutan baku persediaan (1,5 × [*L*/500]) mg/mL *Metilfenidat Hidroklorida BPFI* dalam *fase gerak. L* adalah *Metilfenidat Hidroklorida* dalam tiap mg tablet seperti tertera pada etiket.

Larutan baku pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 25 mL, tambahkan 5 mL *Baku internal* dan campur

Larutan uji persediaan Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm, *[Catatan Jangan menggunakan penyaring dari serat kaca].*

Larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 25 mL, tambahkan 5 mL *Baku internal* dan campur. *[Catatan Waktu retensi relatif fenilefrin hidroklorida dan metilfenidat hidroklorida 0,8 dan 1,0].*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan *Baku internal* tidak kurang dari 2; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung persentase metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl, yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Toleransi Persentase metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl, yang harus terlarut tertera pada *Tabel1*.

Tabel 1

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	25 - 45
2	40 - 65
3,5	55 - 80
5	70 - 90
7	Tidak kurang dari 80

Persentase metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl, yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel penerimaan 2* dalam *Disolusi* <1231>.

UJI 2 *[Catatan Untuk obat yang diberikan setiap 24 jam].*

Media: 50 mL, air yang diasamkan. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P* pada suhu 37° ± 0,5°.

Alat tipe 7: 30 rpm, dengan amplitudo 2-3 cm. Masukkan sampel ke dalam wadah sampel, tutup dengan parafilm. Pada akhir tiap interval, pindahkan wadah sampel ke dalam tabung baru yang berisi 50 mL *Media disolusi* segar.

Waktu: 10 jam, interval 1 jam

Lakukan penetapan persentase metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl yang terlarut pada tiap interval dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan lebih kurang 2,0 g *natrium 1-oktansulfonat P* dalam 700 mL air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A* (3:7). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P-Media disolusi* (1:3).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Metilfenidat Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, buat sekurang-kurang 6 seri pengenceran dengan kadar sesuai kisaran kadar alikot tiap interval.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 220 nm dan kolom berukuran 3,2 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku.* Gunakan *Larutan baku* dengan konsentrasi tengah dari seri pengenceran, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif puncak analit tidak lebih dari 2,0%; dan waktu retensi analit tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan alikot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Buat kurva kalibrasi respons puncak terhadap seri pengenceran *Larutan baku*. Hitung jumlah metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl, yang terlarut pada setiap interval secara analisa regresi menggunakan kurva baku.

Toleransi Persentase metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl, yang harus terlarut tidak kurang dari batas yang tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2

Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	12 - 32
4	40 – 60
10	Tidak kurang dari 85
Rata-rata dari 3–6 jam	9 - 15 per jam

Persentase metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel 2* dalam *Disolusi* <1231>

Hitung rata-rata persentase pelepasan obat mulai dari 3 sampai 6 jam dengan rumus berikut :

$$\left(\frac{Y-X}{3}\right)$$

Y adalah jumlah total terlarut dari 0 sampai 6 jam; X adalah jumlah total terlarut dari 0 sampai 3 jam.

UJI 3 *[Catatan Untuk obat yang diberikan setiap 24 jam].*

Media: 900 mL, *Dapar fosfat pH 6,8* yang dibuat dengan cara sebagai berikut: buat *kalium fosfat monobasa P* dalam air dengan kadar lebih kurang 6,8 g per L, atur pH hingga 6,80 dengan penambahan *natrium hidroksida 2 N* atau *asam fosfat 10%*.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 0,75; 4; dan 10 jam

Lakukan penetapan jumlah metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 4,0 Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dalam air dengan kadar lebih kurang 2,72 g per L, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 2 N* atau *asam fosfat 10%*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar fosfat pH 4,0* (17,5; 82,5). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metilfenidat Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring politetrafluoroetile (PTFE) dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom berukuran 3,0 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 2,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir diatur seperti tertera pada *Tabel 3*.

Tabel 3

Waktu (menit)	Laju alir (mL per menit)
0,0	0,75
2,5	0,75
3,0	2,00
6,0	2,00
6,5	0,75
7,0	0,75

Persentase metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl yang terlarut pada waktu tertentu memenuhi kriteria *Tabel 2* dalam *Disolusi* <1231>.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, [Catatan waktu retensi relatif senyawa sejenis A metilfenidat, isomer eritro dan metilifenidat berturut-turut 0,47; 0,65; dan 1,0.]* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan alikot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase dari metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl, yang terlarut pada setiap interval dengan rumus:

$$C_1 = \frac{r_U}{r_S} \times C_S$$

r_U adalah jumlah semua respons puncak metilfenidat hidroklorida dan senyawa sejenis A metilfenidat hidroklorida dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak metilfenidat dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metilfenidat Hidroklorida BPFI* dalam *Larutan baku*.

Hitung persentase metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl, terlarut pada tiap titik waktu sampling seperti tertera pada etiket dengan rumus:

Hasil 1

$$C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

Hasil 2

$$\{[C_2 \times (V - V_S)] + [C_1 \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

Hasil 3

$$(\{C_3 \times [V - (2 \times V_S)]\} + \{[(C_2 + C_1) \times V_S]\}) \times (1/L) \times 100$$

C_i adalah metilfenidat hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* pada titik sampling i; V adalah volume media, 900 mL; L adalah kadar dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; V_S adalah volume alikot yang diambil dalam mL.

Toleransi Persentase metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl, yang terlarut tidak kurang dari batas yang tertera pada *Tabel 4*.

Tabel 4

Titik sampling (i)	Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	0,75	12 - 30
2	4	55 - 80
3	10	Tidak kurang dari 80

UJI 4 *[Catatan jika memenuhi uji ini pada etiket dicantumkan obat memenuhi Disolusi Uji 4].*

Media: 500 mL, *asam hidroklorida 0,001 N*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 1; 2; 6 dan 10 jam

Lakukan penetapan jumlah metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P- air* (20:80). Untuk setiap liter *Fase gerak* tambahkan 1,0 mL *asam format P* dan 2,0 mL *asam trifluoroasetat P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metilfenidat Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring politetrafluoroetilen (PTFE) dengan porositas 0,45 µm. *[Catatan Jangan gunakan penyaring dari serat kaca]*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 220 nm dan kolom berukuran 3,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,75 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan alikot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl, yang terlarut pada setiap titik sampling dengan rumus:

$$C_1 = \frac{r_U}{r_S} \times C_S$$

r_U adalah respons puncak metilfenidat hidroklorida dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak metilfenidat dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metilfenidat Hidroklorida BPFI* dalam *Larutan baku*.

Hitung persentase metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl, terlarut pada tiap titik sampling seperti yang tertera pada etiket dengan rumus :

Hasil 1

$$C_1 \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

Hasil 2

$$\{[C_2 \times (V - V_S)] + [C_1 \times V_S]\} \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

Hasil 3

$$(\{C_3 \times [V - (2 \times V_S)]\} + \{[(C_2 + C_1) \times V_S]\}) \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

Hasil 3

$$(\{C_4 \times [V - (3 \times V_S)]\} + \{[(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\}) \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

C_i adalah kadar metilfenidat hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* pada titik sampling i; *V* adalah volume media, 500 mL; *L* adalah kadar dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; V_S adalah volume alikot yang diambil dalam mL. *Toleransi* persentase metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl yang terlarut tertera pada *Tabel 5*.

Tabel 5

Titik sampling (i)	Waktu (jam)	Jumlah terlarut (%)
1	1	20 - 40
2	2	35 - 55
3	6	65 - 85
4	10	Tidak kurang dari 80

Persentase metilfenidat hidroklorida, $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl, yang terlarut pada titik sampling tertentu memenuhi *Tabel Penerimaan 2* dalam *Disolusi* <1231>.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan lebih kurang 2 g *natrium 1-oktansulfonat P* dalam 730 mL air. Atur pH hingga 2,7 dengan penambahan *asam fosfat P*. Campur dengan 270 mL *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Air yang diasamkan, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Pengencer A Campuran *asetonitril P-Larutan A* (25:75)

Pengencer B Campuran *asetonitril P-metanol P* (50:50).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Metilfenidat Hidroklorida BPFI*, *Isomer Eritro Metilfenidat Hidroklorida BPFI, Senyawa Sejenis A Metilfenidat Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 80; 1; dan 2 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metilfenidat Hidroklorida BPFI*, *Larutan Isomer Eritro Metilfenidat Hidroklorida BPFI*, *Senyawa Sejenis A Metilfenidat Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,2; 0,5; dan 1,5 µg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, berisi *Pengencer B* lebih kurang 20% dari volume labu, larutkan hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL *[Catatan Sebagai alternatif suspensikan sejumlah serbuk tablet dalam Pengencer B.]* Aduk selama 4 jam. Encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL *[Catatan Lakukan sentrifugasi sebelum kromatografi]*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak metilfenidat tidak

lebih dari 2,0; resolusi, *R,* antara puncak metilfenidat dan isomer eritro tidak kurang dari 6,0; simpangan baku relatif puncak metilfenidat tidak lebih dari 2,0%, puncak senyawa sejenis A metilfenidat dan isomer eritro tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan alikot ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dua kali waktu retensi metilfenidat dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A metilfenidat atau isomer eritro dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak senyawa sejenis A metilfenidat atau isomer eritro dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis A metilfenidat atau isomer eritro dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Metilfenidat Hidroklorida BPFI* atau isomer eritro metilfenidat hidroklorida dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang tertera pada etiket. Hitung persentase cemaran lain dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak metilfenidat dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metilfenidat Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 6.*

Tabel 6

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A metilfenidat	0,47	1,5
Isomer eritro	0,65	0,5
Metilfenidat hidroklorida	1,0	-
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,2
Total cemaran	-	2,5

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Air yang diasamkan, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Pengencer A Campuran *asetonitril P-Larutan A* (25:75)

Pengencer B Campuran *asetonitril P-metanol P* (50:50).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Metilfenidat Hidroklorida BPFI*, *Isomer Eritro Metilfenidat Hidroklorida BPFI, Senyawa Sejenis A Metilfenidat Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 80; 1; dan 2 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metilfenidat Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer A* hingga kadar 0,1 mg per mL

Larutan uji persediaan Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, berisi *Pengencer B* lebih kurang 20% dari volume labu, larutkan hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL *[Catatan Sebagai alternatif suspensikan sejumlah serbuk tablet dalam Pengencer B.]* Aduk selama 4 jam. Encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL *[Catatan Lakukan sentrifugasi sebelum kromatografi].*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 210 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak metilfenidat tidak lebih dari 2,0%; resolusi, *R,* antara puncak senyawa sejenis A metilfenidat dan isomer eritro tidak lebih dari 4,0; antara puncak metilfenidat dan isomer eritro tidak kurang dari 6,0; simpangan baku relatif puncak metilfenidat tidak lebih dari 2,0%,.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dua kali waktu retensi metilfenidat dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase *Metilfenidat Hidroklorida* $C_{14}H_{19}NO_2$.HCl dalam serbuk tablet dengan rumus:

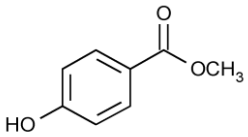
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Metilfenidat Hidroklorida* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Disolusi Uji 1*, cantumkan uji disolusi yang digunakan.

METILPARABEN
Methylparaben



Metil p-hidroksibenzoat [99-76-3]
$C_8H_8O_3$ BM 152,15

Metilparaben mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_8O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur kecil, tidak berwarna atau serbuk hablur, putih: tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam benzen dan dalam karbon tetraklorida; mudah larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Metilparaben BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metilparaben BPFI.*

Jarak lebur <1021> Antara 125° dan 128°.

Warna larutan

Larutan uji 100 mg zat per mL *etanol P*.

Larutan pembanding Campur 2,4 mL *besi(III) klorida LK,* 1,0 mL *kobalt(II) klorida LK,* 0,4 *tembaga(II) sulfat LK* dengan *asam hidroklorida 0,3N* hingga 10 mL. Pipet 5 mL laruta ini encerkan dengan *asam hidroklorida 0,3N* hingga 100 mL. Larutan dibuat segar.

Prosedur Bandingkan warna *etanol P, Larutan uji,* dan *Larutan pembanding*. Amati warna larutan tegak lurus dengan latar belakang putih: *Larutan uji* jernih dan tidak lebih intensif dengan warna pada *etanol P* dan *Larutan pembanding*

Keasaman Pipet 2 mL *Larutan uji* yang diperoleh dari *Warna larutan* masukkan ke dalam tabung yang sesuai. Tambahkan 3 mL *etanol* P, 5 mL *air bebas* karbondioksida dan 0,1 mL *hijau bromokresol LP.* Titrasi larutan ini menggunakan *natrium hidroksida 0,1 N:* Tidak lebih dari 0,1 mL larutan diperlukan untuk terjadi warna biru

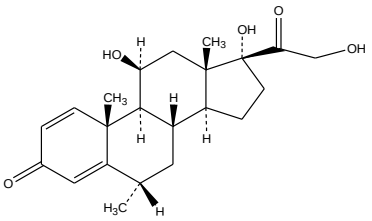
Sisa Pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Butilparaben*.

Tiap mL natrium hidroksida 1 N setara dengan 152,2 mg $C_8H_8O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METILPREDNISOLON
Methylprednisolone



11β,17,21-Trihidroksi-6α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion [83-43-2]
$C_{22}H_{30}O_5$ BM 374,48

Metilprednisolon mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{22}H_{30}O_5$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih, tidak berbau. Melebur pada suhu 240° disertai penguraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol, dalam dioksan dan dalam metanol; sukar larut dalam aseton dan dalam kloroform, sangat sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Metilprednisolon BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metilprednisolon BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metilprednisolon BPFI;* daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 243 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 5 mg dalam 2 mL *asam sulfat P:* terjadi warna merah.

Rotasi jenis <1081> Antara +79° dan +86°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* dengan kadar 5 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 1,0% untuk masing-masing cemaran dan tidak lebih dari 2,0% untuk jumlah seluruh cemaran. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*tetrahidrofuran P-dimetilsulfoksida P-butanol P* (149:40:10:1), saring dan awaudarakan. Bila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pengencer Buat campuran air-*tetrahidrofuran P-asam asetat glasial P* (72:25:3), saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metilprednisolon BPFI* larutkan dalam *Larutan pengencer*. Bila perlu encerkan secara bertahap dengan *Larutan pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Larutan pengencer* sampai tanda .

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* pada kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung jumlah masing-masing cemaran dalam metilprednisolon dengan rumus:

$$20C\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Metilprednisolon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; r_i*adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* dan *r_s*adalah respons puncak dalam *Larutan baku.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatogtrafi*<931>.

Fase gerak Buat campuran *butil klorida P-butil klorida P* jenuh air-*tetrahidrofuran P-metanol P-asam asetat glasial P* (475:475:70:35:30).

Larutan baku internal Buat larutan prednison dalam campuran *asam asetat glasial P-kloroform P* (3:100) hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metilprednisolon BPFI,* larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 10 mg, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak metilprednisolon dan puncak baku internal tidak kurang dari 4,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama; waktu retensi relatif prednison dan metilprednisolon masing-masing lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, $C_{22}H_{30}O_5$, dengan rumus:

$$50C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Metilprednisolon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; R_u*dan *R_s masing-masing* adalah perbandingan respons metilprednisolon dan puncak baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET METILPREDNISOLON
Methylprednisolone Tablets

Tablet Metilprednisolon mengandung metilprednisolon, $C_{22}H_{30}O_5$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metilprednisolon BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Serbukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 40 mg metilprednisolon, digesti dengan 25 mL heksana P selama 15 menit. Saring, buang filtrat. Digesti residu dengan 25 mL kloroform P selama 15 menit. Saring, uapkan filtrat hingga kering, dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam; residu memenuhi Identifikasi cara A dan C seperti yang tertera pada Metilprednisolon.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{30}O_5$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, menggunakan spektrofotometer yang sesuai pada panjang gelombang 246 nm. Gunakan air sebagai blangko dan sel 1 cm. Gunakan air sebagai blangko dan gunakan kurva baku *Metilprednisolon BPFI [Catatan Timbang saksama lebih kurang 20 mg Metilprednisolon BPFI, larutkan dalam etanol P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Buat pengenceran larutan ini secara kuantitatif untuk digunakan sebagai kurva baku]*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{22}H_{30}O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911>Memenuhi syarat.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metilprednisolon.*

Larutan uji Tempatkan 1 tablet dalam wadah yang sesuai. Untuk tablet dengan kadar 10 mg atau kurang, tambahkan 0,5 mL air. Untuk tablet dengan kadar lebih besar dari 10 mg, tambahkan 1,0 mL air. Diamkan tablet selama 2 menit, kemudian goyang wadah untuk mendispersikan tablet. Tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal* untuk setiap mg kekuatan tablet, kocok selama 15 menit, saring atau sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji* .

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metilprednisolon.* Hitung jumlah, dalam mg, $C_{22}H_{30}O_5$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$FW_S\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

F adalah perbandingan volume *Larutan baku internal* dalam mL *Larutan uji* dengan *Larutan baku internal* dalam mL *Larutan baku*; W_S adalah bobot *Metilprednisolon BPFI* dalam mg; R_u dan R_s masing-masing adalah perbandingan respons puncak metilprednisolon dan puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metilprednisolon.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 10 mg metilprednisolon, dan masukkan dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 2,5 mL air dan kocok hingga terbentuk massa seperti bubur yang halus. Tambahkan 50,0 mL *Larutan baku internal,* kocok selama 15 menit. Bila perlu saring atau sentrifus. Gunakan larutan beningan sebagai *Larutan uji.*

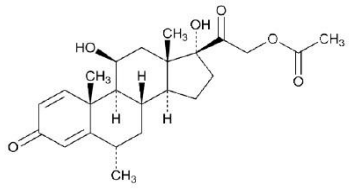
Prosedur Lakukan seperti pada *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metilprednisolon.* Hitung jumlah dalam mg $C_{22}H_{30}O_5$, dalam zat uji dengan rumus:

$$50C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Metilprednisolon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* R_u dan R_s masing-masing adalah perbandingan respons puncak metilprednisolon terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

METILPREDNISOLON ASETAT
Methylprednisolone Acetate



11β,17,21-Trihidroksi-6α-metilpregna-1,4-diena-3,20-diona 21-asetat [53-36-1)

$C_{24}H_{32}O_6$ BM 416,51

Metilprednisolon Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{24}H_{32}O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau; melebur pada suhu lebih kurang 225º disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam dioksan; agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam metanol; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Metilprednisolon Asetat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metilprednisolon Asetat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet 10 µg per mL *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metilprednisolon Asetat BPFI:* daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 243 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +97º dan +105º, lakukan penetapan menggunakan larutan zat dalam *dioksan P* yang mengandung 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0%, dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-*tetrahidrofuran P* (149:51), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-*tetrahidrofuran P*-*asetonitril P*-*asam asetat glasial P* (499:250:250:1).

Larutan baku Timbang saksama *Metilprednisolon BPFI*, larutkan dengan sejumlah *Pengencer*, jika perlu sonikasi, encerkan secara kuantitatif jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Larutkan dengan *Pengencer*, jika perlu sonikasi, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji;* r_s adalah respon puncak metil prednisolon dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar dalam *Metilprednisolon asetat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metilprednisolon asetat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *n-butil klorida P*- *n-butil klorida P* jenuh air-*tetrahidrofuran P*-*metanol P*-*asam asetat glasial P* (475:475:70:35:30). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Saring dan awaudarakan.

Larutan baku internal Buat larutan prednison 6 mg per mL dengan cara sebagai berikut: Masukkan prednison dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *asam asetat glasial P* 3% dari volume labu, sonikasi. Tambahkan perlahan *kloroform P* sampai tanda, sonikasi hingga larut.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metilprednisolon Asetat BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Larutan baku internal* 5% dari volume labu, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda dan kocok hingga larut. Larutan mengandung *Metilprednisolon Asetat BPFI* lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Buat larutan zat uji dengan cara seperti yang tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif metilprednisolon asetat dan prednison asetat berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3; resolusi, *R*, antara puncak metilprednisolon asetat dan puncak prednison tidak kurang dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung presentase metilprednisolon asetat, $C_{24}H_{32}O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metilprednisolon asetat dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar dalam *Metilprednisolon asetat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metilprednisolon asetat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°

masih diperbolehkan disimpan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI SUSPENSI METILPREDNISOLON ASETAT
Methylprednisolone Acetate Injectable Suspension

Injeksi Suspensi Metilprednisolon Asetat adalah suspensi steril metilprednisolon asetat dalam media air yang sesuai. Mengandung Metilprednisolon Asetat, $C_{24}H_{32}O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metilprednisolon Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Saring sejumlah volume suspensi setara dengan 100 mg metilprednisolon asetat menggunakan kertas saring. Cuci residu beberapa kali, tiap kali dengan 5 mL air dan keringkan pada suhu 105° selama 3 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metilprednisolon Asetat BPFI*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 7,0.

Ukuran partikel Teteskan 1 tetes zat di atas kaca obyek, sebarkan rata, jika perlu encerkan dengan air untuk menurunkan berat jenis. Lihat kaca obyek di bawah mikroskop yang dilengkapi dengan okular mikrometer yang terkalibrasi dengan perbesaran 400 kali. Amati semua permukaan dan tulis ukuran partikel masing-masing: tidak kurang dari 99% partikel dengan panjang kurang dari 20 μm yang diukur pada axis terpanjang dan tidak kurang dari 75% partikel dengan panjang kurang dari 10 μm.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera dalam *Metilprenisolon asetat*.

Larutan uji Kocok injeksi suspensi metilprednisolon asetat agar homogen sebelum dilakukan analisa. Ukur saksama sejumlah volume suspensi setara dengan lebih kurang 40 mg metil prednisolon asetat, Masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda, kocok selama lebih kurang 15 menit hingga lapisan air terpisah. Pipet 4 mL lapisan kloroform ke dalam wadah yang sesuai, masukkan 30 mL *kloroform P* dan lebih kurang 400 mg natrium sulfat anhidrat, kocok selama 5 menit dan gunakan larutan jernih.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Prosedur Penetapan kadar Metilprenisolon asetat*. Hitung kadar dalam mg, metilprednisolon asetat, $C_{24}H_{32}O_6$ dalam tiap mL suspensi dengan rumus:

$$200\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Metilprednisolon Asetat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume suspensi dalam mL yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metilprednisolon asetat terhadap *baku internal* pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

METILSELULOSA
Methylcellulose

Selulosa metil eter [9004-67-5]

Metilselulosa adalah suatu metil eter dari selulosa. Jika dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, mengandung tidak kurang dari 27,5% dan tidak lebih dari 31,5% gugus metoksi (OCH_3).

Pemerian Serbuk berserat atau granul, berwarna putih. Suspensi dalam air bereaksi netral terhadap *lakmus P*; mengembang dalam air dan membentuk suspensi yang jernih hingga opalesen,kental, koloidal.

Kelarutan Tidak larut dalam etanol, dalam eter, dan dalam kloroform; larut dalam asam asetat glasial dan dalam campuran volume sama etanol dan kloroform.

Identifikasi

Tambahkan dengan perlahan-lahan 1 g di atas permukaan 100 mL air dalam gelas piala, dan biarkan terdispersi, ketuk permukaan wadah untuk menjamin zat sudah terdispersi. Biarkan gelas piala hingga zat menjadi jernih dan berlendir (lebih kurang 5 jam), dan gerakkan gelas piala untuk membasahi zat tersisa, dan aduk dengan batang pengaduk hingga larut sempurna: campuran tetap stabil jika ditambahkan sejumlah volume sama *natrium hidroksida 1 N* atau *asam hidroklorida 1 N*.

A. Panaskan beberapa mL larutan yang diperoleh pada uji *Identifikasi A*: larutan menjadi keruh dan

berbentuk kepingan endapan yang larut kembali jika larutan dingin.

B. Tuangkan beberapa mL larutan yang diperoleh pada uji *Identifikasi A* di atas lempeng kaca, dan biarkan airnya menguap: terbentuk lapisan tipis.

Kekentalan Tidak kurang dari 80,0% dan tidak lebih dari 120,0% seperti yang tertera pada etiket untuk tipe kekentalan hingga 100 cP atau kurang, tidak kurang dari 75,0% dan tidak lebih dari 140,0% seperti yang tertera pada etiket untuk tipe kekentalan lebih besar dari 100 cP. Timbang saksama setara dengan 2 g zat kering dalam tabung sentrifuga 250 mL yang telahditara, tambahkan 98 g air yang telah dipanaskan pada suhu 80° hingga 90°. Aduk dengan pengaduk berputar selama 10 menit, letakkan tabung pada tangas es, lanjutkan pengadukan, dan biarkan tetap dalam tangas es selama 40 menit, hingga terjadi hidrasi dan larut dengan sempurna. Jika perlu sesuaikan berat laarutan hingga 100 g, dan sentrifus larutan untuk menghilangkan udara. Atur suhu larutan hingga 20 ± 0,1°, dan tentukan kekentalan larutan dengan viskosimeter yang sesuai tipe Ubbelohde pada *Prosedur* untuk turunan selulose seperti yang tertera pada *Penetapan kekentalan*<1051>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,5%.

Arsen <321>*Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan menambahkan 1 mL larutan *hidroksilamina hidroklorida P* (1 dalam 5) pada larutan sisa.

Penetapan kadar *[Perhatian Lakukan semua tahap yang menggunakan asam iodida secara hati-hati, dalam lemari asam. Gunakan kaca mata pelindung, sarung tangan tahan asam, dan perlengkapan pengamanan yang memadai lainnya. Hati-hati sekali jika menangani vial yang panas karena vial berada di bawah tekanan tinggi. Jika terkena asam iodida, segera bilas dengan air beberapa kali dan segera diobati.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam iodida Gunakan pereaksi dengan bobot jenis minimum 1,69, setara dengan 55% HI.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 2,5 g *toluena P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL berisi 10 mL *o-Xilen P*, encerkan dengan *o-Xilen P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang lebih kurang 135 mg *asam adipat P* dalam vial serum yang sesuai, tambahkan 4,0 mL *asam iodida P*, 4,0 mL *Larutan baku internal* dan tutup rapat vial dan isinya dengan saksama, tambahkan 90 µL *metil iodida P* menggunakan alat suntik melalui tutup vial, timbang kembali, dan hitung berat metil iodida, yang ditambahkan, berdasarkan selisih berat. Kocok, dan biarkan lapisan memisah.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 65 mg zat kering, masukkan ke dalam vial reaksi berdinding tebal 5 mL yang dilengkapi dengan penutup yang bertekanan, tambahkan sejumlah *asam adipat P* yang sama dengan bobot zat, dan pipet 2 mL *Larutan baku internal* ke dalam vial. Pipet dengan hati-hati 2 mL *Asam iodida* ke dalam campuran, tutup segera vial, dan timbang saksama. Kocok vial selama 30 detik, panaskan pada suhu 150° selama 20 menit, menggunakan blok pemanas atau pembungkus panas terlindung, angkat vial, kocok dengan sangat hati-hati, dan panaskan pada suhu 150° selama 40 menit. Biarkan vial dingin selama lebih kurang 45 menit, dan timbang kembali. Bila kehilangan bobot lebih besar dari 10 mg, buang campuran tersebut, dan buat *Larutan uji* yang lain.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor penghantar panas, kolom kaca 1,8 m x 4 mm berisi bahan pengisi 10% fase cair *G1* pada partikel penyangga *S1A* dengan ukuran partikel 100 mesh hingga 120 mesh, pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 200°, 200° dan 100° , gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 20 mL per menit.

Kalibrasi Suntikkan lebih kurang 2 µL lapisan atas *Larutan baku* ke dalam kromatograf gas. Waktu retensi metil iodida, toluena, dan o-xilena lebih kurang 3 menit, 7 menit dan 13 menit. Hitung faktor respons relatif, F_{mi}, bobot yang sama toluena dan metil iodida yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{Q_{smi}}{A_{smi}}$$

Q_{smi} adalah perbandingan jumlah metil iodida terhadap toluena dalam *Larutan baku*, A_{smi} adalah perbandingan luas puncak metil iodida terhadap toluena dalam *Larutan baku.*

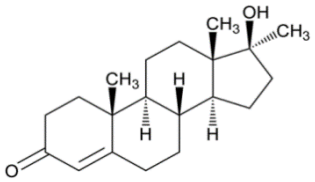
Prosedur Suntikkan lebih kurang 2 µL lapisan atas *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Hitung persentase metoksi dalam metil selulosa yang digunakan dengan rumus:

$$2\left(\frac{31}{142}\right)F_{mi}A_{umi}\left(\frac{W_t}{W_u}\right)$$

31 dan *142* berturut-turut adalah bobot molekul metoksi dan metil iodida, F_{mi} adalah faktor respons relatif seperti yang tertera pada *Kalibrasi;* A_{umi} adalah perbandingan luas puncak metil iodida terhadap toluena yang diperoleh dari *Larutan uji*, W_t adalah bobot toluena dalam g dalam *Larutan baku internal;* W_u adalah bobot metilselulosa dalam yang digunakan untuk *Penetapan kadar*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METILTESTOSTERON
Methyltestosterone



17β-Hidroksi-17-metilandros-4-en-3-on[58-18-4]
$C_{20}H_{30}O_2$ BM 302,45

Metiltestosteron mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{20}H_{30}O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih atau putih krem; tidak berbau dan stabil di udara, tetapi agak higroskopis. Dipengaruhi cahaya.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, larut dalam etanol, dalam metanol, dalam eter dan dalam pelarut organik lain; agak sukar larut dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Metiltestosteron BPFI:* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Testosteron BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metiltestosteron BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara +79° dan +85°, lakukan penetapan menggunakan larutan10 mg per mL dalam *etanol P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Cemaran organik Masing-masing cemaran **t**idak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Campuran *metanol P*-air (55:45), saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian seperti tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi* <931> .

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *metanol P*, hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan uji*, encerkan secara kuantitatif jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,005 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
20	60	40
40	0	100
45	0	100
60	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise*" puncak metiltestosteron tidak kurang dari 100. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%;

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 5 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah semua respons puncak *Larutan uji*. *[Catatan Abaikan semua puncak yang kurang dari 0,05%].*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (55:45), saring danawaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Metiltestosteron BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Testosteron BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Encerkan 4 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dengan *Larutan baku* hingga 50 mL.

Larutan uji persediaan Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,50 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 241 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,7; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak testosteron dan metiltestosteron tidak kurang dari 2,0; waktu retensi relatif testosteron dan metiltestosteron berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0.

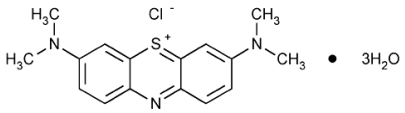
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung presentase metiltestosteron, $C_{20}H_{30}O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak metiltestosteron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metiltestosteron BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar metiltestosteron dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

METILTIONIN KLORIDA
Biru Metilen
Methylthionine Chloride



3,7 bis (Dimetilamino) fenotiazin 5-ium klorida, trihidrat

C.I.Basic Blue 9 trihidrat [7220-79-3]

$C_{16}H_{18}ClN_3S.3H_2O$ BM 373,90

$C_{16}H_{18}ClN_3S$ [61-73-4] BM 319,86

Metiltionin Klorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 103,0%, $C_{16}H_{18}ClN_3S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur hijau tua, berkilauan seperti perunggu, tidak berbau atau praktis tidak berbau. Stabil di udara; larutan dalam air dan dalam etanol berwarna biru tua.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Metiltionin Klorida BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 75º selama 4 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 75º dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 4 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metiltionin Klorida BPFI.*

Susut pengeringan <1121> Antara 8,0% dan 18,0%; lakukan pengeringan pada suhu 75º dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,2%.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 8 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: campur 375 mg zat dengan 10 mL air dalam labu generator arsin. Tambahkan 15 mL *asam nitrat P* dan 5 mL *asam perklorat P*, campur dan panaskan hati-hati hingga terbentuk asap tebal dari asam perklorat. Dinginkan, cuci dinding labu dengan air, panaskan kembali hingga terbentuk asap tebal. Dinginkan kembali dan cuci dinding labu, panaskan kembali hingga terbentuk asap. Dinginkan, encerkan dengan air hingga 52 mL dan tambahkan 3 mL *asam hidroklorida P*: larutan memenuhi syarat uji batas arsen tanpa penambahan 20 mL *asam sulfat 7 N* seperti yang tertera pada *Prosedur* dalam *Uji Batas Arsen* <321>.

Tembaga atau Zink Tidak lebih dari 0,02% Cu dan 0% Zn; lakukan penetapan sebagai berikut: Pijarkan 1,0 g zat dalam krus porselen pada suhu pemijaran serendah mungkin hingga semua karbon teroksidasi.

Dinginkan residu, tambahkan 15 mL *asam nitrat 2 N*, didihkan selama 5 menit. Saring larutan setelah dingin dan cuci residu dengan 10 mL air. Pada kumpulam filtrat tambahkan amonium hidroksida 6 N berlebih dan saring ke dalam labu tentukur 50-mL. Cuci endapan dengan sedikit air, tambahkan air pencuci ke dalam filtrat, encerkan dengan air sampai tanda. Pada 25 mL larutan tersebut tambahkan 10 mL *hidrogen sulfida LP*: tidak boleh terbentuk kekeruhan dalam waktu 5 menit yang menunjukkan mengandung zink. Larutan zat menunjukkan tidak lebih intensif dari larutan pembanding yang dibuat dengan mendidihkan sejumlah tembaga(II) sulfat setara dengan 200 µg tembaga dengan 15 mL *asam nitrat 2 N* selama 5 menit, dan lakukan seperti di atas mulai dari "Saring larutan setelah dingin".

Kemurnian kromatografi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap silika gel teroktadesilsilanisasi setebal 0,25 mm.

Fase gerak Buat campuran air-*n-butanol P-asam asetat glasial P* (100:80:20), kocok baik. Gunakan lapisan atas sebagai *Fase gerak*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Biru Metilen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 100 µg per mL.

Enceran larutan baku Encerkan *Larutan baku* secara kuantitatif dengan *metanol P* hingga kadar 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1,0 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Amati bercak secara visual: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, dan jika ada bercak lain dari *Larutan uji*, ukuran atau intensitasnya tidak lebih kuat dari bercak utama *Larutan baku* (10%), dan tidak lebih dari dua bercak lain selain bercak utama yang ukuran dan intensitasnya lebih besar dari bercak utama *Enceran larutan baku* (1%).

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metiltionin Klorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol encer LP* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkan dengan *etanol encer LP* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *etanol encer LP* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *etanol encer LP* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 2 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 663 nm, menggunakan *etanol encer LP* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, biru metilen, $C_{16}H_{18}ClN_3S$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Metiltionin Klorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan antara 15º dan 30º.

INJEKSI METILTIONIN KLORIDA
Injeksi Biru Metilen
Methylthionine Chloride Injection

Injeksi Metiltionin Klorida adalah larutan steril Metiltionin Klorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung metiltionin klorida, $C_{16}H_{18}ClN_3S.3H_2O$, tidak kurang dari 9,5 mg dan tidak lebih dari 10,5 mg per mL.

Baku pembanding *Metiltionin Klorida BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 75º selama 4 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan cahaya tampak *Larutan uji* yang diperoleh dari *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku.*

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*etanol P-asam asetat P* (4:3:3)

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Larutkan 5 mg *Biru Metilen BPFI* dalam 1 mL campuran *metanol P-air* (1:1).

Larutan uji Encerkan sejumlah volume injeksi dengan *metanol P* volume sama.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 1 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak*

merambat lebih kurang 10 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per mL.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metiltionin Klorida BPFI*, lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metiltionin Klorida*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg biru metilen trihidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan *etanol encer LP* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *etanol encer LP* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *etanol encer LP* sampai tanda. Larutan ini mengandung biru metilen trihidrat lebih kurang 2,4 µg per mL (lebih kurang 2 µg per mL biru metilen anhidrat).

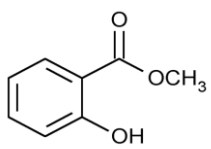
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 663 nm, menggunakan *etanol encer LP* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, biru metilen trihidrat, $C_{16}H_{18}ClN_3S.3H_2O$ dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{40C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{373{,}90}{319{,}86}\right)$$

C adalah kadar *Metiltionin Klorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL injeksi yang digunakan; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku; 373,90* dan *319,86* berturut-turut adalah bobot molekul biru metilen trihidrat dan biru metilen anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.

METIL SALISILAT
Methyl Salicylate



Metil salisilat [119-36-8]
$C_8H_8O_3$ BM 152,15

Metil Salisilat diproduksi secara sintetik atau diperoleh dari maserasi dan dilanjutkan dengan destilasi uap daun *Gaultheria procumbens* L. (Familia Ericaceae) atau kulit batang *Betula lenta* L (Familia Betulaceae). Mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_8H_8O_3$.

Pemerian Cairan, tidak berwarna, kekuningan atau kemerahan, berbau khas dan rasa seperti gandapura. Mendidih antara 219º dan 224º disertai peruraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air, larut dalam etanol, dan dalam asam asetat glasial.

Baku pembanding *Metil salisilat BPFI. Asam Salisilat BPFI. Senyawa Sejenis A Metil Salisilat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang diteteskan dalam lempeng *natrium klorida P* atau *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metil salisilat BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Kelarutan dalam etanol 70% Larutkan satu bagian volume metil salisilat sintetik atau metil salisilat alamiah dalam 7 bagian volume etanol 70%: sedikit berkabut.

Bobot jenis <981> Jenis sintetik antara 1,180 dan 1,185; jenis alamiah antara 1,176 dan 1,182.

Rotasi jenis <1081> Metil salisilat sintetik dan yang berasal dari *Betula* tidak optik aktif. Metil salisilat dari *Gaultheria* memutar sedikit ke kiri, rotasi jenis tidak lebih dari -1,5° dalam tabung 100 mm.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Asam salisilat dan dimetil 4-hidroksiisoftalat Asam salisilat tidak lebih dari 0,1% dan dimetil 4-hidroksiisoftalat tidak lebih dari 0,5%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Pengencer*, *Larutan uji*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Salisilat BPFI, Metil Salisilat BPFI, Senyawa Sejenis A Metil Salisilat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 0,15 µg per ml; 0,15 µg per ml; 0,75 µg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara

puncak asam salisilat dan metil salisilat tidak kurang dari 4; antara metil salisilat dan dimetil 4-hidroksiisoftalat tidak kurang dari 2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3% untuk ketiga puncak. *[Catatan Waktu retensi asam salisilat, metil salisilat,* dan *dimetil 4-hidroksiisoftalat berturut-turut 0,6; 1,0; dan 1,2.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung pesentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat atau dimetil 4-hidroksiisoftalat *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam Salisilat BPFI* atau *Senyawa Sejenis A Metil Salisilat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar metil salisilat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam fosfat P* 0,1% (55:45).

Pengencer Gunakan *metanol P.*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Metil Salisilat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Metil Salisilat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 150 µg per ml dan 3 µg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metil Salisilat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 150 µg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 150 µg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom 4,6 mm x 7,5 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak metil salisilat dan dimetil 4-hidroksiisoftalat tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,5%. *[Catatan Waktu retensi metilsalisilat dan dimetil 4-hidroksiisoftalat berturut-turut 1,0 dan 1,2.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Lakukan kromatografi selama 7 menit. Hitung pesentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

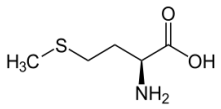
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak metal salisilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metil Salisilat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku;* C_U adalah kadar metal salisilat dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tertera bentuk sintetik atau hasil destilasi dari tanaman *Gaultheria procumbens* L atau *Betula lenta* L.

METIONIN
Methionine



L-metionin [63-68-3]
$C_5H_{11}NO_2S$ BM 149,21

Metionin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% L-metionin, $C_5H_{11}NO_2S$, dihitung terhadap zat kering**.**

Pemerian Hablur putih; bau dan rasa khas.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol encer hangat, dalam asam mineral encer; tidak larut dalam eter, dalam etanol mutlak, dalam benzen dan dalam aseton (bentuk L).

Baku pembanding *L-Metionin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *L-serin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *L-Metionin BPFI*.

pH <1071> Antara 5,6 dan 6,1; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Rotasi jenis <1081> Antara +22,4º dan +24,7º, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *asam hidroklorida 6 N* yang mengandung 20 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,4%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan menggunakan 730 mg zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,50 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan menggunakan 330 mg zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,10 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Besi <331> Tidak lebih dari 30 bpj.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 15 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *butil alkohol P-asam asetat glasial P-air (3:1:1).*

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Penampak bercak Campuran ninhidrin 2 mg per mL dalam campuran *butil alkohol P-asam asetat 2 N* (95:5).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *L-metionin BPFI* dan *L-serin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,3 N* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *L-metionin BPFI* larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,3 N* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. *[Catatan Larutan baku mempunyai kadar setara dengan 0,5% Larutan uji]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,3 N* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji, Larutan baku*, pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan lempeng pada suhu antara 100º dan 105º selama 15 menit. Amati lempeng di bawah cahaya lampu dan tandai bercak yang tampak. Bercak pada kromatogram *Larutan kesesuaian sistem* menunjukkan dua bercak terpisah. Bercak *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku*; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.

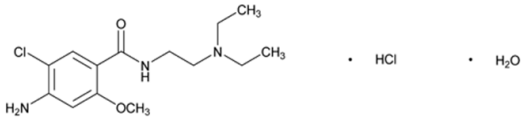
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 140 mg zat, masukkan ke dalam labu 125 mL, larutkan dalam campuran 3 mL *asam format P* dan 50 mL *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Titik akhir ditetapkan dengan cara potensiometrik, menggunakan blangko campuran 3 mL *asam format P* dan 50 mL *asam asetat glasial P*. Hitung persentase metionin, $C_5H_{11}NO_2S$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{(V_S - V_B)N \times F}{W}\right)100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi zat; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi blangko; N adalah normalitas titran dalam mEq per mL; F adalah faktor ekivalensi (149,2 mg per mEq) dan W adalah bobot zat dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

METOKLOPRAMID HIDROKLORIDA
Metoclopramide Hydrochloride



4-Amino-5-kloro-N-[2-(dietilamino)etil]-o-anisamida monohidroklorida monohidrat [54143-57-6]
$C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl.H_2O$ BM 354,27

Metoklopramid Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau praktis putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Metoklopramid Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri, pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Metoklopramid BPFI. Senyawa Sejenis B Metoklopramida BPFI. Senyawa Sejenis D Metoklopramid BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metoklopramid Hidroklorida BPFI*.

B. Larutkan 100 mg zat dengan 2 mL air, dan asamkan larutan dengan *asam nitrat encer P*: menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode 1* Antara 4,5% dan 6,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang 6,8 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 700 mL air, tambahkan 0,2 mL *N,N-dimetiloktilamin P*, campur. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P* yang diencerkan. Encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P - Dapar* (1:4), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Metoklopramid Hidroklorida BPFI, Senyawa Sejenis A Metoklopramid BPFI, Senyawa Sejenis B Metoklopramid BPFI,* dan *Senyawa Sejenis D Metoklopramid* BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar *Metoklopramid Hidroklorida BPFI, Senyawa Sejenis A Metoklopramid BPFI, Senyawa Sejenis B Metoklopramid BPFI,* dan *Senyawa Sejenis D Metoklopramid BPFI* masing-masing lebih kurang 2,0 µg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar metoklopramid hidroklorida lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Elasi minimal 8 kali waktu retensi puncak metoklopramid. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A metoklopramid dan metoklopramid tidak kurang dari 3,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak metoklopramid dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar masing-masing cemaran dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar metoklopramid hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase cemaran tunggal lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak cemaran tunggal lain dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak metoklopramid dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Metoklopramid hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar metoklopramid hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
N-asetilmetoklopramid (Senyawa sejenis A metoklopramid)	0,8	0,15
Metoklopramid	1,0	-
Metil 4-asetamido-2-metoksibenzoat (Senyawa sejenis D metoklopramid)	2,4-2,7	0,15
Turunan N-Asetil metil ester (Senyawa sejenis B metoklopramid)	5,2-6,7	0,15
Cemaran tunggal lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,50

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bertutup 125 mL, tambahkan 5,0 mL *asam hidroklorida 0,01 N* dan 50 mL *etanol P*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir titrasi secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 33,63 mg $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$.HCl anhidrat

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

INJEKSI METOKLOPRAMIDA
Metoclopramide Injection

Injeksi Metoklopramida adalah larutan steril metoklopramida hidroklorida, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl.H_2O$ dalam *Air untuk injeksi*. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%

metoklopramida, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*; bentuk monohidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A.Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,5 unit *Endotoksin FI* per mg metoklopramida.

pH <1071> Antara 2,5 dan 6,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat, seperti yang tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Cemaran organik Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium 1-heksansulfonat 0,01 M* dalam campuran *asetonitril P*–air (60:40), atur pH hingga lebih kurang 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5,5 µg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{299{,}80}{336{,}26}\right) \times 100$$

r_u adalah respons puncak cemaran dari *Larutan uji;* r_s adalah respons puncak metoklopramida dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar metoklopramida dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *299,80* dan *336,26* berturut-turut adalah bobot molekul metoklopramida dan metoklopramida hidroklorida anhidrat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 2,7 g *natrium asetat P* dalam 500 mL air, tambahkan 500 mL *asetonitril P* dan 2 mL *tetrametilamonium hidroksida P* dalam *metanol P* (1 dalam 5) dan campur. Atur pH hingga 6,5 dengan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam fosfat 0,01 M* hingga kadar metoklopramida hidroklorida anhidrat lebih kurang 0,9 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume larutan persediaan, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* hingga kadar 45 µg per mL *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* setara dengan lebih kurang 40 µg metoklopramida per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 12,5 mg *benzensulfonamida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 15 mL *metanol P* dan kocok hingga larut. Encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda dan campur. Pipet 5 mL larutan ini dan 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda, dan campur.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 40 mg metoklopramida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda hingga kadar 40 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm atau "*diode array" [Catatan Gunakan detektor "diode array" untuk Uji Identifikasi Cara B.]* dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif benzensulfonamida 0,7 dan 1,0; resolusi,

R, antara puncak benzensulfonamida dan puncak metoklopramida tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*,rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak metoklopramida tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung presentase metoklopramida, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, per mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{299{,}80}{336{,}26}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metoklopramida dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *299,80* dan *336,26* berturut-turut adalah bobot molekul metoklopramida dan metoklopramida hidroklorida anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I. *[Catatan Injeksi yang mengandung zat antioksidan tidak perlu terlindung dari cahaya.]*

LARUTAN ORAL METOKLOPRAMIDA
Metoclopramide Oral Solution

Larutan Oral Metoklopramida mengandung Metoklopramida Hidroklorida, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$.HCl. H_2O, setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Metoklopramida, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metoklopramid Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri, pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat; untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat; untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 2,0 dan 5,5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 2,7 g *natrium asetat P* dalam 600 mL air, tambahkan 400 mL *asetonitril P* dan 4 mL larutan *tetrametilamonium hidroksida P* dalam *metanol P* 25% dan campur. Atur pH hingga 6,5 dengan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Metoklopramid Hidroklorida BPFI*. Larutkan dan encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* hingga kadar metoklopramida hidroklorida anhidrat lebih kurang 9 mg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda. Kadar metoklopramid hidroklorida anhidrat lebih kurang 180 µg per mL (setara dengan lebih kurang 160 µg per mL metoklopramid anhidrat).

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 125 mg *benzensulfonamida P* masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 15 mL *metanol P* dan kocok hingga larut. Encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda. Pipet 15 mL larutan, ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 5 mL *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 4 mg metoklopramid, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogra dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif benzensulfonamida dan metoklopramid berturut-turut adalah lebih kurang 0,2 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, metoklopramid, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, per mL larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{25C}{V}\right)\left(\frac{299{,}80}{336{,}26}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak metoklopramid dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Metoklopramid Hidroklorida BPFI* anhidrat dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume larutan oral yang digunakan dalam mL; *299,80* dan *336,26* berturut-turut adalah bobot molekul

metoklopramid dan metoklopramid hidroklorida anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam suhu ruang terkendali, hindari pembekuan.

TABLET METOKLOPRAMIDA
Metoclopramide Tablets

Tablet Metoklopramida mengandung Metoklopramida Hidroklorida $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl.H_2O$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Metoklopramida, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metoklopramida Hidroklorida BPFI*; bentuk monohidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 1 : 50 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah metoklopramida, $C_{14}H_{22}ClN_3O2$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan Media disolusi dan serapan larutan baku *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 309 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) metoklopramida $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium 1-heksansulfonat P* 0,01 M dalam campuran *asetonitril P*-air (60:40), atur pH hingga lebih kurang 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoklopramid Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg metoklopramida, kocok dengan 20 mL *metanol P* selama 5 menit, saring dengan penyaring yang sesuai. Buang beberapa mL filtrat pertama. Pipet sejumlah filtrat, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{299{,}80}{336{,}26}\right) \times 100$$

r_u adalah respons puncak cemaran dari *Larutan uji;* r_s adalah respons puncak metoklopramida dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metoklopramida dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *299,80* adalah bobot molekul metoklopramida; *336,26* adalah bobot molekul dari metoklopramida hidroklorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *injeksi Metoklopramida*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg metoklopramida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 70 mL *asam fosfat 0,01 M* dan sonikasi selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring 0,45 µm, buang filtrat pertama. Pipet 10 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda.

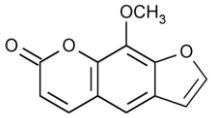
Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar Injeksi Metoklopramida.* Hitung presentase metoklopramida, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{299{,}80}{336{,}26}\right) \times 100$$

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metoklopramida Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metoklopramida dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *299,80* dan *336,26* berturut-turut adalah bobot molekul metoklopramida dan metoklopramida hidroklorida anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

METOKSALEN
Methoxsalen



9-Metoksi-7H-furol[3,2-g][1]benzopiran-7-on [298-81-7]
$C_{12}H_8O_4$ BM 216,19
Metoksalen mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_8O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.
[Perhatian Hindarkan kontak dengan kulit]
Pemerian Hablur berbentuk jarum halus, putih sampai krem; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; larut dalam etanol mendidih, dalam aseton, dalam asam asetat, dalam propilen glikol dan dalam benzen; agak sukar larut dalam air mendidih dan dalam eter.

Baku pembanding *Metoksalen BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air dengan titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metoksalen BPFI*.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 143° dan 148°.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran kromatografi Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis* tipis seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.
Fase gerak Buat campuran *benzen P-etil asetat P* (9:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Keringkan lempeng pada 105° selama 30 menit.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Enceran larutan uji Pipet 1 mL *Larutan uji*, encerkan dengan *kloroform P* hingga 100,0 mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji* dan *Enceran larutan* uji pada jarak lebih kurang 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* tanpa penjenuhan sebelumnya, biarkan merambat hingga lebih kurang 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan menguap, amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm: bercak lain selain bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak pada kromatogram *Enceran larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *asetonitril P* dalam air (35 dalam 100). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah trioksalen, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoksalen BPFI*, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, diperoleh *Larutan baku* dengan kadar lebih kurang 4 µg *Metoksalen BPFI* per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm sebelum digunakan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, lakukan seperti yang tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidakkurang dari 4,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif trioksalen dan metoksalen berturut-turut lebih kurang

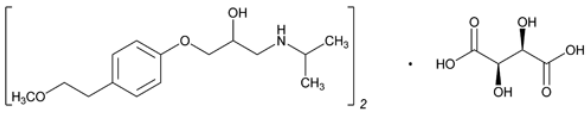
2,1 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, metoksalen,$C_{12}H_8O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$5C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar*Metoksalen BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metoksalen terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

METOPROLOL TARTRAT
Metoprolol Tartrate



Garam1-(Isopropilamino)-3-[p-(2-metoksietil)fenoksi]-2-propanol (2:1) dekstro-tartrat [56393-17-7]
$(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$ BM 684,81

Metroprolol Tartrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam metilen klorida, dalam kloroform dan dalam etanol; sukar larut dalam aseton; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Metoprolol Tartrat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Metoprolol BPFI. Senyawa Sejenis B Metoprolol BPFI. Senyawa Sejenis C Metoprolol BPFI. Senyawa Sejenis D Metoprolol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metoprolol Tartrat BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Rotasi jenis <1081> Antara +6,5° dan +10,5°; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan dengan kadar 20 mg per mL.

pH<1071> Antara 6,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan semua larutan dalam 48 jam.]*

Dapar, Fase gerak dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoprolol Tartrat BPFI, Senyawa sejenis A Metoprolol BPFI, Senyawa sejenis B Metoprolol BPFI, Senyawa sejenis C Metoprolol BPFI, Senyawa sejenis D Metoprolol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan kesesuian sistem Timbang saksama sejumlah *Metoprolol Tartrat BPFI, Senyawa sejenis A Metoprolol BPFI, Senyawa sejenis B Metoprolol BPFI, Senyawa sejenis C Metoprolol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 5 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara senyawa sejenis A metoprolol dan senyawa sejenis B metoprolol tidak kurang dari 1,5; antara senyawa sejenis B metoprolol dan senyawa sejenis C metoprolol tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak senyawa sejenis metoprolol yang sesuai atau metoprolol (untuk menghitung cemaran yang tidak spesifik) dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar S*enyawa sejenis Metoprolol BPFI* yang sesuai atau *Metoprolol Tartrat BPFI* (untuk menghitung cemaran yang tidak spesifik) dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar metoprolol

tartrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis C metoprolol	0,65	0,10
Senyawa sejenis B metoprolol	0,72	0,10
Senyawa sejenis A metoprolol	0,83	0,10
Metoprolol	1,00	-
Senyawa sejenis D metoprolol	4,78/5,00	0,10
Masing-masing cemaran lain yang tidak spesifik	-	0,10
Total cemaran	-	0,50

Abaikan seluruh puncak asam tartrat pada waktu retensi relative lebih kurang 0,17.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan semua larutan dalam 48 jam.]*

Dapar Buat larutan 1,3 g per liter *natrium dodesil sulfat P* dalam *asam fosfat P* 0,1%.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (400:600). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoprolol Tartrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 223 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7,* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2; simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metoprolol tartrat, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Metoprolol Tartrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar metoprolol tartrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali.

INJEKSI METOPROLOL TARTRAT
Metoprolol Tartrate Injection

Injeksi Metoprolol Tartrat adalah larutan steril metoprolol tartrat dalam air untuk injeksi. Mengandung natrium klorida sebagai bahan pengatur tonisitas. Mengandung metoprolol tartrat, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metoprolol Tartrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Oksprenolol Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metoprolol Tartrat BPFI*.

Prosedur Pipet sejumlah volume injeksi, setara dengan lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 4 mL ammonium hidroksida encer (1 dalam 3), ekstraksi dengan 20 mL *kloroform P*, saring dengan *natrium sulfat anhidrat P* yang sebelumnya telah dibilas dengan *kloroform P*, uapkan kloroform sampai kering, simpan di lemari pembeku:

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 25,0 unit Endotoksin FI per mg metoprolol tartrat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5,0 dan 8,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan lebih kurang 961 mg *natrium 1-pentasulfonat monohidrat P* dan 82 mg *natrium asetat anhidrat P* dalam campuran 550 mL *metanol P*, 470 mL air, dan 0,57 mL *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Oksprenolol Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* yang dibuat segar hingga kadar lebih kurang 720 µg per mL.

Larutan natrium klorida Larutkan lebih kurang 9,0 g *natrium klorida P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoprolol Tartrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Larutan natrium klorida* hingga kadar lebih kurang 1000 µg per mL. Campur sejumlah volume sama larutan ini dengan *Larutan baku internal.*

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan secara kuantitatif dengan *Larutan natrium klorida* hingga kadar lebih kurang 1000 µg per mL. Campur sejumlah volume sama larutan ini dengan *Larutan baku internal.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak metoprolol tartrat dan puncak oksprenolol hidroklorida tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Waktu retensi relatif metoprolol tartrat dan oksprenolol hidroklorida berturut-turut adalah 0,8 dan 1,0. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg metoprolol tartrat, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right) \times C \times \left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

L adalah jumlah dalam mg, metoprolol tartrat dalam injeksi seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar dalam µg per mL *Metoprolol Tartrat BPFI* dari *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metoprolol tartrat terhadap oksprenolol hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau II, tidak tembus cahaya.

TABLET METOPROLOL TARTRAT
Metoprolol Tartrate Tablets

Tablet Metoprolol Tartrat mengandung metoprolol tartrat, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metoprolol Tartrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Oksprenolol Hidroklorida BPFI. Senyawa Sejenis C Metoprolol Tartrat BPFI.*

Identifikasi

A.

Larutan Baku timbang saksama *Metoprolol Tartrat BPFI* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 0,1 mg per mL.

Larutan Uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg metoprolol tartrat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring sejumlah larutan ini melalui penyaring dengan porositas 1 µm atau lebih kecil: spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak metoprolol pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan LP* (tanpa enzim).

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah metoprolol tartrat $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, bandingkan dengan serapan larutan baku *Metoprolol Tartrat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) metoprolol tartrat, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Tambahan persyaratan

Cemaran Organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan lebih kurang 3,9 g *amonium asetat P* dalam 810 mL air, tambahkan 2,0 mL *trietilamin P*, 10,0 mL *asam asetat glasial P* dan 3,0 mL *asam fosfat P [Catatan, bila perlu atur pH 3,7].*

Larutan B Campuran *asetonitril P-Larutan A* (70:30).

Pengencer Campuran *asetinitril P-Larutan A* (17:83).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah tyrosol dan *Senyawa Sejenis C Metoprolol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan Baku Timbang saksama sejumlah *Metoprolol Tartrat BPFI* larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan sensifitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,7 µg per mL

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg metoprolol tartrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *Pengencer*, sonikasi dan kocok jika perlu untuk melarutkan, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus larutan ini dan masukkan 25,0 mL beningan ke dalam labu tentukur 50-mL, kemudian sentrifus sebagian larutan dan gunakan beningan.

Sistem kromatogafi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*, ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
15	80	20
30	40	60
40	40	60
40,1	90	10
45	90	10

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak tirosol dan senyawa sejenis C metoprolol tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitifitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromtogram dan ukur respons puncak produk degradasi tidak spesifik. Hitung pesentase masing-masing produk degradasi tidak spesifik dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah semua respons puncak produk degradasi tidak spesifik dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak metoprolol dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Metoprolol Tartrat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metoprolol tartrat dalam mg per mL *Larutan uji* seperti yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel*.

Nama	Waktu Retensi relatif	Batas (%)
Tirosol	0,41	-
Senyawa sejenis C metoprolol	0,43	-
Senyawa sejenis A metoprolol	0,83	-
Metoprolol	1,00	-
Senyawa sejenis D metoprolol	1,57	-
Senyawa sejenis D metoprolol	1,58	-
Senyawa sejenis B metoprolol	1,68	-
Produk degradasi tidak spesifik lain	-	0,2
Total cemaran	-	1,0

Abaikan puncak cemaran yang kurang dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P-asam hidroklorida 0,1 N* (1:1).

Fase gerak Larutkan lebih kurang 961 mg *natrium 1-pentanasulfonat P* dan 82 mg *natrium asetat anhidrat P* dalam campuran 550 mL *metanol P* dan 470 mL air. Tambahkan 0,57 mL *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Metoprolol Tartrat BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *Metoprolol Tartrat BPFI* lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Oksprenolol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,72 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Buat campuran *Larutan kesesuaian sistem persediaan-Larutan baku* (1:1).

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg metoprolol tartrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 30 mL *Pelarut*, kocok secara mekanik selama 30 menit, sonikasi selama 15 menit dan panaskan di atas tangas uap selama 10 menit. Diamkan larutan hingga dingin pada suhu ruang, encerkan dengan *Pengerncer* sampai tanda. Sentrifus larutan dan gunakan beningan.

Larutan uji Encerkan sejumlah *Larutan uji persediaan* dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,5 mg per mL. Saring larutan menggunakan penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, buang sejumlah filtrat pertama.

Sistem kromatogafi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm

x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan keseuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif metoprolol dan oksprenolol masing-masing lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak metoprolol dan oksprenolol tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

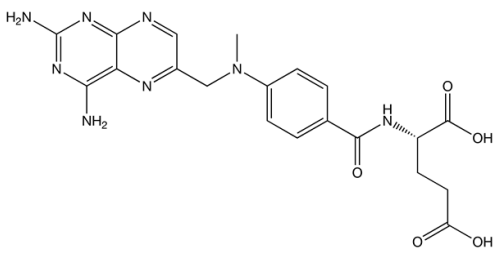
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromtogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metoprolol tartrat, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak metoprolol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Metoprolol Tartrat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U *adalah kadar larutan uji seperti yang tertera pada etiket.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali.

METOTREKSAT
Methotrexate



Asam L-(+)-N-[p-[[(2,4-diamino-6-pteridinil)-metil]metilamino)benzoil] glutamat [59-05-2]
$C_{20}H_{22}N_8O_5$ BM 454,44

Metotreksat adalah campuran asam 4-amino-10-metilfolat dan senyawa sejenis, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{22}N_8O_5$ dihitung terhadap zat anhidrat.
[Perhatian Hati-hati jangan sampai partikel metotreksat terhirup dan mengenai kulit]

Pemerian Serbuk hablur, coklat jingga atau kuning.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter, sukar larut dalam *asam hidroklorida 6 N*; mudah larut dalam larutan encer alkali hidroklorida dan karbonat.

Bakupembanding *Metotreksat BPFI*; higroskopis, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; lakukan penetapan *Kadar Air* <1031> *Metode I* sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; simpan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metotreksat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *asam hidroklorida 0,1 N*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metotreksat BPFI*.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 12,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +19 dan +24, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam natrium karbonat 0,05 M yang mengandung 100 mg per 10 mL dalam tabung polarimeter 2 dm.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kemurnian kromatografi

Larutan dapar pH 6,0, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metotreksat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar 5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam *Fase gerak* dengan sonikasi atau dikocok, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur [Catatan Gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* dan biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari 3 kali waktu retensi metotreksat. Ukur responst puncak. Jumlah semua respons puncak selain puncak mototreksat tidak lebih dari 4 kali respons puncak metotreksat *Larutan baku* (2,0%) dan tidak ada satupun respons puncak yang lebih besar dari respons puncak metotreksat dari *Larutan baku* (0,5%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan daparpH 6,0 Buat campuran asam sitrat 0,1 M dan natrium *fosfat dibasa 0,2 M* (370:630), jika perlu

atur pH dengan menambahkan *asam sitrat 0,1 M* atau *natrium fosfat dibasa 0,1M*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan dapar pH 6,0* dan *asetonitril P* (90:60), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metotreksat BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 100 ug per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan Kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Metotreksat BPFI* dan *asam folat P*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukanseperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 302 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respon puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam folat dan metotreksat masing-masing adalah lebih kurang 0,35 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak asam folat dan metotreksat tidak kurang dari 8,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang metotreksat tidak lebih dari 2,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 uL) *Larutan uji* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg $C_{20}H_{22}N_8O_5$, dengan rumus:

$$0{,}25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Metotreksat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*: r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI METOTREKSAT
Methotrexate Injection

Injeksi Metotreksat adalah larutan steril metotreksat dalam *Air untuk injeksi*, yang dibuat dengan penambahan *natrium hidroksida P*. Mengandung metotreksat, $C_{20}H_{22}N_8O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metotreksat BPFI*; *[Catatan Zat ini sangat higroskopis.]* Tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di lemari pendingin. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Encerkan jika perlu sejumlah volume injeksi setara dengan 25 mg metotreksat dengan air hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam hidroklorida 0,1 N*. Masukkan ke dalam tabung setrifuga 50 mL dan sentrifus. Tuang beningan, tambahkan 25 mL *aseton P*, kocok dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Keringkan endapan di udara: endapan memenuhi uji *AIdentifikasi* pada *Metotreksat*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,4 unit *Endotoksin FI* per mg metotreksat natrium.

pH <1071> Antara 7,0 dan 9,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 6,0, *Fase gerak; Larutan kesesuaian sistem; Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metotreksat*.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg metotreksat, ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metotreksat*. Hitung jumlah dalam mg, metotreksat, $C_{20}H_{22}N_8O_5$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$250\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Metotreksat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncakdari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya.

TABLET METOTREKSAT
Methotrexate Tablets

Tablet Metotreksat mengandung metotreksat, $C_{20}H_{22}N_8O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metotreksat BPFI*; *[Catatan Zat ini sangat higroskopis]*. Tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadarair secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di lemari pendingin.

Identifikasi Larutkan 1 tablet dalam larutan *asamklorida P* (1 dalam 100). Saring larutan: spektrum serapan ultraviolet filtrat menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan 2,5 mg *Metotreksat BPFI* dalam 100 mL larutan *asamklorida P* (1 dalam 100).

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alattipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{22}N_8O_5$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Metotreksat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 306 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{20}H_{22}N_8O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 6,0, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metotreksat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg metotreksat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Tambahkan lebih kurang 200 mL *Fase gerak*, larutkan dengan pengocok mekanik atau tangas ultrasonik, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metotreksat*. Hitung jumlah dalam mg, metotreksat, $C_{20}H_{22}N_8O_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

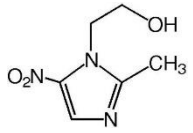
$$250C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Metotreksat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika wadah dikemas dalam satu unit penggunaan, pada etiket harus tertera jumlah total metotreksat cukup untuk terapi selama seminggu.

METRONIDAZOL
Metronidazole



2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol [443-48-1]
$C_6H_9N_3O_3$ BM 171,15

Metronidazol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_6H_9N_3O_3$,dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur tidak berbau atau serbuk hablur, putih hingga kuning puncat; stabil di udara, warna menjadi lebih gelap bila terpapar oleh cahaya.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol;larut dalamasam hidroklorida (1 dalam 2); sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Metronidazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI (2-metil-5 nitroimidazol)*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat sejuk.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metronidazol BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Cemaran organik Masing-masing senyawa sejenis A tinidazol dan cemaran lain tidak lebih dari 0,1%; total cemaran tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, hingga kadar metronidazol dan senyawa sejenis A tinidazol berturut-turut lebih kurang 0,001 mg per mL dan 0,002 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Waktu retensi relatif tinidazol dan metronidazol berturut-turut lebih kurang 0,75 dan 1,0; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A tinidazol dan metronidazol tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan metronidazol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang metronidazol dan senyawa sejenis A tinidazol masing-masing tidak lebih dari 6,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf; rekam kromatogram sekitar 30 menit dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A tinidazol dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

$C_S$adalah kadar *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metronidazol dalam mg per mL *Larutan uji*; r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A tinidazol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar metronidazol dalam mg per mL *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran hasil degradasi dalam *Larutan uji* dan r_S adalahrespons puncak metronidazol dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air dan *metanol P* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 319 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm.Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama(lebih kurang 30µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama dua kali waktu retensi metronidazol dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$ dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam mg per mL dalam *Larutan baku*; C_U adalah kadar metronidazol dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak metronidazol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya, dan pada suhu ruang terkendali.

INJEKSI METRONIDAZOL
Metronidazole Injection

Injeksi Metronidazol adalah larutan steril, isotonis, dalam *Air untuk Injeksi* yang didapar, mengandung metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metronidazol BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Senyawa sejenis A Tinidazol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,35 unit *Endotoksin FI* per mg metronidazol.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI* dan *Senyawa sejenis A Tinidazol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,75 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah larutan injeksi, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Fase gerak* sampai 50% volume labu Sonikasi selama 2 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 500 µg per mL. Saring larutan menggunakan saringan berukuran pori 0,45 µm. Gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: *r*esolusi, *R*, antara puncak metronidazol dan senyawa sejenis tinidazol A tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogramdan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A tinidazol, per mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_u dan r_S berturut-turut adalah respon puncak senyawa sejenis A tinidazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar metronidazol dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-masing cemaran lain, per mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak metronidazol dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metronidazol BPFI*dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metronidazol dalam µg per mL *Larutan* uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A tinidazol	0,7	0,15
Metronidazol	1,0	-
Cemaran yang tidak diketahui hasil urai	-	0,15
Total cemaran	-	2,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P* (80:20), saring dan awaudarakan. Jila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar metronidazol dan senyawa sejenis A tinidazol berturut-turut lebih kurang 1 µg per mL dan 2 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah larutan injeksi, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 319 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm.Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. *[Catatan Untuk Identifikasi Uji A, gunakan detektor diode array pada panjang gelombang 210-800 nm]*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif lihat pada *Tabel*; resolusi, *R* antara puncak metronidazol dan senyawa sejenis A tinidazol tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera

pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, per mL injeksi dari jumlah yang tertera pada etiket, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah nominal kadar metronidazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, kaca Tipe I atau Tipe II atau dalam wadah plastik yang sesuai, terlindung cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali.

TABLET METRONIDAZOL
Metronidazole Tablets

Tablet Metronidazol mengandung metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metronidazol BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI*.

Identifikasi

A. Larutkan sejumlah serbuk tablet dan encerkan dengan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) hingga kadar metronidazol 15 mg per mL. Kocok selama beberapa menit dan saring. Pipet sejumlah filtrat, encerkan dengan larutan *asam sulfat P* dalam *metanol P* (1 dalam 350) hingga kadar metronidazol lebih kurang 20 µg per mL. Spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metronidazol BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Metronidazol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm. Lakukan penetapan dengan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q), metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times D \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan* baku; *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL; *L* adalah kadar metronidazol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah faktor pengenceran alikot.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman sediaan.

Pengencer Gunakan *Asam hidroklorida P* (1 dalam 100).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 100 mL *Pengencer*, kocok selama 30 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring, buang 15 mL filtrat pertama. Pipet sejumlah filtrat, encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 200 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 20 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan secara spektrofotometri dalam sel 1-cm *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm, menggunakan *Pengencer* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_6H_9N_3O_3$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times L$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan* baku; C_U adalah kadar metronidazol dalam µg per mL *Larutan* uji; *L* adalah kadar metronidazol dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat *c*ampuran air-*metanol P* (80:20), saring dan awaudarakan. Jila perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-tutut 0,5 µg per mL dan 2,5 µg per mL.

*Larutan uji S*erbukkan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Fase gerak* sampai 80% volume labu. Sonikasi selama 10 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan menggunakan saringan yang sesuai. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji.* Larutan mengandung metronidazol lebih kurang 500 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 319 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif lihat pada *Tabel; r*esolusi, *R* antara puncak metronidazol dan senyawa sejenis tinidazol A tidak kurang dari 4,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A tinidazol, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak senyawa sejenis A tinidazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Tinidazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar metronidazol dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-masing cemaran lain, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak metronidazol dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metronidazol dalam µg per mL *Larutan* uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A tinidazol	0,7	0,5
Metronidazol	1,0	-
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	2,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P* (80:20), saring dan awaudarakan. Jila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metronidazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan 10 tablet utuh atau yang sudah digerus ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P*, kocok secara mekanik selama 30 menit, atau sampai tablet hancur, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. Diamkan larutan hingga bagian yang tidak larut mengendap.

Larutan uji Encerkan beningan *Larutan uji persediaan* dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7.* Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

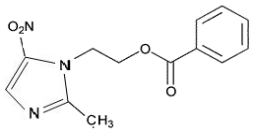
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, dalam tiap tablet dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak metronidazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metronidazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metronidazol dalam mg per mL *Larutan* uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali.

METRONIDAZOL BENZOAT
Metronidazole Benzoate



2-(2-Metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil benzoat
[13182-89-3]
$C_{13}H_{13}N_3O_4$ BM 275,3

Metronidazol benzoat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{13}H_{13}N_3O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur atau lempeng putih agak kekuningan.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam metilen klorida; larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Metronidazol Benzoat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Metronidazol BPFI. Asam benzoat BPFI.*

Identifikasi Lakukan identifikasi *C* atau *A, B,* dan *D.*

A. Lakukan penetapan suhu lebur seperti tertera pada *Penetapan jarak lebur atau suhu lebur* <1021>: titik lebur zat antara 99° dan 102°.

B. Larutkan 100 mg zat dalam (larutan *asam hidroklorida 3,7%*), dan encerkan dengan 100 mL pelarut yang sama. Pipet 1 mL larutan ini, encerkan dengan 100 mL pelarut yang sama. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini pada rentang panjang gelombang 220-350 nm menunjukkan serapan maksimum pada 232 dan 275 nm. Serapan spesifik pada panjang gelombang 232 nm adalah 525-575.

C. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *Kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metronidazol Benzoat BPFI*.

D. Pada 10 mg zat, tambahkan 10 mg serbuk zink, 1 mL air dan 0,3 mL *asam hidroklorida P.* Panaskan pada tangas air selama 5 menit dan dinginkan: menunjukkan reaksi *Amina aromatis primer* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan <881> Tidak lebih opalesen dari *Suspensi padanan II*; Larutkan 1 g zat dalam *dimetiformamida P* dan encerkan dengan 10 mL pelarut yang sama.

Warna dan akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan X3*; Larutkan 1 g zat dalam *dimetiformamida P* dan encerkan dengan 10 mL pelarut yang sama.

Keasaman Larutkan 2,0 g zat dalam campuran 20 mL *dimetilformamida P* dan 20 mL air, yang telah dinetralkan dengan *asam hidroklorida 0,02 N* atau *natrium hidroksida 0,02 N* menggunakan 0,2 mL *merah metil LP* sebagai indikator: diperlukan tidak lebih dari 0,25 mL *natrium hidroksida 0,02 N* untuk mengubah warna indikator.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 80º selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat dan 2 mL *Larutan baku timbal (10 bpj).*

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutan mengandung *kalium dihidrogen fosfat* dengan kadar 1,5 g per Liter. Atur pH hingga 3,2 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Larutan B Gunakan *asetonitril P.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromotografi.*

Pelarut Buat campuran *Larutan B-Larutan A* (45:55).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku A Pipet 1,0 mL *Larutan uji,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku B Timbang saksama sejumlah masing-masing 5,0 mg *Metronidazol BPFI;* 5,0 mg *Senyawa Sejenis A Metronidazol BPFI* dan 5,0 mg *Asam benzoat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *"spherical di-isobutyloctadecylsilyl silica gel for chromatograph"* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0-5	80	20
5-15	80→55	20→45
15-40	55	45

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera

pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak metronidazol dan senyawa sejenis A metronidazol tidak kurang dari 2,0. Waktu retensi metronidazol benzoat adalah 20 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) masing-masing larutan ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Metronidazol	0,20	0,1
Senyawa sejenis A metronidazol	0,17	0,1
Asam benzoat	0,7	0,1
Cemaran lain tidak spesifik	0,4	0,1
Total cemaran	-	0,2

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,01%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat anhidrat P*. Lakukan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 M LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL asam perklorat 0,1 M
setara dengan 27,53 mg $C_{13}H_{13}N_3O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

SUSPENSI ORAL METRONIDAZOL
Metronidazole Oral Suspension

Suspensi Oral Metronidazol adalah suspensi metronidazol benzoat dalam zat pembawa yang sesuai. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, $C_6H_9N_3O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metronidazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Metronidazol Benzoat BPFI* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Kocok sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 200 mg metronidazol dengan 20 mL air, saring pada hampa udara parsial, bilas residu tiga kali, tiap kali dengan 10 mL air. Larutkan residu hingga larut sempurna dengan 10 mL *aseton P*, saring dan uapkan filtrat hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang telah dikeringkan pada suhu 60º dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metronidazol Benzoat BPFI.*

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5

Metronidazol Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 40 bagian volume larutan *amonium asetat 1,25%,* atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam asetat encer LP* atau *amonia encer LP* dan 60 bagian volume *metanol P*.

Larutan uji Ukur seksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 200 mg metronidazol, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Tambahkan 150 mL *metanol P* kocok, tambahkan air sampai tanda sambil diaduk dan dinginkan, campur dan sentrifus.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metronidazol BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Tambahkan 150 mL *metanol P* kocok, tambahkan air sampai tanda sambil diaduk dan dinginkan. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *metanol 60%* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 310 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Respons puncak kromatogram metronidazol dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku* (1%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran 40 bagian volume larutan *amonium asetat 1,25%,* atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam asetat encer LP* atau *amonia encer LP* dan 60 bagian volume *metanol P*.

Larutan uji Ukur seksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 200 mg metronidazol, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Tambahkan 150 mL *metanol P* kocok, tambahkan air sampai tanda sambil diaduk dan dinginkan, campur dan sentrifus. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *metanol 60%* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 62,5 mg *Metronidazol Benzoat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 1 mL *dimetilformamida P* dan 30 mL *metanol P,* tambahkan air secukupnya, campur dan dinginkan. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *metanol 60%* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 310 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit.

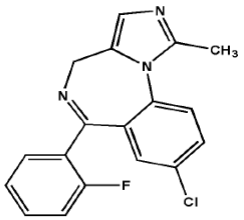
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan

ukur respons puncak utama. Hitung jumlah metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, dalam mg per mL suspensi oral.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Penandaan Pada etiket tertera kandungan zat aktif setara dengan metronidazol.

MIDAZOLAM
Midazolam



8-kloro-6-(o-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin [59467-70-8]
$C_{18}H_{13}ClFN_3$ BM 325,77

Midazolam mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{18}H_{13}ClFN_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk; putih atau kekuningan

Kelarutan Garam hidroklorida midazolam larut dalam larutan encer; tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Midazolam BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *Kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Midazolam BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, *Fase gerak* dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L60* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak midazolam dari *Larutan baku* dan *Larutan sensitivitas* antara 160 dan 240.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 25 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\frac{\left(\frac{r_i}{F}\right)}{\left[\sum\left(\frac{r_i}{F}\right) + r_T\right]} \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah respons puncak midazolam dari *Larutan uji*; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Reduced midazolam	0,20	1,0	0,1
Reduced reduced midazolam	0,24	1,0	0,1
Senyawa amino	0,25	0,5	0,1
Midazolam oksida	0,46	1,3	0,1
Senyawa nitrometilen	0,76	1,0	0,1
Dihidromidazolam	0,83	0,5	0,1
Midazolam	1,0	-	-
Desfluoromidazolam	1,14	1,0	0,2
6H-Isomer	2,48	0,7	0,1
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,5

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *amonium asetat P* dalam air dengan kadar 7,7 g per L, atur pH hingga 5,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (1:2). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Midazolam BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L60* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase midazolam, $C_{18}H_{13}ClFN_3$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Midazolam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

INJEKSI MIDAZOLAM
Midazolam Injection

Injeksi Midazolam adalah larutan steril midazolam hiroklorida dalam air untuk injeksi atau midazolam dalam air untuk injeksi yang disiapkan dengan bantuan asam hidroklorida. Mengandung midazolam, $C_{18}H_{13}ClFN_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung natrium klorida, benzil alkohol dan atau zat pengkelat.

Baku pembanding *Midazolam BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Benzil Alkohol BPFI.*

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 8,33 unit Endotoksin FI per mg midazolam.

pH <1071> Antara 2,5 dan 3,7.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%; Masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1%; Total cemaran tidak lebih dari 1,0% *[Catatan Abaikan semua puncak pelarut dan zat tambahan][Catatan Larutan baku dan Larutan uji terlindung dari cahaya]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, dan *Larutan uji* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Gunakan *Larutan baku* pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan kontrol Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,1 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
15	100	0
20	0	100
35	0	100
37	100	0
45	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak midazolam tidak lebih dari 2,5; efisiensi kolom tidak kurang dari 5.500 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 8,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kontrol*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam larutan injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak midazolam dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Midazolam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif; 0,51 untuk puncak midazolam dengan waktu retensi antara 0,79 dan 0,97; 1,0 untuk semua puncak lain.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *natrium fosfat dibasa heptahidrat P* dalam air dengan kadar lebih kurang 6,7 g per liter, atur pH hingga 5,0±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar* (8:3:9). Saring dan awaudarakan.

Larutan B Campuran *Asetonitril P-Dapar* (3:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Midazolam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan 2 mL *metanol P*, encerkan secara kuantitatif jika perlu bertahap dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji [Catatan midazolam dalam injeksi berubah dari bentuk cincin terbuka menjadi cincin tertutup saat diencerkan dengan Larutan A. Potensi midazolam ditentukan oleh luas puncak area cincin tertutup, konversi berlangsung sekitar 60 menit pada suhu 40° atau 2-3 jam pada suhu ruang.] Pipet sejumlah volume injeksi, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Pipet larutan, masukkan ke dalam vial yang sesuai, tutup rapat, dan panaskan pada suhu lebih kurang 40° selama 60 menit. Biarkan larutan sampai suhu ruang sebelum dilakukan penyuntikan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
15	100	0
20	0	100
35	0	100
37	100	0
45	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5.500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase midazolam, $C_{18}H_{13}ClFN_3$ dalam larutan injeksi dengan rumus:

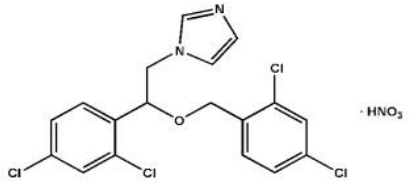
$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Midazolam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I. Simpan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan pelarut, jenis dan kadar pengawet yang digunakan. Cantumkan jika produk bebas dari pengawet.

MIKONAZOL NITRAT
Miconazole Nitrate



1-[2,4-Dikloro-β-[(2,4-diklorobenzil)oksi] fenetil] imidazolmononitrat [22832-87-7]
$C_{18}H_{14}CI_4N_2O.HNO_3$ BM 479,14

Mikonazol Nitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{18}H_{14}CI_4N_2O.HNO_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; berbau lemah. Melebur pada suhu 178º sampai 183º disertai peruraian.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam isopropanol; mudah larut dalam dimetilsulfoksida; larut dalam dimetilformamida; tidak larut dalam eter;

sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam propilen glikol; agak sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Mikonazol Nitrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Ekonazol nitrat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mikonazol Nitrat BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 400 µg per mL dalam campuran *asam hidroklorida 0,1 N–isopropanol P* (1 dalam 10) menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mikonazol Nitrat BPFI.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P-asetonitril P-amonium asetat P* 0,2 M (32:30:38), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar mikonazol nitrat 10 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 25 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Mikonazol Nitrat BPFI* dan *Ekonazol nitrat BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 25 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm, dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara ekonazol dan mikonazol tidak kurang dari 10; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif ekonazol dan mikonazol berturut-turut 0,5 dan 1,0].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji persediaan* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Abaikan puncak ion nitrat dan puncak lain yang lebih kecil dari 0,2 kali respons puncak utama. Respons masing-masing puncak cemaran selain puncak utama pada *Larutan uji persediaan* tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan uji* (0,25%). Total respons puncak selain puncak utama dari *Larutan uji persediaan* tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan uji* (0,5%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*, dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan sistem elektroda kalomel-kaca. Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 47,92 mg $C_{18}H_{14}CI_4N_2O.HNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

KRIM MIKONAZOL NITRAT
Miconazole Nitrate Cream

Krim Mikonazol Nitrat mengandung mikonazol nitrat, $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Mikonazol Nitrat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Masukkan 10 mL *trietilamin P* ke dalam labu yang sesuai, encerkan dengan 1000 mL air, atur pH hingga lebih kurang 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P-asetonitril P-tetrahidrofuran P* (8:5:4:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mikonazol Nitrat BPFI* dan asam benzoat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,28 dan 0,02 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan 14 mg mikonazol nitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan

Fase gerak sampai tanda. Sonikasi dalam tangas air pada suhu 40° sampai 45°, hingga terdispersi sempurna. Dinginkan pada suhu ruang, saring melalui penyaring teflon dengan porositas 0,45 µm ke dalam vial KCKT.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm, dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara mikonazol nitrat dan asam benzoat tidak kurang dari 13; efisiensi kolom puncak mikonazol nitrat tidak kurang dari 7500 lempeng teoritis; faktor ikutan mikonazol nitrat tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif mikonazol nitrat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, mikonazol nitrat, $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Mikonazol Nitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau dalam wadah tertutup rapat. Simpan dalam suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika digunakan untuk sediaan vaginal, pada etiket tertera *Krim Vaginal Mikonazol Nitrat*.

SERBUK TOPIKAL MIKONAZOL NITRAT
Miconazole Nitrate Topical Powder

Serbuk Topikal Mikonazol Nitrat mengandung mikonazol nitrat, $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Mikonazol Nitrat BPFI*; keringkan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk topikal setara dengan lebih kurang 100 mg mikonazol nitrat, masukkan ke dalam gelas piala 50-mL. Dispersikan dalam 40 mL *metanol P*, dan aduk sekurang-kurangnya 5 menit. Diamkan selama 5-10 menit, saring ke dalam gelas piala 100-mL. Uapkan diatas tangas uap sampai kering. Keringkan residu pada suhu 105° selama 10 menit. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mikonazol Nitrat BPFI*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Batas mikroba <51> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 100 koloni per g, uji terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* memberikan hasil negatif.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas*, seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah kolestan, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Pengencer Campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mikonazol Nitrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL. Pipet 5 mL larutan, masukkan ke dalam tabung, tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal*. Uapkan sampai kering pada suhu tidak lebih dari 40° dengan bantuan aliran nitrogen. Larutkan residu dalam 2,0 mL *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk topikal setara dengan lebih kurang 20 mg mikonazol nitrat, masukkan ke dalam labu sentrifuga 50-mL, tambahkan 25,0 mL *metanol P*, kocok secara mekanik selama 30 menit sampai larut, sentrifus untuk memperoleh beningan. Pipet 5 mL larutan ke dalam tabung, tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal*, dan uapkan sampai kering pada suhu tidak lebih dari 40° dengan bantuan aliran nitrogen. Larutkan residu dalam 2,0 mL *Pengencer*.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2 mm x 1,2 m berisi fase diam (*G25)* pada partikel penyangga S1A. Gunakan gas *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 50 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 250°, injektor 250°, detektor 300°. Lakukan kromatografi pada *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kolestan dan puncak mikonazol nitrat tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk kolestan dan mikonazol nitrat berturut-turut adalah 0,5 dan 1,0.]*

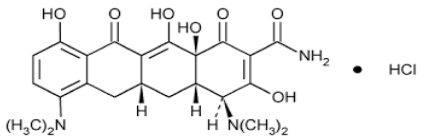
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase mikonazol nitrat, $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$ dalam serbuk topikal dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak mikonazol nitrat terhadap kolestan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Mikonazol Nitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

MINOSIKLIN HIDROKLORIDA
Minocyclin Hydrochloride



4,7-Bis(dimetilamino)-1,4.4a.5.5a.6.11.12ª-oktahidro-3,10,12,12ª-tetrahidroksi-1,11-diokso-2-naftasana-karboksamida monohidroklorida [13614-98-7]
$C_{23}H_{27}N_3O_7HCI$ BM 493,94

Minosiklin Hidroklorida mengandung $C_{23}H_{27}N_3O_7$ setara dengan tidak kurang dari 890 µg dan tidak lebih dari 950 ug per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur kuning.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam larutan alkali hidroksida dan karbonat, agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Minosiklin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat kering pada suhu 100 selama 2 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Minosiklin Hidroklorida BPFI.*

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,5 lakukan penetapan menggunakan larutan yang setara dengan 10 mg per mL.

Air <1031>*Metode I* Antara 4,3% dan 8,0%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Sterilitas <71> Jika pada etiket tertera Minosiklin Hidroklorida steril, memenuhi syarat *Uji Sterilitas*

Endotoksin bakteri <201> Jika pada etiket tertera Minosiklin Hidroklorida steril harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, mengandung tidak lebih dari 1,25 unit endotoksin FI per mg minosiklin.

Cemaran Organik Hitung persentase luas tiap puncak (kecuali puncak pelarut) dari *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*: jika ada epimimosiklin mempunyai waktu retensi relatif lebih kurang 0,86 terhadap minosiklina, luasnya tidak lebih dari 1,2% dari luas total; dan jumlah luas puncak lain tidak lebih dari 2,0% dari luas total.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *dimetilformamida P-tetrahidrofuran P-amonium oksalat 0,2 M-dinatrium etilen diamintetraasetat 0,01 M* (120:80:600:180). Atur pH hingga antara 7,2 dengan penambahan *amonium hidroksida P*, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Minosiklin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 500 µg $C_{23}H_{27}N_3O_7$, per mL.

Larutan resolusi Timbang saksama 10 mg *Minosiklin Hidroklorida BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 25 mL, larutkan dalam 20 mL *amonium oksalat 0,2 M.* Panaskan dalam tangas air pada suhu 60° selama 3 jam, dinginkan. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dalam air hingga kadar minosiklin hidroklorida lebih kurang 500 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 3 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan puncak analit tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 2,0, dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*. Waktu retensi relatif lebih kurang 0,7 untuk epiminosiklin dan 1,0 untuk minosiklin, dan resolusi, R, antara puncak epiminosiklin dan minosiklin tidak kurang dari 4,6.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf; rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar

minosiklin, $C_{23}H_{27}N_3O_7$ dalam µg per mg, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P$$

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku.*; C_S adalah kadar minosiklin dalam µg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. *P* adalah potensi dari *Minosiklin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Penandaan Jika ditujukan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi.

MINYAK IKAN
Cod Liver Oil

Minyak Ikan adalah minyak lemak hasil destearisasi sebagian dari minyak lemak hati segar *Gadus morrhua* Linné, dan spesies lain dari familia *Gadidae.* Mengandung tidak kurang dari 255 µg (850 unit FI) vitamin A dan tidak kurang dari 2,125 µg (85 unit FI) vitamin D per g minyak ikan. Minyak ikan dapat ditambah penyedap tunggal atau campuran penyedap yang sesuai tidak lebih dari 1%.

Pemerian Cairan minyak, encer, berbau khas, tidak tengik, rasa dab bau seperti ikan.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol; mudah larut dalam eter, dalam kloroform, dalam karbon disulfida dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Kolekalsiferol BPFI;* simpan di tempat dingin, terlindung cahaya. Biarkan mencapai suhu ruang sebelum ampul dibuka. Gunakan dengan segera dan buang sisa yang tidak digunakan.
Identifikasi vitamin A Pada 1 mL larutan (1 dalam 40) dalam *kloroform P*, tambahkan 10 mL *antimon(III) klorida LP:* segera terjadi warna biru.

Bobot jenis <981> Antara 0,918 dan 0,927.

Warna Jika diamati dalam bobot spesimen dari kaca tidak berwarna, berbentuk silindris panjang, dengan kapasitas lebih kurang 120 mL: warna tidak lebih intensif daricampuran 11 mL *kobalt(II) klorida LK*, 76 mL *besi(III) klorida LK* dan 33 mL air, menggunakan botol sejenis dengan diameter yang sama.

Minyak ikan tidak terdestearisasi Masukkan zat uji ke dalam botol yang sama seperti pada penetapan *Warna* pada suhu antara 23º dan 28º, tutup, rendam botol dalam campuran es dan air selama 3 jam: minyak tetap jernih dan tidak terbentuk endapan stearin.

Zat tidak tersabunkan Tidak lebih dari 1,30%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak* dan *Minyak Lemak* <491>.

Bilangan asam Lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>. Campur 15 mL *etanol P* dengan 15 mL *eter P*, tambahkan 5 tetes fenolftalein LP dan netralkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N*. Larutkan 2,0 g minyak dalam campuran di atas, didihkan perlahan-lahan dengan kondensor refluks selama 10 menit. Dinginkan dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga terjadi warna merah muda yang stabil setelah dikocok selama 30 detik diperlukan tidak lebih dari 1,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N.*

Bilangan iodum Antara 145 dan 180; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 180 dan 192; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>. Jika digunakan *karbon dioksida P* sebagai pengawet, biarkan zat uji pada kaca arloji dalam desikator hampa udara selama 24 jam sebelum ditimbang untuk penetapan.

Penetapan kadar vitamin A Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Akseroftol* <511>, menggunakan 500 mg-1 g yang ditimbang saksama.

Penetapan kadar kalsiferol Lakukan penetapan dengan *Metode biologi* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Kalsiferol* <561>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, dapat digunakan botol atau wadah lain yang telah dikeluarkan udaranya dengan cara hampa udara atau dialiri gas inert.

MINYAK JARAK
Castor Oil

Minyak Jarak adalah minyak lemak yang diperoleh dari biji *Ricinus communis* Linné (Familia *Euphorbiaceae*), tidak mengandung bahan tambahan.

Pemerian Cairan kental, transparan, kuning pucat atau hampir tidak berwarna; bau lemah, bebas dari bau asing dan tengik; rasa khas.

Kelarutan Larut dalam etanol; dapat bercampur dengan etanol mutlak, dengan asam asetat glasial, dengan kloroform dan dengan eter.

Bobot jenis <981> Antara 0,957 dan 0,961.

Perbedaan dari kebanyakan minyak lemak lain Hanya larut sebagian dalam *heksana P* (perbedaan dari kebanyakan minyak lemak lain), tetapi menghasilkan cairan jernih dengan sejumlah volume yang sama *etanol P*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Asam lemak bebas Untuk menetralkan 10 g dibutuhkan tidak lebih dari 3,5 mL *natrium hidroksida 0,1 N*; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491> menggunakan 10 g.

Bilangan hidroksil Antara 160 dan 168; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 2 g, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL bersumbat kaca, tambahkan 5,0 mL campuran segar *anhidrida asetat P-piridina P* (1:3), dan goyang hingga tercampur. Refluks di atas tangas uap selama 1 jam. Tambahkan 10 mL air lewat pendingin, goyang hingga tercampur, panaskan lagi di atas tangas uap selama 10 menit, dan biarkan dingin hingga suhu ruang. Tambahkan lewat pendingin 15 mL *n-butanol P* yang telah dinetralkan terhadap *fenolftalein LP*, angkat pendingin, dan cuci ujung pendingin dan tepi labu Erlenmeyer dengan 10 mL *n-butanol P* yang telah dinetralkan. Tambahkan 1 mL *fenolftalein LP*, dan titrasi dengan *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV* hingga warna merah muda lemah. Lakukan penetapan blangko menggunakan 5,0 mL campuran *anhidrida asetat P-piridina P*. Untuk menetapkan jumlah asam bebas dalam minyak jarak, timbang saksama 10 g, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, tambahkan 10 mL piridina P yang telah dinetralkan dengan *fenolftalein LP*, goyang hingga campur, tambahkan 1 mL *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV* hingga warna merah muda lemah. Hitung bilangan hidroksil dengan rumus:

$$\frac{56{,}1N\left(A+\left(\frac{BW}{D}\right)-C\right)}{W}$$

N adalah normalitas larutan kalium hidroksida etanol; A adalah volume dalam mL *kalium hidroksida etanol 0,5 N* yang digunakan pada titrasi blangko; *B* adalah volume dalam mL yang digunakan pada titrasi asam bebas, *W* adalah bobot dalam g dari zat uji; *D* adalah bobot dalam g zat uji yang digunakan pada titrasi asam bebas; *C* adalah volume dalam mL yang digunakan pada titrasi zat uji.

Bilangan iodum Antara 83 dan 88; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 176 dan 182; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, dan hindarkan dari panas berlebihan.

MINYAK MINERAL
Mineral Oil

Minyak Mineral adalah campuran hidrokarbon cair yang diperoleh dari minyak tanah. Dapat mengandung bahan penstabil yang sesuai.

Pemerian Cairan berminyak, jernih, tidak berwarna, bebas atau praktis bebas dari fluoresensi. Dalam keadaan dingin tidak berbau, tidak berasa dan jika dipanaskan berbau minyak tanah lemah.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam minyak menguap; dapat bercampur dengan minyak lemak; tidak bercampur dengan minyak jarak.

Bobot jenis <981> Antara 0,845 dan 0,905.

Kekentalan <1051> Kekentalan kinematik tidak kurang dari 34,5 sentistokes pada suhu 40,0°.

Keasaman-kebasaan Didihkan 10 mL dengan 10 mL *etanol P*: etanol bereaksi netral terhadap kertas *lakmus P* basah.

Zat mudah terarangkan Masukkan 5 mL ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca yang telah dicuci dengan campuran pencuci asam kromat (seperti tertera pada *Pembilasan Peralatan Kaca* <1331>, kemudian bilas dengan air dan keringkan. Tambahkan 5 mL asam sulfat yang mengandung 94,5% - 94,9% H_2SO_4,dan panaskan dalam tangas air mendidih selama 10 menit. Setelah tabung reaksi dalam tangas air selama 30 detik, segera angkat tabung dan kocok kuat vertikal tiga kali dengan amplitudo lebih kurang 12,5 cm, sambil memegang sumbat tabung. Ulangi pengocokan setiap 30 detik dan jangan mengeluarkan tabung dari tangas air lebih dari 3 detik setiap kali pengocokan. Setelah 10 menit pemanasan dalam tangas air, angkat tabung; minyak dapat menjadi berkabut tetapi tetap tidak berwarna, atau sedikit merah muda atau kuning, dan warna bagian asam sulfat tidak lebih tua dari warna baku yang dibuat dengan mencampur dalam tabung reaksi yang sama masing-masing 3 mL *besi(III) klorida LK*, 1,5 mL *kobalt(II) klorida LK* dan 0,5 mL *tembaga(II) sulfat LK*, campuran ini dilapisi dengan 5 mL minyak mineral, seperti tertera pada *Uji Zat Mudah Terarangkan* <411>.

Batas senyawa polinuklir

Metil sulfoksida Gunakan metil sulfoksida yang mempunyai serapan tidak lebih dari 1,0 pada 264 nm dan tidak ada puncak lain sampai pada daerah 350 nm, menggunakan air sebagai pembanding.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *naftalena P*, larutkan dalam *isooktana P* hingga kadar 7,0 µg per mL. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm, menggunakan *isooktana P* sebagai blangko.

Prosedur Masukkan 25,0 mL minyak mineral dan 25,0 mL *n-heksana P* ke dalam corong pisah 125 mL, campur *[Catatan Gunakan n-heksana yang telah dibilas dengan mengocok dua kali dengan metil sulfoksida P, tiap kali dengan seperlima volume metil sulfoksida. Tidak boleh menggunakan pelincir selain air pada kran, atau gunakan corong pisah dengan kran polimer yang sesuai.]* tambahkan 5,0 mL metil *sulfoksida P* dan kocok kuat selama 1 menit. Diamkan hingga lapisan bawah jernih, dan pindahkan lapisan bawah ke dalam corong pisah 125 mL lain, tambahkan 2 mL *n-heksana* P dan kocok kuat. Pisahkan lapisan bawah dan ukur serapan dalam rentang panjang gelombang 260 nm sampai 350 nm, menggunakan blangko *metilsulfoksida P* yang sebelumnya telah dikocok kuat selama 1 menit dengan *n-heksana P* dengan perbandingan 5 mL *metil sulfoksdia P* dan 25 mL *n-heksana P*. Serapan pada rentang panjang gelombang tersebut tidak lebih besar dari sepertiga dari serapan *Larutan baku* pada 275 nm.

Parafin padat Keringkan minyak mineral pada suhu 105º selama 2 jam dalam gelas piala, dinginkan hingga suhu ruang di atas silika gel dalam desikator. Masukkan ke dalam botol contoh minyak berbentuk silinder tinggi dari kaca tidak berwarna dengan volume lebih kurang 120 mL. Tutup botol, dan celupkan dalam campuran es dan air selama 4 jam, minyak cukup jernih, hingga garis hitam selebar 0,5 nm pada latar belakang putih, yang diletakkan vertikal dibelakang botol akan terlihat jelas.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

MINYAK PERMEN
Pepperment Oil

Minyak Permen adalah minyak atsiri yang diperoleh dengan destilasi uap dari bagian di atas tanah tanaman berbungan *Mentha piperita* Linné (Familia *Labiatae*) yang segar, dimurnikan dengan cara destilasi dan tidak didementolisasi sebagian ataupun keseluruhan. Mengandung tidak kurang dari 5,0% ester dihitung sebagai mentil asetat ($C_{12}H_{22}O_2$), dan tidak kurang dari 50,0% mentol total ($C_{10}H_{20}O$) sebagai mentol bebas dan sebagai ester.

Pemerian Cairan tidak berwarna atau kuning pucat, bau khas kuat menusuk; rasa pedas diikuti rasa dingin jika udara dihirup melalui mulut.

Kelarutan dalam etanol 70% Satu bagian volume dilarutkan dalam 3 bagian volume etanol 70%; tidak terjadi opalesensi.

Identifikasi Dalam tabung reaksi kering, campur 6 tetes dengan 5 mL larutan *asam nitrat P* (1 dalam 300) dalam *asam asetat glasial P, m*asukkan tabung ke dalam gelas piala berisi air mendidih: dalam waktu 5 menit cairan berwarna biru, yang pada pemanasan lebih lanjut berwarna lebih tua dan menunjukkan fluoresensi warna tembaga yang akan memudar dan meninggalkan cairan berwarna kuning keemasan.

Bobot jenis <981> Antara 0,896 dan 0,908.

Rotasi optik <1081> Antara -18º dan -32º dalam tabung 100 mm.

Indeks bias <1001> Antara 1,495 dan 1,465; lakukan penetapan pada suhu 20º .

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 40 bpj.

Dimetil sulfida Destilasi sejumlah 25 mL hingga diperoleh lebih kurang 1 mL destilat, tampung hati-hati destilat pada permukaan 5 mL *raksa(II) klorida LP* dalam tabung reaksi: tidak terbentuk lapisan warna putih pada daerah kontak dalam 1 menit.

Penetapan kadarester total Timbang saksama lebih kurang 10 g, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, tambahkan 10 mL *etanol netral P* yang tidak dinetralkan dan 2 tetes *fenolftalein LP*, kemudian tambahkan tetes demi tetes *natrium hidroksida 0,1 N* hingga timbul warna merah muda lemah. Tambahkan 25,0 mL *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV*, refluks di atas tangas air mendidih selama 1 jam. Biarkan dingin, tambahkan 20 mL air dan *fenolftalein LP*, titrasi kelebihan basa dengan *asam hidroklorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko, dengan mengabaikan *natrium hidroksdia 0,1 N* seperti tertera pada *Titrasi residual* dalam *Titrimetri* <711>.

Tiap mL kalium hidroksida etanol 0,5 N
setara dengan 99,15 mg ester total
dihitung sebagai metil asetat ($C_{12}H_{22}O_2$)

Penetapan kadar mentol total Pipet 10 mL ke dalam labu asetilasi 100 mL, tambahkan 10 mL *anhidrida asetat P* dan 1 g *natrium asetat anhidrida P*. Didihkan campuran perlahan-lahan selama tepat 1 jam, dinginkan, lepaskan kondensor, pindahkan campuran ke corong pisah kecil, bilas labu asetilasi tiga kali, tiap kali dengan 5 mL air hangat, masukkan air bilasan ke

dalam corong pisah. Bila cairan sudah terpisah sempurna, buang fase air, cuci minyak yang tertinggal beberapa kali dengan *natrium karbonat LP* yang diencerkan dengan air sama banyak, hingga cucian terakhir bereaksi basa terhadap *fenolftalein LP*. Keringkan minyak dengan *natrium sulfat anhidrat P* dan saring. Pipet 5 mL minyak yang sudah terasetilasi ke dalam labu Erlenmeyer 100 mL yang telah ditara, dan timbang. Tambahkan 50,0 mL *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV*, refluks di atas uap selama tepat 1 jam. Biarkan campuran dingin, tambahkan 10 tetes *fenolftalein LP*, titrasi kelebihan basa dengan *asam hidroklorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titrasi residual* dalam *Titrimetri* <711>. Hitung persentase mentol total dengan rumus:

$$7{,}813A\left(\frac{1-0{,}0021E}{B-0{,}021A}\right)$$

A adalah hasil yang diperoleh dari pengurangan mL *asam hidroklorida 0,5 N* yang diperlukan pada titrasi di atas dari mL *asam hidroklorida 0,5 N* yang diperlukan pada titrasi blangko; *E* adalah persentase ester dihitung sebagai mentil asetat ($C_{12}H_{22}O_2$); *B* adalah bobot minyak terasetilasi yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari panas berlebih.

MINYAK ZAITUN
Olive Oil

Minyak Zaitun adalah minyak lemak yang diperoleh dari buah masak Olea *europaea* Linné (Familia *Oleaceae*).

Pemerian Minyak berwarna kuning pucat atau kuning kehijauan terang; bau dan rasa khas lemah dengan rasa ikutan agak pedas.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol; bercampur dengan eter, dengan kloroform dan dengan karbon disulfida.

Bobot jenis <981> Antara 0,910 dan 0,915.

Logam Berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Minyak biji kapas Ke dalam tabung reaksi masukkan 5 mL, tambahkan 5 mL campuran volume yang sama *amil alkohol P* dan larutan *belerang P* dalam *karbon disulfida P* (1 dalam 100) hangatkan campuran hati-hati untuk menghilangkan karbon disulfida, celupkan tabung reaksi hingga sepertiga bagian tabung masukkan ke dalam larutan jenuh natrium klorida mendidih selama 2 jam: tidak boleh terjadi warna kemerahan.

Minyak kacang Sabunkan 10 g dengan merefluks selama 1 jam dengan 80 mL *kalium etanol LP*. Tambahkan *fenolftalein LP*, netralkan dengan *asamasetat 1 N* dan cuci larutan ke dalam labu Erlenmeyer yang berisi 120 mL *timbal asetat LP* mendidih. Didihkan campuran selama 1 menit, dinginkan dengan mencelupkan labu ke dalam air dingin, sering-sering putar isi labu untuk melepaskan endapan yang menempel pada dinding labu. Dekantasi cairan, cuci endapan dengan air dingin untuk menghilangkan kelebihan timbal asetat kemudian cuci dengan *etanol P* 90%. Tambahkan 100 mL *eter P*, tutup labu, diamkan hingga endapan terpisah. Refluks selama 5 menit, dinginkan hingga lebih kurang 15º dan diamkan semalam. Saring, dan cuci endapan dengan *eter P*. Pindahkan endapan ke dalam corong pisah 500 mL dengan semprotan *eter P*, kemudian menjelang akhir, semprot dengan *asam hidroklorida 3 N*, jika ada endapan yang menempel pada kertas saring. Tambahkan *asam hidroklorida 3 N* secukupnya hingga total lapisan asam lebih kurang 100 mL dan tambahkan *eter P* secukupnya hingga lapisan eter 100 mL. Kocok campuran kuat-kuat selama beberapa menit, biarkan lapisan terpisah , buang lapisan asam dan cuci lapisan eter satu kali dengan 50 mL *asam hidroklorida 3 N* dan terakhir dengan air beberapa kali sampai air cucian terakhir tidak bereaksi asam terhadap *jingga metil LP*. Pindahkan larutan eter ke dalam labu kering, uapkan eter, tambahkan sedikit *etanol mutlak P*, uapkan di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dari asam lemak kering dengan menghangatkan dengan 60 mL *etanol P* 90%, dinginkan perlahan-lahan hingga 15º sambil sering-sering dikocok, diamkan pada suhu 15º selama 30 menit: tidak terbentuk hablur yang memisah dari larutan.

Minyak wijen Campurkan 10 mL dengan 10 mL *asam hidroklorida P*, tambahkan 0,1 mL larutan *furfural P* dalam *etanol P* (1 dalam 50) kocok kuat-kuat selama 15 detik: tidak terjadi warna merah muda hingga merah tua pada lapisan asam bila emulsi pecah. Jika terjadi warna pada lapisan asam, tambahkan 10 mL air dan kocok lagi kuat-kuat: jika tidak ada minyak wijen warna merah muda akan melemah.

Minyak biji teh ke dalam tabung reaksi kering 18 mm x 150 mm masukkan berturut-turut 0,8 mL *anhidrida asetat P*, 1,5 mL *kloroform P* dan 0,2 mL *asam sulfat P*, campur dan dinginkan dalam tangas air hingga suhu 25º. Tambahkan lebih kurang 200 mg minyak zaitun (lebih kurang 7 tetes), campurkan dan dinginkan hingga suhu 25º . Bila larutan berkabut tambahkan *anhidrida asetat P*, tetes demi tetes, kocok pada setiap penambahan sampai larutan tiba-tiba jernih. Biarkan campuran dalam tangas air selama 5 menit: terjadi warna hijau baik oleh sinar yang dipantulkan maupun sinar yang ditransmisikan. Tambahkan 10 mL *eter mutlak P* dan campur dengan membalikkan tabung: warna hijau semula menghilang dan berubah menjadi

abu-abu kecoklatan.(Sebelum pengenceran dengan eter, adanya minyak biji teh akan menyebabkan terjadinya warna cokelat dengan sinar yang diteruskan dan setelah pengenceran terjadi warna merah yang cepat hilang).

Suhu pemadatan asam lemak Campuran asam lemak kering akan memadat antara 17º dan 26º; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

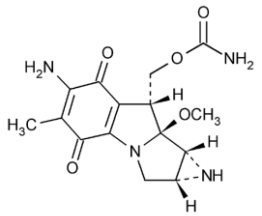
Bilangan asam Asam lemak bebas dalam 10 g memerlukan tidak lebih dari 5 mL *natrium hidroksida 0,10 N*, untuk netralisasi, lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan iodum Antara 79 dan 88; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 190 dan 195; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari panas berlebih.

MITOMISIN
Mitomycin



Mitomisin C [50-07-7]
$C_{15}H_{18}N_4O_5$ BM 334,33

Mitomisin mempunyai potensi tidak kurang dari 970 µg $C_{15}H_{18}N_4O_5$ per mg.

Pemerian Serbuk hablur berwarna biru ungu.
Kelarutan Sedikit larut dalam air; larut dalam aseton, dalam metanol, dalam butil asetat dan dalam sikloheksanon.

Baku pembanding *Mitomisin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat kering dan dingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mitomisin BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat anhidrat dalam *metanol P* (1 dalam 200.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Mitomisin BPFI.* Daya serap zat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 357 nm tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% *Mitomisin BPFI* dihitung terhadap zat anhidrat.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5; lakukan penetapan dalam suspensi 5 mg per mL.

Kadar air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,5%.

Syarat lain Jika pada etiket tertera Mitomisin steril, memenuhi syarat *Uji Sterilitas* dan *Endotoksin bakteri* seperti yang tertera pada *Mitomisin Untuk Injeksi.* Jika pada etiket tertera Mitomisin harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti yang tertera pada *Mitomisin Untuk Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,54 g *amonium asetat P* dalam 250 mL *metanol P*, tambahkan 5,0 mL *asam asetat 0,83 N* dan air hingga 1000 mL. Saring melalui penyarig dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mitomisin BPFI* dan larutkan dalam *N,N-dimetilasetamida P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah *Mitomisin BPFI* dan 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid dalam *N,N-dimetilasetamida P* hingga kadar masing masing lebih kurang 0,5 mg dan 7,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *N,N-dimetilasetamida P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 365 nm dan kolom 4 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak mitomisin dan 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid tidak kurang dari 1,8; waktu retensi relatif mitomisin dan 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak

mitomisin tidak lebih dari 1,3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volme sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, mitomisin, $C_{15}H_{18}N_4O_5$ dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{CP}{W}\right) \times 50$$

r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Mitomisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Mitomisin BPFI* dalam µg per mg; *W* adalah bobot Mitomisin dalam mg *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Jika ditujukan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus mencantumkan steril atau harus diperoses lebih lanjut untuk sediaan injeksi.

MITOMISIN UNTUK INJEKSI
Mitomycin for Injection

Mitomisin untuk injeksi mengandung Mitomisin, $C_{15}H_{18}N_4O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Mitomisin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat kering dan dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti yang tertera pada *Injeksi.*

Identifikasi Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *butanol P-asam asetat glasial P*-air (4:2:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Penampak bercak Larutan *ninhidrin P* dalam *etanol P* (1 dalam 100).

Larutan baku Timbang sejumlah *Mitomisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng dalam oven pada suhu 110° selama 15 menit dan amati kromatogram. Mitomisin tampak sebagai bercak berwarna merah muda; harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 10,0 unit *Endotoksin FI* per mg zat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, seperti yang tertera pada *Penyaring Membran* dalam *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0 jika mengandung manitol dan antara 5,5 dan 8,5 jika mengandung hidroksipropil betadeks; lakukan penetapan menggunakan larutan yang telah dikonstitusi seperti yang tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 5,0%. Lakukan penetapan dengan *Larutan uji* yang disiapkan seperti tertera untuk zat higroskopik, menggunakan gabungan isi 5 wadah.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi* dan *Keseragaman sediaan* <911>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Mitomisin.*

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume *N,N-dimetilasetamida P*, tambahkan ke dalam satu wadah mitomisin untuk injeksi hingga kadar mitomisin lebih kurang 0,5 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, mitomisin, $C_{15}H_{18}N_4O_5$, dalam wadah dengan rumus:

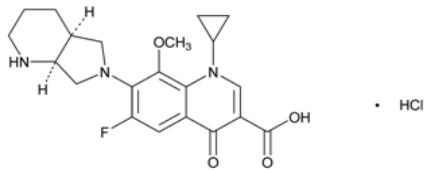
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{CP}{1000}\right)\left(\frac{L}{D}\right)$$

r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Mitomisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P*

adalah potensi *Mitomisin BPFI* dalam µg per mg; *L* adalah jumlah mg mitomisin dalam wadah yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar mitomisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk padatan steril seperti yang tertera pada *Injeksi*, terlindung dari cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

MOKSIFLOKSASIN HIDROKLORIDA
Moxifloxacin Hydrochloride



1-Siklopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoksi-7-[(4aS,7aS oktahidro -6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-okso-3-asam kuinolinkarboksilat, monohidroklorida
[186826-86-8]
$C_{21}H_{24}FN_3O_4.HCl$ BM 437,49

Moksifloksasin Hidroklorida mengandung $C_{21}H_{24}FN_3O_4.HCl$, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk atau hablur; kuning muda sampai kuning.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam metanol; larut dalam *natrium hidroksida 0,1 N*; sukar larut dalam *asam hidroklorida 0,1 N*, dalam dimetilformamida dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam metilen klorida, dalam aseton, dalam etil asetat dan dalam toluen; tidak larut dalam ter-butilmetileter dan dalam n-heptan.

Baku pembanding *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Moksifloksasin BPFI. Senyawa Sejenis G Moksifloksasin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Larutan zat (1 dalam 160), tambahkan *asam nitrat encer P*, saring: menunjukkan reaksi *Klorida* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,9 dan 4,6; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2 mg per mL.

Air <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 4,5%.

Batas mikroba <51> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 10^3 unit koloni per g; total angka kapang dan khamir tidak lebih dari 10^2 unit koloni per g.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida dan Sulfat <361> *Sulfat*, tidak lebih dari 0,04%. Lakukan penetapan menggunakan 0,6 g zat: tidak lebih keruh dari 0,25 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi semua larutan yang mengandung moksifloksasin dari cahaya.]*

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Blangko Gunakan *Pengencer.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 µg per mL. Simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak moksifloksasin dan senyawa sejenis A moksifloksasin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Blangko, Larutan baku*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama dua kali waktu retensi moksifloksasin dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak moksifloksasin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar moksifloksasin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti yang tertera pada *Tabel*.

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Moksifloksasin	1,0	-	-
Senyawa sejenis A moksifloksasin	1,15	1,0	0,1
Senyawa sejenis B moksifloksasin	1,32	0,71	0,1
Senyawa sejenis C moksifloksasin	1,48	1,0	0,1
Senyawa sejenis D moksifloksasin	1,71	1,0	0,1
Senyawa sejenis E moksifloksasin	1,83	0,29	0,1
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total Cemaran	-	-	0,5

Kemurnian Enansiomer tidak lebih dari 0,10%
Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi semua larutan yang mengandung moksifloksasin dari cahaya.]*

Dapar Timbang dan larutkan 0,47 g *tembaga sulfat anhidrat P* dan 1,31 g *L-isoleusin* dalam 1000 mL air. Atur pH 4,50 dengan *natrium hidroksida 0,1 N*.

Larutan A Campuran *metanol P-Dapar* (500:1500)

Larutan B Campuran *metanol P-Dapar* (225:450)

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa sejenis G moksifloksasin BPFI*, larutkan dengan *Larutan A* hingga diperoleh kadar berturut-turut lebih kurang 8 mg per mL dan 8 µg per mL.

Larutan sensitifitas Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis G Moksifloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,8 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 8 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 295 nm dan kolom 3,0 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 0,42 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
50	100	0
51	0	100
61	0	100
62	100	0
85	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis G moksifloksasin dan moksifloksasin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 5. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis G moksifloksasin dan moksifloksasin berturut-turut 0,78 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 1,5 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis G moksifloksasin dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S + r_U}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis G moksifloksasin dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak moksifloksasin dari *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang 0,5 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* dan 1,0 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dengan sejumlah air, masukkan 2 mL *asam fosfat P*, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar* (28:72). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Masukkan 20 mg *natrium sulfit anhidrat P* ke dalam 1000 mL *Dapar*, campur hati-hati, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Moksifloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar moksifloksasin hidroklorida dan senyawa sejenis A moksifloksasin berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per mL dan 1 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 293 nm dan kolom 4,0 mm

x 25 cm, berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 0,9 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif moksifloksasin dan senyawa sejenis A moksifloksasin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara puncak moksifloksasin dan senyawa sejenis A moksifloksasin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respon puncak utama. Hitung persentase moksifloksasin hidroklorida, $C_{21}H_{24}FN_3O_4.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak moksifloksasin hidroklorida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* dan C_U adalah kadar moksifloksasin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

TETES MATA MOKSIFLOKSASIN
Moxifloxacin Ophthalmic Solution

Tetes Mata Moksifloksasin adalah larutan steril moksifloksasin hidroklorida dalam air, mengandung moksifloksasin, $C_{21}H_{24}FN_3O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Moksifloksasin BPFI.*

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 6,3 dan 7,3.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam *Uji Sterilitas Sediaan.*

Osmolalitas dan osmolaritas <941> Antara 260 dan 320 mOsmol per kg.

Cemaran organik tereluasi awal (waktu retensi relatif kurang dari 1,8) Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, dan Larutan uji terlindung cahaya. Lakukan penetapan Larutan uji segera setelah dibuat.]*

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku persediaan, Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Blangko Gunakan *Larutan A.*

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI* lebih kurang 0,05 µg per mL. Simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya.

Larutan uji Pipet sejumlah tetes mata ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak moksifloksasin dan senyawa sejenis A moksifloksasin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan uji*, *Blangko* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{401{,}43}{437{,}89}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak moksifloksasin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar moksifloksasin dalam mg per mL *Larutan*

uji; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel 1*; *401,43* dan *437,89* berturut-turut adalah bobot molekul moksifloksasin dan moksifloksasin hidroklorida. Masing-masing cemaran dan total cemaran seperti tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Cemaran tertentu yang tidak diketahui #1	0,3	1,0	0,2
Dekarboksi	0,4	0,13	0,3
Cemaran tertentu yang tidak diketahui #2	0,9	1,0	0,3
Moksifloksasin	1,0	-	-
Senyawa sejenis A moksifloksasin	1,1	-	-
8-hidroksi	1,8	-	-
Cemaran tunggal lain*	-	1,0	0,1
Cemaran tertentu dan teridentifikasi	-	1,0	1,0

*Abaikan puncak yang diperoleh dari *Blangko*.

Cemaran organik tereluasi akhir (waktu retensi relatif setara atau lebih dari 1,8) Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku dan Larutan uji terlindung cahaya. Lakukan penetapan Larutan uji segera setelah dibuat.]*

Larutan A Larutkan 0,5 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* dan 1,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, tambahkan 2 mL *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Campuran *Larutan B - Larutan A* (2:3).

Blangko Gunakan *Larutan A*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Larutan Sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI* lebih kurang 0,05 µg per mL. Simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya.

Larutan uji Pipet sejumlah tetes mata ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. *[Catatan Senyawa 8-hidroksi tidak stabil dalam larutan. Lakukan penetapan Larutan uji segera setelah dibuat.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 293 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 0,9 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan uji*, *Blangko* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{401{,}43}{437{,}89}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak moksifloksasin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar moksifloksasin dalam mg per mL *Larutan uji*; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel 2*; *401,43* dan *437,89* berturut-turut adalah bobot molekul dari moksifloksasin dan moksifloksasin hidroklorida. Masing-masing cemaran dan total cemaran seperti tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Moksifloksasin	1,0	-	-
8-hidroksi	1,8	0,29	0,2
Cemaran tertentu yang tidak diketahui #3	3,4	1,0	0,2
Cemaran tertentu #4	3,9	0,42	0,2
Cemaran tunggal lain	-	1,0	0,1
Total cemaran*	-	-	1,5

* jumlah dari senyawa sejenis terelusi awal dan akhir

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 0,5 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* dan 1,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, tambahkan 2 mL *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Blangko Gunakan *Larutan A*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Moksifloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar moksifloksasin hidroklorida dan senyawa sejenis A moksifloksasin berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per mL dan 1 µg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah tetes mata ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar moksifloksasin lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 293 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir tertera pada *Tabel 3*. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Laju alir (mL per menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	0,5	69	31
30	0,5	69	31
31	0,9	60	40
36	0,9	60	40
37	0,5	69	31
42	0,5	69	31

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak moksifloksasin dan senyawa sejenis A moksifloksasin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

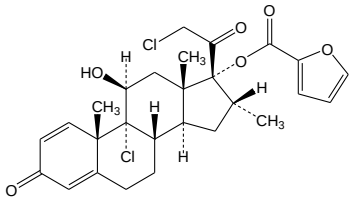
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase moksifloksasin, $C_{21}H_{24}FN_3O_4$, dalam tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{401{,}43}{437{,}89}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak moksifloksasin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Moksifloksasin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar moksifloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *401,43* dan *437,89* berturut-turut adalah bobot molekul moksifloksasin dan moksifloksasin hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu antara 2° dan 25°.

MOMETASON FUROAT
Mometasone Furoate



9,21-Dikloro-11β,17-dihidroksi-16α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17-(2-furoat) [83919-23-7]
$C_{27}H_{30}Cl_2O_6$ BM 521,43

Mometason furoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam aseton, dan dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Mometason Furoat BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Mometason Furoat BPFI.*

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Suhu lebur <1021> 220° dengan penguraian.

Rotasi jenis <1081> Antara +56° dan +62°; lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per mL dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Kemurnian kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etilasetat P* (3:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mometason Furoat BPFI* larutkan dan encerkan dengan *diklorometan P* hingga kadar lebih kurang
10 mg per mL. Encerkan larutan dengan *diklorometan P* hingga diperoleh *Larutan baku A, B, C, D* dan *E*

dengan kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 mg per mL (5%), 0,2 mg per mL (2%), 0,1 mg per mL (1%), 0,02 mg per mL (0,2%) dan 0,01 mg per mL (0,1%).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *diklorometan P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah lebih kurang 40 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku A, B, C, D* dan *E* pada lempeng kromatografi lapis tipis silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak.* Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, dan tandai batas rambat, keringkan di udara. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama pada kromatogram *Larutan baku*: tidak ada bercak lain selain bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku C* (1,0%), dan jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (65:35). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat P* (65:35:0,2).

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 40 mg beklometason dipropionat dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mometason Furoat BPFI*, larutkan dengan *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Pipet sejumlah yang sama larutan ini dan *Larutan baku internal* ke dalam labu yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL untuk mometason furoat dan 0,08 mg per mL untuk beklometason dipropionat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ini dan 10 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif beklometason dipropionat dan mometason furoat berturut-turut lebih kurang 1,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara mometason furoat dan beklometason dipropionat tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan untuk puncak mometason furoat tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg mometason furoat, $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Mometason Furoat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respon puncak mometason furoat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KRIM MOMETASON FUROAT
Mometasone Furoate Cream

Krim Mometason Furoat adalah mometason furoat, dalam bahan dasar krim yang sesuai, mengandung Mometason Furoat, $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Mometason Furoat BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh dalam *Penetapan kadar*.

B. Lakukan *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etil asetat P* (3:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Mometason Furoat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Batas mikroba <51> Memenuhi syarat uji untuk *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* dan *Salmonella sp*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Mometason Furoat.*

Larutan baku internal Larutkan sejumlah beklometason dipropionat dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,53 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mometason Furoat BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,136 mg per mL. Pipet sejumlah yang sama larutan ini dan *Larutan baku internal* ke dalam labu yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,027 mg per mL untuk mometason furoat dan 0,106 mg per mL untuk beklometason dipropionat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 2 mg mometason furoat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir. Tambahkan 15,0 mL *Larutan baku internal* dan 15,0 mL *asetonitril P*, tutup tabung. Panaskan di atas tangas air pada suhu 85º hingga krim meleleh sempurna dan kocok dengan tangan selama 2 menit. Ulangi pemanasan dan pengocokan. Tempatkan dan biarkan tabung dalam tangas metanol-es selama 10 menit, kemudian sentrifus. Pipet 10 mL beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

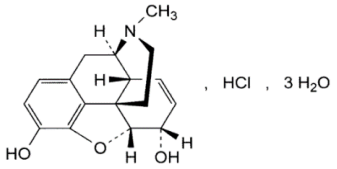
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.
Hitung jumlah dalam mg mometason furoat, $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$75C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Mometason Furoat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*, R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak mometason furoat terhadap beklometason dipropionat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

MORFIN HIDROKLORIDA
Morphine Hydrochloride



7,8-Didehidro-4,5α-epoksi-17-metilmorfinan-3,6α-diol hidroklorida trihidrat [6055-06-7]
$C_{17}H_{19}NO_3.HCl.3H_2O$ BM 375,8

Morfin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{19}NO_3.HCl$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur mengkilap, berbentuk kubus tak berwarna, atau serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air, sedikit larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam toluen.

Baku pembanding *Morfin Hidroklorida Trihidrat BPFI.*

Identifikasi
Lakukan identifikasi *A* dan *E* atau *B, C, D* dan *E.*

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan bilangan gelombang yang sama seperti pada *Morfin Hidroklorida Trihidrat BPFI.*

B. *Larutan persediaan* Larutkan 25,0 mg zat dalam 25,0 mL air.

Larutan A Encerkan 10,0 mL *Larutan persediaan* dengan air hingga 100,0 mL.

Larutan B Encerkan 10,0 mL *Larutan persediaan* dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga 100,0 mL.

Prosedur Serapan *Larutan A* dan *Larutan B* pada panjang gelombang antara 250 nm dan 350 nm menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 285 nm untuk *Larutan A* dan 298 nm untuk *Larutan B.* Serapan jenis *Larutan A* antara 37 dan 43 dan serapan jenis *Larutan B* antara 64 dan 72.

C. Pada lebih kurang 1 mg zat dalam cawan porselen, tambahkan 0,5 mL *asam sulfat-formaldehid LP;* terjadi warna ungu yang berubah menjadi lembayung.

D. Menunjukkan reaksi *Alkaloid* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

E. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman-kebasaan Pada 10 mL larutan 2% zat dalam *air bebas karbon dioksida P* tambahkan 0,05 mL *merah metil LP*: diperlukan tidak lebih dari 0,2 mL *natrium hidroksida 0,02 N* atau 0,2 mL *asam hidroklorida 0,02 N* untuk merubah warna larutan.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 2% zat dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V6* atau *W6*; lakukan penetapan menggunakan larutan 2% zat dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Rotasi jenis <1081> Antara -110º sampai -115º terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 2% zat dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Air <1031> *Metode Ia* Antara 12,5% dan 15,5%, lakukan penetapan menggunakan 0,10 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *natrium heptansulfonat P* dengan kadar 1,01 g per liter, atur pH hingga 2,6 dengan penambahan *asam fosfat P* 50%.

Larutan B Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Gunakan larutan *asam asetat P* 1 %.

Larutan uji Timbang saksama 125 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku A Pipet 1 mL *Larutan uji*, encerkan dengan *Pengencer* hingga 100,0 mL. Pipet 2 mL larutan ini, encerkan dengan *Pengencer* hingga 10,0 mL.

Larutan baku B Timbang saksama 5 mg *Morfin untuk kesesuaian sistem BPFI* (mengandung senyawa sejenis B, C, E dan F) dalam 2,0 mL *Pengencer*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1* "*end capped*" dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0-2	85	15
2-35	85→50	15→50
35-40	50	50

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan puncak terhadap lembah (*Hp/Hv*) dari senyawa sejenis F dan morfin tidak kurang dari 2; *Hp* adalah tinggi puncak senyawa sejenis F dari garis dasar dan *Hv* adalah tinggi di atas garis dasar dari titik terendah kurva pemisah puncak senyawa sejenis F dari morfin. Waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap morfin (waktu retensi lebih kurang 12,5 menit) tertera pada *Tabel.*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku A* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Masing-masing senyawa sejenis dan jumlah senyawa sejenis tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor koreksi	Batas
Senyawa sejenis B	1,9	0,25	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,4%)
Senyawa sejenis C	1,6	0,4	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku A* (0,2%)
Senyawa sejenis E	1,1	0,5	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku A* (0,2%)
Senyawa sejenis F	0,95	-	-
Masing-masing cemaran lain	-	-	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku A* (0,2%)
Total cemaran	-	-	Tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (1,0%)

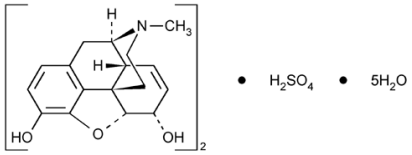
Abaikan respons puncak kurang dari 0,25 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,05%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam campuran 5 mL *asam hidroklorida 0,01 N* dan 30 mL *etanol P*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Tentukan titik akhir secara potensiometrik dengan membaca volume diantara dua titik infleksi.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 32,18 mg $C_{17}H_{20}ClNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya.

MORFIN SULFAT
Morphine Sulfate



7,8-Didehidro-4,5α-epoksi-17-metilmorfinan-3,6α-diol sulfat (2:1) (garam) pentahidrat [6211-15-0]
$(C_{17}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4.5H_2O$ BM 758,83
Anhidrat [64-31-3] BM 668,77

Morfin Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $(C_{17}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur halus, bentuk kubik, putih; tidak berbau; di udara secara bertahap akan kehilangan air; menjadi gelap jika lama terpapar cahaya.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam air panas; sedikit larut dalam etanol tetapi lebih banyak dalam etanol panas; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Morfin sulfat BPFI*; dalam bentuk pentahidrat, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, kecuali dinyatakan dalam monografi. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 145° selama 1 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Morfin Sulfat BPFI*.

B. Pada 1 mg zat dalam krus porselen atau cawan kecil, tambahkan 0,5 mL *asam sulfat P* yang tiap mL mengandung 1 tetes *formaldehid LP* : segera terjadi warna ungu dan segera berubah menjadi biru tua-lembayung (perbedaan dengan *kodein* yang segera membentuk warna lembayung biru dan *hidromorfon* yang mula mula memberikan warna kuning hingga coklat berubah menjadi merah muda dan kemudian merah keunguan).

C. Ke dalam 5 mg zat dalam 5 mL *asam sulfat P* dalam tabung reaksi, tambahkan 1 tetes *besi (III) klorida LP,* campur dan panaskan dalam air mendidih selama 2 menit: terjadi warna biru, dan bila ditambahkan 1 tetes *asam nitrat P*, warna segera berubah menjadi merah coklat gelap (*kodein* dan *etilmorfin* memberikan reaksi warna yang sama, tetapi *hidromorfon* dan *papaverin* tidak memberikan perubahan warna).

D. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -107° dan -109,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang setara dengan 200 mg per 10 mL.

Keasaman Larutkan 500 mg zat dalam 15 mL air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,02 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,50 mL untuk menghasilkan warna kuning.

Air <1031> *Metode I* Antara 10,4% dan 13,4%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Klorida Ke dalam 10 mL larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 mL *asam nitrat 2 N* dan 1 mL *perak nitrat LP*: tidak segera terbentuk endapan atau kekeruhan.

Garam amonium Panaskan 200 mg zat dengan 5 mL *natrium hidroksida 1 N* di atas tangas uap selama 1 menit: tidak terjadi bau amoniak.

Alkaloid asing Tidak lebih dari 1,5%; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,00 g zat dalam 10 mL *natrium hidroksida 1 N* dalam corong pisah, kocok tiga kali dengan *kloroform P* berturut-turut dengan 15 mL, 10 mL dan 10 mL kloroform, campur, lewatkan larutan kloroform melalui penyaring kecil yang sebelumnya sudah dibasahi dengan *kloroform P*. Kocok kumpulan kloroform dengan 5 mL air, pisahkan lapisan kloroform, uapkan hati-hati di atas tangas uap hingga kering. Pada residu, tambahkan 10,0 mL *asam sulfat 0,020 N LV* dan panaskan hati-hati hingga larut. Dinginkan, tambahkan 2 tetes *merah metil LP* dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*: diperlukan tidak kurang dari 7,5 mL.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 730 mg *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 720 mL air, tambahkan 280 mL *metanol P* dan 10 mL *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Morfin Sulfat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* dan jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* sehingga diperoleh kadar 0,24 mg per mL. Buat larutan segar setiap hari.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Morfin sulfat BPFI* dan *fenol P* dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,24 mg dan 0,15 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 24 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 284 nm dan kolom 4,6 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan morfin sulfat tidak lebih dari 2,0: resolusi, *R*, antara puncak fenol dan puncak morfin sulfat tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif fenol dan morfin sulfat masing-masing adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, morfin sulfat, $(C_{17}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Morfin sulfat BPFI* anhidrat dalam mg per mL *Larutan baku*, yang ditetapkan dari kadar *Morfin Sulfat BPFI* yang telah dikoreksi kadar airnya dengan penetapan kadar air secara titrimetri; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu tidak lebih dari 40° sebagaimana dinyatakan oleh pabrik.

INJEKSI MORFIN SULFAT
Morphine Sulfate Injection

Injeksi Morfin Sulfat adalah larutan steril Morfin Sulfat dalam air untuk injeksi, mengandung Morfin Sulfat, $(C_{17}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4.5H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Injeksi untuk pemakaian intramuskular atau intravena dapat mengandung natrium klorida sebagai bahan pengatur tonisitas, antioksidan dan antimikroba yang sesuai. Injeksi untuk pemakaian intratekal atau epidural boleh mengandung natrium klorida sebagai bahan pengatur tonisitas, tetapi tidak mengandung bahan tambahan lain.

Baku pembanding *Morfin Sulfat BPFI*; dalam bentuk pentahidrat, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, kecuali dinyatakan dalam monografi. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Waktu rentensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 17,0 unit Endotoksin FI per mg morfin sulfat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 6,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Morfin sulfat.*

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 24 mg morfin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Morfin Sulfat.* Hitung persentase morfin sulfat pentahidrat $(C_{17}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4.5H_2O$, dalam injeksi dengan rumus:

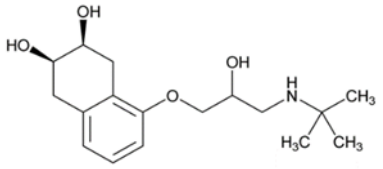
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{758{,}83}{668{,}77}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Morfin Sulfat BPFI* anhidrat dalam mg per mL *Larutan baku* yang telah dikoreksi kadar airnya dengan cara titrimetri; C_U adalah kadar morfin sulfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 758,83* dan *668,77* berturut turut adalah bobot molekul morfin sulfat pentahidrat dan morfin sulfat anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung dari cahaya. Penyimpanan dalam wadah dosis tunggal diberi etiket “bebas pengawet”.

Penandaan Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi.* Etiket juga harus menyebutkan injeksi tidak boleh digunakan jika berwarna lebih tua dari kuning pucat, atau dengan kata lain jika terjadi perubahan warna atau jika terdapat endapan. Injeksi yang tidak mengandung antioksidan atau antimikroba, diberi etiket “bebas pengawet”. Injeksi yang mengandung antioksidan atau antimikroba, diberi etiket “hanya untuk penggunaan intravena. Fatal jika digunakan untuk rute pemberian lain”.

NADOLOL
Nadolol



1-(tert-Butilamino)-3-[(5,6,7,8-tetrahidro-cis-6,7-dihidroksi-1-naftil)oksi]-2-propanol [42200-33-9]
$C_{17}H_{27}NO_4$ BM 309,40

Nadolol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{27}NO_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol dan dalam metanol; larut dalam air pada pH 2; sukar larut dalam kloroform, dalam metilena klorida, dalam isopropil alkohol, dan dalam air (antara pH 7 dan 10); tidak larut dalam aseton, dalam benzen, dalam eter, dalam heksana, dan dalam trikloroetan.

Baku pembanding *Nadolol BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nadolol BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Komposisi rasemat Kandungan rasemat A antara 40% dan 60%. Buat dispersi zat yang telah dikeringkan dalam *minyak mineral P*, atur ketebalan hingga serapan inframerah pada panjang gelombang 6,3μm antara 0,6 ± 0,1. Rekam spektrum serapan pada panjang gelombang 6 μm sampai 9 μm, menggunakan *minyak mineral P* sebagai blangko. Hitung persentase rasemat A dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{A_A}{A_B}\right) \times \left(\frac{F}{A_{av}}\right) \times 100$$

A_A adalah serapan sebelum dikoreksi pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 7,90 μm, dari rasemat A; A_B adalah serapan sebelum dikoreksi pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 8,00 μm, dari rasemat B; F adalah fraksi rasemat dalam campuran rasemat A dan B (1:1), 0,5; A_{av} adalah harga rata-rata serapan (A_A/A_B) dalam campuran rasemat A dan B (1:1), 0,9.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *asetonitril P* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi.*

Pengencer Gunakan campuran *asetonitril P-Larutan A* (15:85).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nadolol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,007 mg per mL. Sonikasi jika perlu untuk melarutkan.

Larutan sensitifitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar nadolol lebih kurang 0,35 μg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,7 mg per mL. Sonikasi dan sesekali kocok dengan tangan untuk melarutkan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Asetonitril (%)
0	85	15
3	85	15
7	50	50
10	50	50
10,5	85	15
15	85	15

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogramdan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitifitas* rekam kromatogramdan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *"signal to noise"* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung

persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak nadolol dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Nadolol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Nadolol alkohol	0,78	1,35	0,20
Nadolol	1,00	-	-
Analog metoksi nadolol	1,53	1,07	0,20
Nadolol dimer	1,76	1,11	0,20
Analog gliserol diaril	1,83	1,42	0,20
Analog naftil	2,03	3,85	0,20
Dideoksi nadolol	2,10	0,78	0,20
Cemaran lain	-	1,00	0,10
Total cemaran	-	-	0,50

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *asam trifluoroasetat P* 0,1%.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Larutan A* (15:85). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nadolol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Sonikasi dan sesekali kocok dengan tangan untuk melarutkan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Sonikasi dan sesekali kocok dengan tangan untuk melarutkan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggidilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30° dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama tidak kurang dari 1,7 kali waktu retensi puncak nadolol dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nadolol, $C_{17}H_{27}NO_4$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Nadolol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET NADOLOL
Nadolol Tablets

Tablet Nadolol mengandung nadolol, $C_{17}H_{27}NO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nadolol BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *aseton P-kloroform P-amonium hidroksida 2 N* (8:1:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Nadolol BPFI* larutkan dalam *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar 5 mg per mL.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg nadolol ke dalam labu Erlenmeyer. Tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, aduk selama 30 menit menggunakan pengaduk magnetik dan letakkan dalam tangas ultrasonik selama 30 menit. Sentrifus dan ambil beningan.

Prosedur Totolkan dalam bentuk pita masing-masing 100 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan biarkan fase gerak menguap. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 50 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{27}NO_4$, yang terlarut dengan cara seperti tertera pada

Penetapan kadar, kecuali *Fase gerak* dibuat dengan mencampur 560 mL *metanol P* dan 1440 mL air. Gunakan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan larutan baku *Nadolol BPFI* dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 50 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) nadolol, $C_{17}H_{27}NO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campur 700 mL *metanol P* dan 1300 mL air yang mengandung 5,84 g *natrium klorida P* dan 1,0 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nadolol BPFI* dan larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg nadolol dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan lebih kurang 75 mL *Fase gerak*, letakkan di dalam tangas ultrasonik selama 15 menit, sesekali dikocok, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, saring atau sentrifus.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L16*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatografi dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan puncak nadolol tidak lebih dari 3; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

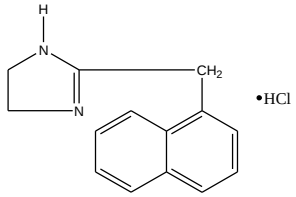
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nadolol, $C_{17}H_{27}NO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 100C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Nadolol BPFI* dalam mg per mL Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertututp rapat.

NAFAZOLIN HIDROKLORIDA
Naphazoline Hydrochloride



2-(1-Naftilmetil)-2-imidazolina monohidroklorida
[550-99-2]
$C_{14}H_{14}N_2$.HCl BM 246,74

Nafazolin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{14}N_2$.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau; rasa pahit. Melebur pada suhu lebih kurang 255° disertai penguraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Nafazolin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nafazolin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 50.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nafazolin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang yang serapan maksimum lebih kurang 280 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutan (1 dalam 100) menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,6; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100) dalam *air bebas karbon dioksida P*: larutan jernih dan tidak berwarna.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam asetat glasial P*-air (8:1:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 2*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama 3 g *kalium fosfat monobasa P* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam 800 mL air. Tambahkan 3 mL *trietilamin P* atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (80:20) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nafazolin Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* , rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

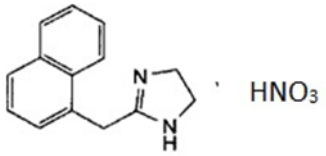
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, nafazolin hidroklorida, $C_{14}H_{14}N_2$.HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 4000C$$

r_U dan r_S berturut-urut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Nafazolin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

NAFAZOLIN NITRAT
Naphazoline Nitrate



2-(Naftalen-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-imidazol nitrat [5144-52-5]

$C_{14}H_{15}N_3O_3$ BM 273,3

Nafazolin Nitrat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{15}N_3O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol.

Baku pembanding *Nafazolin Nitrat BPFI; Senyawa sejenis A Nafazolin BPFI.*

Identifikasi

Lakukan identifikasi *C* atau *A, B* dan *D.*

A. Lakukan penetapan suhu lebur seperti tertera pada *Penetapan jarak lebur atau suhu lebur* <1021>: Titik lebur zat antara 167° dan 170°.

B. Spektrum serapan larutan 0,005% dalam *asam hidroklorida 0,01 N* pada panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan 4 serapan maksimum pada lebih kurang 270 nm, 280 nm, 287 nm dan 291 nm. Perbandingan serapan A_{270}/A_{280} antara 0,82 dan 0,86, A_{291}/A_{280} antara 0,65 dan 0,69.

C. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nafazolin Nitrat BPFI.*

D. Larutkan 45 mg zat dalam 2 mL air. Tambahkan 1 mL *asam sulfat P*. Kocok hati-hati dan dinginkan. Tambahkan 1 mL *besi(II) sulfat LP* tetes demi tetes melalui dinding tabung: terjadi warna coklat pada batas dua cairan.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% zat dalam *air bebas karbon dioksida P.*

Warna dan akromisitas <1291> *Metode III* Tidak boleh berwarna: lakukan penetapan menggunakan larutan 1% zat dalam *air bebas karbon dioksida P.*

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% zat dalam *air bebas karbon dioksida P.*

Klorida <361> Tidak lebih dari 330 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% zat dalam *air bebas karbon dioksida P.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105°, hingga bobot tetap menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1 %; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1,1 *g natrium oktanasulfonat P* dalam campuran 5 mL *asam asetat glasial P,* 300 mL *asetonitril P* dan 700 mL air. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 5 mg *asam 1-naftilasetat P,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dalam *Fase gerak*, tambahkan 5,0 ml *Larutan uji,* encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku B Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa Sejenis A Nafazolin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku C Pipet 2 mL *Larutan uji,* masukkan dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* deaktifasi "*end-capped"* dengan ukuran partikel 4 µm dan ukuran pori 6 nm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak nafazolin dan senyawa sejenis B nafazolin tidak kurang dari 5,0. Waktu retensi relatif nafazolin lebih kurang 14 menit. Waktu retensi relatif senyawa sejenis terhadap nefazolin tertera pada *Tabel*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku A, Larutan baku B, Larutan baku C,* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 3 kali waktu retensi nafazolin, ukur semua respons puncak. Masing-masing senyawa sejenis dan jumlah senyawa sejenis tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas
Senyawa sejenis A	0,76	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku B* (0,5%)
Senyawa sejenis D	1,24	-
Senyawa sejenis B	1,27	-
Senyawa sejenis C	2,8	-
Cemaran lain	-	Tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,10%)
Total cemaran	-	Tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (1,0%)

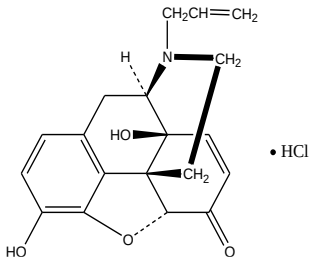
Abaikan respons puncak kurang dari 0,25 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,05%). Abaikan puncak ion nitrat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 30 mL *asam asetat anhidrat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV,* tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 27,33 mg $C_{14}H_{15}N_3O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

NALOKSON HIDROKLORIDA
Naloxone Hydrochloride



17-Alil-4,5α-epoksi-3,14-dihidroksimorfinan-6-on hidroklorida [357-08-4]

$C_{19}H_{21}NO_4.HCl$ BM 363,84
Dihidrat [51481-60-8] BM 399,87

Nalokson Hidroklorida adalah anhidrat atau mengandung 2 molekul air hidrat. Mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{19}H_{21}NO_4.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih. Larutan dalam air bersifat asam.

Kelarutan Larut dalam air, dalam asam encer dan dalam alkali kuat; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Nalokson BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Noroksimorfon Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Larutkan lebih kurang 150 mg zat dalam 25 mL air dalam corong pisah kecil, tambahkan secara perlahan tetes demi tetes *amonium hidroksida 6 N* sampai tidak terbentuk lagi endapan putih, ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 5 mL *kloroform P* dan saring ekstrak melalui penyaringan kering, kumpulkan filtrat pada labu kecil. Uapkan filtrat di atas tangas uap sampai kering dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nalokson BPFI.*

Rotasi jenis <1081> Antara -170° dan -181°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 25 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% untuk bentuk anhidrat dan tidak lebih dari 11,0% untuk bentuk hidrat; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Noroksimorfon hidroklorida dan cemaran lain Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan pengujian dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-butanol amoniakal* (1:20), yang dibuat dengan cara mengocok 100 mL *butanol P* dengan 60 mL larutan *amonium hidroksida P* (1 dalam 100), buang lapisan bawah.

Penampak bercak Buat larutan segar dari 100 mg *kalium heksasianoferat(III) P* yang dilarutkan dalam 20 mL *larutan besi(III) klorida P* (1 dalam 10).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-mL, larutkan dalam 2,0 mL air dan tambahkan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Nalokson BPFI*, larutkan dalam larutan *kloroform P* hingga kadar 7,6 mg per mL.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Noroksimorfon hidroklorida BPFI*, larutkan dalam larutan *metanol P* (3 dalam 5) hingga kadar 0,084 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji, Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat 10 cm di atas garis penotolan, terlindung cahaya, angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: tidak ada bercak lain selain bercak utama yang mempunyai harga R_f sama dengan *Nalokson BPFI* dan bercak pada tempat penotolan (amonium klorida), tidak ada bercak lain yang lebih intensif dari bercak yang sesuai dengan *Noroksimorfon Hidroklorida BPFI*.

Kandungan klorida Tidak kurang dari 9,54% dan tidak lebih dari 9,94%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Lakukan penetapan sebagai berikut. Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 50 mL *metanol P*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 mL, tambahkan 5 mL *asam asetat glasial P* dan 2 tetes *eosin Y LP*, titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* sampai warna merah muda.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg klorida

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam campuran 40 mL *asam asetat glasial P* dan 10 mL *anhidrida asetat P*, tambahkan 10 mL *raksa(II) asetat LP* dan 1 tetes *metil violet LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 36,38 mg $C_{19}H_{21}NO_4.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan pada suhu 25º masih diperbolehkan antara 15º dan 30°.

INJEKSI NALOKSON HIDROKLORIDA
Naloxone Hydrochloride Injection

Injeksi Nalokson Hidroklorida adalah larutan steril, isotonis, dalam *Air untuk Injeksi.* Mengandung Nalokson Hidroklorida, $C_{19}H_{21}NO_4.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung pengawet yang sesuai.

Baku pembanding *Nalokson BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].*

Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 500 unit Endotoksin FI per mg nalokson hidroklorida.

pH <1071> Antara 3,0 dan 6,5.

2,2'-Bisnalokson Tidak lebih dari 4,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan besi(III) klorida Pipet 4 mL *besi(III) klorida LP* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda dan campur.

Larutan identifikasi Larutkan 10 mg nalokson dalam 100 mL *asam hidroklorida 0,1 N*. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL dan tambahkan 0,5 mL *Larutan besi(III) klorida LP*. Panaskan di atas tangas uap selama 10 menit, dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda dan campur.

Larutan baku Pipet 2 mL *Larutan baku* yang dibuat seperti pada *Penetapan kadar* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* hingga tanda dan campur.

Larutan uji Gunakan larutan uji pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan identifikasi*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak nalokson dan 2,2'-bisnalokson. Waktu retensi relatif nalokson dimer dan nalokson berturut-turut kurang lebih 2,8 dan 1,0. Hitung persentase 2,2'-bisnalokson dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{L}\right)\left(\frac{(V_b)}{V}\right)\left(\frac{363{,}84}{327{,}38}\right)\left(\frac{100}{1{,}8}\right)$$

r_U adalah respons puncak 2,2'-bisnalokson dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons nalokson dalam *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Nalokson BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; L adalah jumlah nalokson hidroklorida, $C_{19}H_{21}NO_4$.HCl dalam µg per mL injeksi yang digunakan sesuai dengan yang tertera pada etiket; V_b adalah volume akhir dalam mL *Larutan uji*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; *363,84* dan *327,38* berturut-turut adalah berat molekul nalokson hidroklorida anhidrat dan nalokson; *1,8* adalah perbandingan serapan 2,2'-bisnalokson terhadap nalokson hidroklorida.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan campuran dari 1,36 g *natrium 1-oktanesulfonat P*, 1,0 *g natrium klorida P*, 580 mL air, 420 mL *metanol P*, dan 1,0 mL *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Timbang lebih kurang 150 mg *dinatrium edetat P* masukkan ke dalam labu tentukur 2000-mL dan tambahkan 0,9 mL *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air sampai tanda dan campur.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nalokson BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer*, hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji 1 (untuk injeksi mengandung nalokson hidroklorida tidak lebih dari 100 µg per mL). Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara lebih kurang 100 µg nalokson hidroklorida. Masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan *Pengencer* sampai tanda, dan campur.

Larutan uji 2 (untuk injeksi mengandung nalokson hidroklorida lebih dari 100 µg per mL). Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara lebih kurang 2000 µg nalokson hidroklorida. Masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan *Pengencer* sampai tanda, dan campur.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan yang mengandung lebih kurang 20 µg *Nalokson BPFI* dan 2,5 µg asetaminofen per mL dalam *Pengencer*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 229 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* (lebih kurang 100 µL) dan *Larutan kesesuaian sistem* (lebih kurang 20µL), rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara asetaminofen dan nalokson tidak kurang dari 8; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 1,5%.

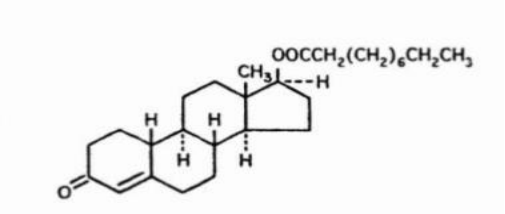
Prosedur [Catatan Gunakan area dari respon puncak yang muncul] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif asetaminofen dan nalokson berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0. Hitung jumlah dalam µg nalokson hidroklorida, $C_{19}H_{21}NO_4$. HCl, tiap mL dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) C \left(\frac{V_a}{V}\right)\left(\frac{363{,}84}{327{,}38}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Nalokson BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; V_a adalah volume dalam mL *Larutan uji*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; *363,84* dan *327*,38 berturut-turut adalah bobot molekul dari nalokson hidroklorida anhidrat dan nalokson.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda dari kaca Tipe I, terlindung dari cahaya.

NANDROLON DEKANOAT
Nandrolone Decanoate



17 β-Hidroksiester-4-en-3-on dekanoat [360-70-3]
$C_{28}H_{44}O_3$ BM 428,65

Nandrolon dekanoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{28}H_{44}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus, putih sampai putih krem; tidak berbau atau sedikit berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform, dalam etanol, dalam aseton dan dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Nandrolon Dekanoat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Nandrolon BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Kesempurnaan melarut dan kejernihan larutan Larutan dalam *dioksan P* (1 dalam 50): jernih.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nandrolon Dekanoat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *etanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nandrolon Dekanoat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum 239 nm berbeda tidak lebih dari 3,0 %.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *n-heptan P-aseton P* (3:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Nandrolon Dekanoat BPFI* larutkan dalam *aseton P* hingga kadar 5 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat larutkan dalam *aseton P* hingga kadar 5 mg per mL.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan campuran *asam sulfat P* dan *etanol P* (1 dalam 50), Panaskan lempeng dalam oven pada suhu 110° selama 15 menit: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji*, sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

Jarak lebur <1021> Antara 33° dan 37°.

Rotasi jenis <1081> Antara +32° dan +36°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 100 mg zat yang telah dikeringkan dalam 10 mL *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Cemaran organik Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *n-heptan-n-propil alkohol P* (97:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing *Nandrolon Dekanoat BPFI, dimetil ftalat P* dan *Nandrolon BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga berturut-turut diperoleh larutan dengan kadar 0,25; 0,25 dan 0,16 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 13 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:*waktu retensi relatif dimetil ftalat dan nandrolon dekanoat masing-masing berturut-turut lebih kurang 0,67 dan 1,0; resolusi, *R*, antara dimetil ftalat dan nandrolon dekanoat tidak kurang dari 9,0 dan puncak nandrolon terelusi sebelum 4,5 kali waktu elusi nandrolon dekanoat. Faktor ikutan untuk nandrolon dekanoat dan dimetil ftalat tidak lebih dari 1,3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume *Larutan uji* (lebih kurang 20 µL) ke dalam kromatograf, ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah respons semua puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut]*

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nandrolon Dekanoat BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom analitik 8 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'* tidak kurang dari 1,3, efesiensi kolom tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, nandrolon dekanoat, $C_{28}H_{44}O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right)100C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Nandrolon Dekanoat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam lemari pendingin.

INJEKSI NANDROLON DEKANOAT
Nandrolone Decanoate Injection

Injeksi Nandrolon Dekanoat adalah larutan steril nandrolon dekanoat dalam minyak wijen dengan zat pengawet yang sesuai. Mengandung nandrolon dekanoat, $C_{28}H_{44}O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nandrolon BPFI*;Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dalam lemari pendingin. *Nandrolon Dekanoat BPFI;* Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P*, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Encerkan sejumlah volume injeksi dengan *aseton P* hingga kadar nandrolon dekanoat 5 mg per mL. Lakukan uji *C* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Nandrolon Dekanoat*. Gunakan 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Nandrolon Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *n heptan P - aseton P* (3:1).

Penampak bercak Buat larutan *asam sulfat P* dalam *metanol P* (4 dalam 10).

Larutan baku Timbang 25,0 mg *Nandrolon BPFI*, larutkan dalam 50 mL *aseton P*. Encerkan 5,0 mL larutan dengan *aseton P* hingga 50,0 mL dan campur.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg nandrolon dekanoat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *aseton P* sampai tanda dan campur.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Masukkan kembali lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* yang sama dan lakukan

eluasi dengan jarak yang sama dengan eluasi awal. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan panaskan pada suhu lebih kurang 100° selama 10 menit. Dinginkan dan amati bercak di bawah lampu UV 365 nm. Bercak *Larutan uji* berfluoresensi kuning dengan harga R_f lebih kurang 0,2 tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak *Larutan baku* dengan nilai R_f yang sama.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonium asetat 0,02 M Timbang saksama lebih kurang 1,6 g *amonium asetat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fasa gerak Buat campuran *etanol P-Larutan amonium asetat 0,02 M* (66:34) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nandrolon Dekanoat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *tetrahidrofuran P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 400 mg nandrolon dekanoat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *tetrahidrofuran P* sampai tanda dan campur. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *tetrahidrofuran P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti yang tetera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, nandrolon deka noat tidak kurang dari 5,3; faktor ikutanpuncak nandrolon dekanoat tidak lebih dari 1,4 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, nandrolon dekanoat, $C_{28}H_{44}O_3$ dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)2000$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Nandrolon Dekanoat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL injeksi yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca tipe I, terlindung cahaya.

NANDROLON FENPROPIONAT
Nandrolone Phenpropionate

17 β-Hidroksiester-4-en-3-on hidrosinamat [62-90-8]
$C_{27}H_{34}O_3$ BM 406,56

Nandrolon Fenpropinat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{27}H_{34}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; praktis tidak berbau atau berbau lemah.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform, dalam etanol, dalam aseton dan dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Nandrolon Fenpropionat BPFI;* lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara yang sesuai menggunakan *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nandrolon Fenpropionat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nandrolon Fenpropionat BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 239 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *n-heptan - P-aseton P* (2:1).

Penampak bercak Larutan *asam sulfat P* dalam *etanol P* (1 dalam 50).

Larutan baku Timbang sejumlah *Nandrolon Fenpropionat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng dalam oven pada suhu 110° selama 15 menit dan amati kromatogram: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Jarak lebur <1021> Antara 95° dan 99°.

Rotasi jenis <1081> Antara +48° dan °1°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 20 mg per mL dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara menggunakan pengering *fosfor pentaoksida P* pada suhu 80° selama 3 jam.

Penetapan kadar

Larutan baku Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar Steroid Tunggal* <641> menggunakan *Nandrolon Fenpropionat BPFI.*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dalam campuran *etanol P-kloroform P* (1:1) sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar Steroid Tunggal* <641> menggunakan pelarut campuran *n-heptan P - aseton P* (3:1), angkat lempeng, uapkan *Fase gerak* dan amati bercak utama berupa pita dari *Larutan baku* di bawah cahaya ultraviolet. Tandai pita ini, dan pita yang sesuai dari *Larutan uji* dan blangko. Kerok, pindahkan silika gel dari tiap-tiap pita dan bagian silika gel yang tidak ada bercak (sebagai blangko), secara terpisah ke dalam tabung sentrifuga 50 mL bersumbat kaca. Ke dalam tiap tabung tambahkan 25,0 mL *etanol P* dan kocok selama tidak kurang dari 2 menit. Sentrifus selama 5 menit dan ukur serapan beningan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm. Hitung jumlah dalam mg, nandrolon fenpropinat, $C_{27}H_{34}O_3$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) 10C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Nandrolon Fenpropionat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI NANDROLON FENPROPIONAT
Nandrolone Phenpropionate Injection

Injeksi nandrolon fenpropionat adalah larutan steril nandrolon fenpropionat dalam minyak yang sesuai. Mengandung nandrolon fenpropionat, $C_{27}H_{34}O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nandrolon BPFI;* Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dalam lemari pendingin. *Nandrolon Fenpropionat BPFI*; Lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara menggunakan *fosfor pentoksida P* sebagai pengering pada suhu 80° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Encerkan sejumlah volume injeksi dengan *aseton P* hingga kadar nandrolon fenpropionat lebih kurang 5 mg per mL. Lakukan uji *C* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Nandrolon Fenpropionat* mulai dari "totolkan 10 µL *Larutan*"

Nandrolon Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Nandrolon* dalam *Injeksi Nandrolon Dekanoat*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg nandrolon fenpropionat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *aseton P* sampai tanda dan campur.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Nandrolon* dalam *Injeksi Nandrolon Dekanoat*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Pereaksi isoniazid Larutkan 500 mg *Isoniazid P* dalam lebih kurang 250 mL *metanol P*, tambahkan 0,63 mL *asam hidroklorida P*, encerkan dengan *metanol P* hingga500 mL dan campur.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Nandrolon Fenpropionat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda dan campur. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg nandrolon fenpropionat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

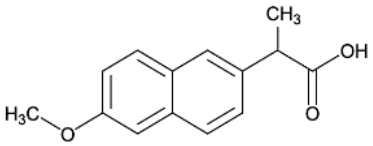
Prosedur Pipet masing-masing 5 mL *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *kloroform P* sebagai blangko, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL terpisah, encerkan masing-masing dengan *Pereaksi isoniazid* sampai tanda dan campur. Biarkan selama 1 jam sambil sesekali dikocok. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 380 nm menggunakan blangko. Hitung jumlah dalam mg, nandrolon fenpropionat, $C_{27}H_{44}O_3$, dalam tiap mL larutan injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{2C}{V}\right)$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Nandrolon Fenpropionat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL larutan injeksi yang digunakan untuk membuat *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca tipe I, terlindung cahaya.

NAPROKSEN
Naproxen



Asam(+)-6-metoksi-α-metil-2-naftalena-asetat
[22204-53-1]
$C_{14}H_{14}O_3$ BM 230,26

Naproksen mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{14}H_{14}N_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; Praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform dan dalam etanol mutlak; larut dalam etanol; agak sukar dalam eter.

Baku pembanding *Naproksen BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Naproksen BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 40.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Naproksen Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang yang serapan maksimum lebih kurang 271 nm, berbeda tidak lebih dari 3%.

Rotasi jenis <1081> Antara +83,0° dan +89,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg zat yang telah dikeringkan per 10 mL dalam *metil isobutil keton P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *toluena P-tetrahidrofuran P-asam asetat glasial P* (30:3:1).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga 5,0 mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Naproksen BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar 20 µg, 60 µg dan 100 µg per mL (0,1%; 0,3% dan 0,5% dari *Larutan baku*).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, ukuran dan intensitas bercak lain dari *Larutan uji* tidak lebih dari bercak utama *Enceran larutan baku* dengan kadar 100 µg per mL (0,5%) dan jumlah intensitas bercak lain yang dibandingkan dengan cara yang sama, tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 75 mL *metanol P* dan 25 mL air yang telah dinetralkan terhadap

fenoftalein LP dengan *natrium hidroksida 0,1 N*. Larutkan, jika perlu hangatkan perlahan-lahan, tambahkan *fenoftalein LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 23,03 mg $C_{14}H_{14}O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NAPROKSEN NATRIUM
Naproxen Sodium

(-)-Natrium(s)-6metoksi-α-metil-2-naftalenasetat
[26159-34-2]
$C_{14}H_{13}NaO_3$ BM 252,24

Naproksen natrium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{13}NaO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai putih krem.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam aseton; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam toluena. Melebur pada suhu lebih kurang 255°, disertai peruraian.

Baku pembanding *Naproksen Natrium BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Naproksen Natrium BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 40.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Naproksen Natrium BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm, berbeda tidak lebih dari 3%.

Rotasi jenis <1081> Antara -15,3° dan -17,0°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *natrium hidroksida 0,1 N* yang mengandung 50 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 20 mL air, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida 1 N* dan ekstraksi tiga kali, berturut-turut dengan 20 mL, 20 mL dan 10 mL *metilen klorida P*. Buang ekstrak metilen klorida dan gunakan lapisan air untuk pengujian.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *toluena P-tetrahidrofuran P-asam asetat glasial P* (30:3:1).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg, larutkan dalam 5 mL *metanol P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Naproksen Natrium BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar 20 µg, 60 µg dan 100 µg per mL (0,1%; 0,3% dan 0,5% dari *Larutan baku*).

Prosedur Totolkan secara terpisah kelima larutan masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara, amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm*:* harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, intensitas bercak lain tidak lebih dari intensitas bercak 100 µg per mL *Enceran larutan baku (0,5%)* dan jumlah intensitas bercak lain tidak lebih dari 2,0%.

Naproksen bebas Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan sebagai barikut: Larutkan lebih kurang 5,0 g zat dalam 25 mL air, masukkan dalam corong pisah dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 15 mL *kloroform P*, uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 10 mL campuran *metanol P*-air (3:1) yang sebelumnya telah dinetralkan terhadap *fenolfatelin LP* dengan *natrium hidroksida 0,1 N*, tambahkan *fenolftalein LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 2,2 mL.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P* mengandung 2 tetes *p-naftolbenzeina P* yang sebelumnya telah dinetralkan dengan *asam perklorat 0,1 N*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 25,22 mg $C_{14}H_{13}NaO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET NAPROKSEN NATRIUM
Naproxen Sodium Tablets

Tablet Naproksen Natrium mengandung Naproksen Natrium, $C_{14}H_{13}NaO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Naproksen Natrium BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Bersifat higroskopik, lakukan pengerjaan di tempat kering. *Senyawa Sejenis A Naproksen BPFI*. *Senyawa Sejenis L Naproksen BPFI*.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 250 mg naproksen natrium ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 12 mL air dan 1 mL *asam hidroklorida P*: terbentuk endapan putih yang padat. Sentrifus campuran: beningan menunjukkan reaksi *Natrium*cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama dengan puncak utama *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat 0,1 M* pH 7,4 yang dibuat dengan melarutkan 2,62 g *natrium fosfat monobasa P* dan 11,50 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam air sampai 1000 mL.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu:45 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Naproksen Natrium BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah naproksen natrium, $C_{14}H_{13}NaO_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 332 nm, menggunakan media disolusi sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), naproksen natrium, $C_{14}H_{13}NaO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan 1,36 gram per liter *kalium fosfat monobasa P*, atur pH hingga 6,5 dengan penambahan *trietilamin P*. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Pengencer Campuran *Dapar-asetonitril P* (50:50).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *dapar* dan *asetonitril P* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama sejumlah *Naproksen Natrium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Naproksen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan baku persediaan 3 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis L Naproksen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan 1*, *Larutan baku persediaan 2*, *Larutan baku persediaan 3*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar naproksen natrium 1,0 µg per mL, senyawa sejenis A naproksen dan senyawa sejenis L naproksen masing-masing 0,5 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan 1* dan *Larutan baku persediaan 2*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar naproksen natrium dan senyawa sejenis A berturut-turut lebih kurang 0,5 mg per mL dan 0,5 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 5 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2750 mg naproksen natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan 250 mL *Pengencer* dan sonikasi selama 20 menit sambil sesekali dikocok. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Kadar naproksen natrium lebih kurang 5,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,55 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 236 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Dapar (%)	Asetonitril (%)
0	85	15
5	85	15
25	60	40
45	50	50
50	85	15
60	85	15

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak naproksen dan senyawa sejenis A naproksen tidak kurang dari 6,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif masing-masing puncak naproksen, senyawa sejenis A naproksen dan senyawa sejenis L naproksen tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A naproksen atau senyawa sejenis L naproksen dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis A naproksen atau senyawa sejenis L naproksen dari *Larutan uji;* r_S adalah respon puncak senyawa sejenis A naproksen atau senyawa sejenis L naproksen dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Naproksen BPFI* atau *Senyawa Sejenis L Naproksen BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar naproksen natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak naproksen dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Naproksen Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar naproksen dalam mg per mL *Larutan* uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A naproksen	0,63	-	0,2
Naproksen	1,00	-	-
Senyawa sejenis L naproksen	2,32	-	0,2
Naproksen metil ester	3,19	1,0	0,2
Cemaran lain	-	1,0	0,2
Total Cemaran	-	-	1,5

Abaikan puncak lebih kecil dari "*LOQ"* (0,004% untuk masing-masing cemaran lain dan naproksen metil ester; 0,002% untuk senyawa sejenis A naproksen; 0,006% untuk senyawa sejenis L naproksen).

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*–air-*asam asetat glasial P* (450:540:10). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Naproksen Natrium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 5 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2750 mg naproksen natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan 75 mL air dan sonikasi hingga terdispersi sempurna. Tambahkan 250 mL *Fase gerak* dan sonikasi selama 30 menit sambil sesekali dikocok. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Kadar naproksen natrium lebih kurang 5,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar naproksen natrium lebih kurang 0,1 mg per mL

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor "*diode array"* 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

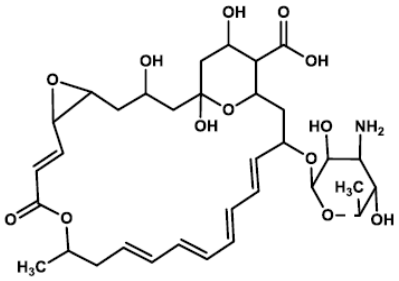
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram tidak kurang dari 2 kali waktu retensi naproksen dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase naproksen natrium $C_{14}H_{13}NaO_3$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Naproksen Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar naproksen dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NATAMISIN
Natamycin



Stereoisomer dari 22-[(3-amino-3,6-dideoksi-β-D-manopiranosil)oksi]-1,3,26-trihidroksi-12-metil-10-okso-6,11,28-trioksatrisiklo [22.3.1.0^{5,7}] oktakosa -8,14,16,18,20-pentaen-25-asam karboksilat [7681-93-8].

$C_{33}H_{47}NO_{13}$ BM 665,73

Natamisin mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{33}H_{47}NO_{13}$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk; hampir putih sampai krem. Dapat mengandung sampai 3 molekul air.

Kelarutan Larut dalam asam asetat glasial dan dalam dimetilformamida; sukar larut dalam metanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Natamisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, lembabkan dengan 5,0 mL air. Tambahkan 100 mL larutan campuran *asam asetat glasial P* dalam *metanol P* (1 dalam 1000), kocok secara mekanik dalam kondisi gelap sampai larut. Pipet 2 mL ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan larutan asam asetat-metanol sampai tanda, campur. Spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Natamisin BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5. Lakukan penetapan menggunakan suspensi zat 10 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 6,0% dan 9,0%.

Penetapan kadar *[Catatan Pada seluruh tahap pengerjaan, lindungi seluruh larutan yang mengandung natamisin dari cahaya langsung.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan lebih kurang 3,0 g *amonium asetat P* dan 1,0 g *amonium klorida P* dalam 760 mL air, campur. Tambahkan 5,0 mL *tetrahidrofuran P* dan 240 mL *asetonitril P*, campur. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Natamisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,0 mL *tetrahidrofuran P*, sonikasi selama 10 menit. Tambahkan 60 mL *metanol P*, goyang sampai larut. Tambahkan 25 mL air. Diamkan hingga suhu ruang. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus.

Larutan resolusi Larutkan lebih kurang 20 mg natamisin dalam campuran *metanol P-asam hidroklorida 0,1 N* (99:1), diamkan selama 2 jam. *[Catatan Gunakan larutan dalam 1 jam.]*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* mulai dari "tambahkan 5,0 mL *tetrahidrofuran P*".

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 303 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. *[Catatan pra kolom berukuran 3,9 mm × 20 cm dapat digunakan untuk memperpanjang masa penggunaan kolom analit]* Laju alir lebih kurang 3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,8 dan tidak lebih dari 1,3; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara natamisin dan metil ester tidak kurang dari 2,5; waktu retensi relatif natamisin lebih kurang 0,7 dan metil ester lebih kurang 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase natamisin, $C_{33}H_{47}NO_{13}$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Natamisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

SUSPENSI TETES MATA NATAMISIN
Natamycin Ophthalmic Suspension

Suspensi Tetes Mata Natamisin adalah suspensi steril dari natamisin dalam pembawa berbasis air yang sesuai. Mengandung natamisin, $C_{33}H_{47}NO_{13}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung satu atau lebih pengawet yang sesuai.

Baku pembanding *Natamisin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Pipet sejumlah volume zat, setara dengan lebih kurang 50 mg natamisin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan air sampai volume 5 mL. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Natamisin*, mulai dari "tambahkan 100 mL larutan *asam asetat glasial P* dalam *metanol P* (1 dalam 1000)".

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan 0,25 mL suspensi zat dari tiap kemasan.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Penetapan kadar *[Catatan Pada seluruh tahap pengerjaan, lindungi seluruh larutan natamisin dari cahaya langsung.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Natamisin.*

Larutan uji Pipet sejumlah volume zat, setara dengan lebih kurang 50 mg natamisin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 12,5 mL *tetrahidrofuran P*, sonikasi selama 10 menit. Tambahkan 150 mL *metanol P*, goyang sampai larut dan tambahkan 60 mL air. Diamkan sampai suhu ruang. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg natamisin, $C_{33}H_{47}NO_{13}$ dalam suspensi tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{P_S}{V}\right)0{,}25C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; P_S adalah potensi *Natamisin BPFI* dalam µg per mg; *V* adalah volume dalam mL suspensi tetes mata yang digunakan; *C* adalah kadar dalam mg per mL *Natamisin BPFI* dalam *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Wadah atau karton disegel untuk menjamin sterilitas pada pemakaian pertama.

NATRIUM AMINOSALISILAT
Sodium Aminosalisilate

Mononatrium-4-anlinosalisilat dihidrat
[6018-19-5]
$C_7H_6NNaO_3.2H_2O$ BM 211,15
Anhidrat [133-10-8] BM 175,12

Natrium aminosalisilat mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 101,0% $C_7H_6NNaO_3$, dihitung terhadap zat anhidrat. *[Catatan Gunakan larutan natrium aminosalisilat dalam waktu 24 jam setelah pembuatan. Jangan digunakan jika warna larutan lebih gelap dari larutan segar.]*

Pemerian Serbuk hablur, putih hingga krem; praktis tidak berbau; rasa manis dan asin. Bentuk larutan terurai secara perlahan dan warna menjadi lebih gelap.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Asam aminosalisilat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan di dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada suhu tidak lebih dari 30°. *m-Aminofenol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin.

Identifikasi

A. Larutkan 250 mg zat dalam 3 mL *natrium hidroksida 1 N* dalam labu tentukur 500-mL dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 250-mL yang berisi 12,5 mL *dapar fosfat pH 7*, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan menggunakan larutan dapar fosfat sebagai blangko; serapan maksimum pada panjang gelombang 265 nm ± 2 nm dan 299 nm ± 2 nm:perbandingan serapan A_{265}/A_{299} antara 1,50 dan 1,56.

B. Masukkan lebih kurang 1 g zat ke dalam labu alas bulat kecil, tambahkan 10 mL *anhidrida asetat P*. Panaskan labu di atas tangas uap selama 30 menit, tambahkan 40 mL air, campur, saring, dinginkan dan biarkan hingga derivat diasetil menghablur. Kumpulkan endapan pada penyaring, bilas dengan air dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: derivat diasetil yang diperoleh melebur antara 191° dan 197°.

C. Larutkan 50 mg zat dalam 5 mL air, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 3 N*, jika perlu saring. Pada filtrat tambahkan 1 tetes *besi (III) klorida LP*: terjadi warna ungu.

D. Larutan menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1 g zat dalam 10 mL air: terjadi larutan jernih yang berwarna tidak lebih tua dari warna kuning pucat. Larutkan 1 g zat dalam campuran segar 5 mL *asam nitrat P* dan 45 mL air: terjadi larutan jernih yang hampir tidak berwarna.

pH <1071> Antara 6,5 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

Air <1031> *Metode I* Antara 16,0% dan 18,0%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,042%. Larutkan 500 mg zat dalam campuran 5 mL *asam nitrat P* dan 15 mL air: larutan tidak lebih keruh dari 0,30 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

m-aminofenol Tidak lebih dari 0,25%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Asam Aminosalisilat*.

Larutan baku internal, *Larutan baku*, dan *Sistem Kromatografi* Lakukan seperti tertera pada uji *m-aminofenol* dalam *Asam Aminosalisilat*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif sulfanilamida dan m-aminofenol masing-masing adalah lebih kurang 0,66 dan 1,0. Hitung persentase m-aminofenol, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)10$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak m-aminofenol terhadap sulfanilamida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *m-Aminofenol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah jumlah natrium aminosalisilat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*.

Hidrogen sulfida, belerang dioksida dan amil alkohol Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 5 mL *natrium hidroksida 1 N*, tambahkan 6 mL *asam hidroklorida 3 N* dan aduk kuat: tidak tercium bau hidrogen sulfida atau belerang dioksida dan hanya berbau lemah amil alkohol. Sepotong kertas saring yang dibasahi dengan *timbal(II) asetat LP* yang diletakkan di atas larutan: warna tidak hilang.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Asam Aminosalisilat*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 69 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-mL, tambahkan 50 mL *Fase gerak*, goyang hingga larut. Tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Asam Aminosalisilat*. Hitung jumlah dalam mg, natrium aminosalisilat, $C_7H_6NNaO_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{175{,}12}{153{,}14}\right)100C$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam aminosalisilat terhadap asetaminofen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *175,12* dan *153,14* berturut-turut adalah bobot molekul natrium aminosalisilat anhidrat dan asam aminosalisilat; *C* adalah kadar *Asam Aminosalisilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, hindarkan dari panas berlebih.

TABLET NATRIUM AMINOSALISILAT
Aminosalicylate Sodium Tablets

Tablet Natrium Aminosalisilat mengandung natrium aminosalisilat, $C_7H_6NNaO_3.2H_2O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Asam aminosalisilat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan di dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada suhu tidak lebih dari 30°. *m-Aminofenol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin.

Identifikasi Digesti sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 3 g natrium aminosalisilat dengan 40 mL air dan saring. Pada filtrat tambahkan 15 mL *asam asetat 1 N*, dan biarkan hingga terbentuk endapan. Kumpulkan endapan pada penyaring dan bilas dengan air, keringkan pada suhu 105° selama 30 menit, residu menunjukkan reaksi sebagai berikut:

A. Masukkan 1 g residu ke dalam labu alas bulat kecil dan tambahkan 10 mL *anhidrida asetat P*. Panaskan labu di atas tangas uap selama 30 menit, tambahkan 40 mL air, campur, saring, dinginkan dan biarkan hingga derivat diasetil menghablur. Kumpulkan endapan pada penyaring, bilas dengan air dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: derivat diasetil yang diperoleh melebur antara 191° dan 197°.

B. Kocok 100 mg residu dengan 10 mL air dan saring. Pada 5 mL filtrat tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna ungu.

Disolusi <1231>
Prosedur gabungan sampel
Media disolusi: 900 mL air
Alat tipe 1: 100 rpm
Waktu: 45 menit
Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_7H_6NNaO_3.2H_2O$ yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.
Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), natrium aminosalisilat, $C_7H_6NNaO_3.2H_2O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

m-aminofenol Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Asam Aminosalisilat*.

Larutan baku, Larutan baku internal, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada uji *m-Aminofenol* dalam *Asam Aminosalisilat*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada uji *m-aminofenol* dalam *Asam Aminosalisilat*. Hitung persentase m-aminofenol, dalam natrium aminosalisilat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak m-aminofenol terhadap sulfanilamida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *m-Aminofenol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah jumlah dalam mg natrium aminosalisilat dalam serbuk tablet yang digunakan berdasarkan hasil *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Asam Aminosalisilat*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 690 mg natrium aminosalisilat, masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-mL. Tambahkan 50 mL *Fase gerak* dan kocok selama lebih kurang 5 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring dan pipet 10 mL filtrat ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-mL yang berisi 10,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

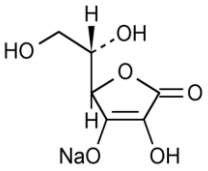
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Asam Aminosalisilat*. Hitung jumlah dalam mg, natrium aminosalisilat, $C_7H_6NNaO_3.2H_2O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{211{,}15}{153{,}14}\right)1000C$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam aminosalisilat terhadap asetaminofen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *211,5* dan *153,14* berturut-turut adalah bobot molekul natrium aminosalisilat dihidrat dan asam aminosalisilat; *C* adalah kadar *Asam Aminosalisilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, hindarkan dari panas berlebih.

NATRIUM ASKORBAT
Sodium Ascorbate



Garam Natrium L-askorbat [134-03-2]
$C_6H_7NaO_6$ BM 198,11

Natrium Askorbat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_6H_7NaO_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih atau kuning sangat pucat; tidak berbau atau praktis tidak berbau. Stabil di udara. Jika dibiarkan terpapar cahaya, berangsur-angsur menjadi gelap.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Natrium Askorbat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Natrium Askorbat BPFI*.

B. Tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 0,1 N* ke dalam 4 mL larutan (1 dalam 50): larutan mereduksi secara perlahan lahan *tembaga (II) tartrat alkali LP* pada suhu ruang, tetapi reduksi sangat cepat pada pemanasan.

C. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Natrium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Rotasi jenis <1081> Antara +103° dan +108°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10) dalam *air bebas karbon dioksida P*, ukur segera setelah larutan disiapkan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,25%; lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara yang sesuai, menggunakan *fosfor pentoksida P* sebagai pengering, pada suhu 60° selama 4 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

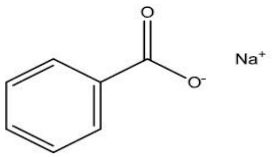
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam campuran 100 mL *air bebas karbon dioksida P* dan 25 mL *asam sulfat 2 N*. Titrasi segera dengan *iodium 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* saat mendekati titik akhir. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase natrium askorbat, $C_6H_7NaO_6$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{(V_S - V_B)N \times F}{W}\right)100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi zat; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi blangko; N adalah normalitas titran dalam mEq per mL; F adalah faktor ekivalensi (99,05 mg per mEq) dan W adalah bobot zat dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

NATRIUM BENZOAT
Sodium Benzoate



Natrium benzoat [532-32-1]
$C_7H_5NaO_2$ BM 144,11

Natrium benzoat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_7H_5NaO_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Granul atau serbuk hablur, putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; stabil di udara.

Kelarutan Mudah larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol dan lebih mudah larut dalam etanol 90%.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* dan *Benzoat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kebasaan Larutkan 2 g dalam 20 mL air panas, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP*: bila terjadi warna merah muda, warna hilang pada penambahan 0,20 mL *asam sulfat 0,10 N*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 4,0 g dalam 40 mL air, tambahkan tetes demi tetes 10 mL *asam hidroklorida 3 N* sambil diaduk kuat-kuat, saring, gunakan 25 mL fitrat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL. Tambahkan 100 mL *asam asetat glasial P*, aduk hingga larut sempurna, tambahkan 2 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 14,41 mg $C_7H_5NaO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NATRIUM FLUORIDA
Sodium Fluoride

Natrium fluorida [7681-49-4]
NaF BM 41,99

Natrium fluorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% NaF, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih; tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Natrium Fluorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Masukkan 1 g zat dalam krus platina, lakukan dalam lemari asam dengan ventilasi yang baik, tambahkan 15 mL *asam sulfat P*, dan tutup krus dengan kaca yang mengkilap dan bening. Panaskan di atas tangas uap selama 1 jam, angkat tutup kaca, bilas dengan air, dan keringkan: permukaan kaca tergores.

B. Larutan zat (1 dalam 25) menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman atau kebasaan Larutkan 2,0 g zat dalam 40 mL air pada cawan platina, tambahkan 10 mL larutan jenuh *kalium nitrat P*, dinginkan larutan sampai suhu 0°, dan tambahkan 3 tetes *fenolftalein LP*. Bila tidak timbul warna, dengan penambahan tidak lebih dari 2,0 mL *natrium hidroksida 0,10 N* akan terjadi warna merah muda yang bertahan selama 15 detik. Bila dengan penambahan *fenolftalein LP* terjadi warna merah muda: dengan penambahan tidak lebih dari 0,50 mL *asam sulfat 0,10 N* berubah menjadi tidak berwarna. *[Catatan Larutan netral disimpan untuk uji Fluosilikat.]*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 150° selama 4 jam.

Fluosilikat Setelah larutan uji dari *Keasaman atau kebasaan* dinetralkan, panaskan sampai mendidih, dan titrasi dalam keadaan panas dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV*, hingga diperoleh warna merah muda stabil: dibutuhkan tidak lebih dari 1,5 mL *natrium hidroksida 0,10 N LV*.

Klorida Tidak lebih dari 0,012%. Larutkan 300 mg zat dalam 20 mL air, dan tambahkan 200 mg *asam borat P*, 1 mL *asam nitrat P* dan 1 mL *perak nitrat 0,1 N:* kekeruhan yang tidak lebih dari blangko yang ditambah 1,0 mL *asam hidroklorida 0,0010 N*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 30 bpj. Masukkan 1 g zat ke dalam cawan atau krus platina, lakukan dalam lemari asam, tambahkan 1 mL air dan 3 mL *asam sulfat P*, panaskan pada suhu rendah hingga *asam sulfat P* habis. Larutkan residu dalam 20 mL air, netralkan terhadap *fenolftalein LP* dengan *amonium hidroksida P*, tambahkan 1 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 45 mL, saring dan gunakan 30 mL filtrat sebagai larutan uji.

Penetapan kadar

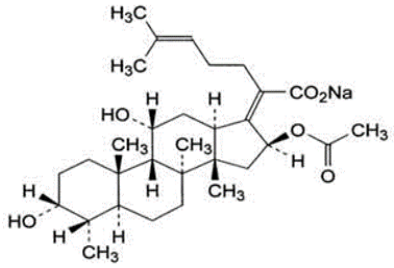
Larutan uji Ke dalam 80 mg zat, masukkan campuran 5 mL *asetat anhidrat* dan 20 mL *asam asetat glasial P*, panaskan hingga larut. Dinginkan. *[Catatan Pemanasan untuk melarutkan natrium fluorida dalam campuran asam asetat bersifat kritikal. Disarankan untuk pemanasan minimum 30 menit dan jika perlu sonikasi,untuk memastikan kelarutan sempurna untuk proses titrasi]*.

Prosedur Masukkan 20 mL *dioksan P* ke dalam *Larutan uji*. Tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai titik akhir warna hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 4,199 mg NaF

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NATRIUM FUSIDAT
Sodium Fusidate



Natrium ent-(17Z)-16α-(asetiloksi)-3β,11β-dihidroksi-4β,8,14-trimetil-18-nor-5β,10α-kolesta-17(20),24-dien-21-oat [751-94-0]
$C_{31}H_{47}NaO_6$ BM 538,7

Natrium Fusidat adalah zat antimikroba yang dihasilkan dengan fermentasi dari *Fusidium coccineum* (K. Tubaki) atau dengan cara lain, mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{31}H_{47}NaO_6$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih, agak higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Baku pembanding *Natrium Fusidat BPFI* Simpan pada suhu 5° ± 3°, terlindung dari cahaya; *Dietanolamin Fusidat BPFI*; *Asam 3-Ketofusidat BPFI*. *Asam fusidat untuk Identifikasi Puncak BPFI. Campuran Cemaran Asam Fusidat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kloroform P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Natrium Fusidat BPFI*.

B. Pijarkan 1 g zat, residu menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan U6*; Lakukan penetapan menggunakan larutan zat (15 dalam 100).

pH <1071> Antara 7,5 dan 9,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat dalam air bebas karbon dioksida (0,125 dalam 10).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P-asam fosfat P* dengan kadar 5 g per liter-*asetonitril P* (10:40:50).

Larutan A Buat campuran *metanol P-asetonitril P-asam fosfat P* dengan kadar 5 g per liter (20:40:40).

Larutan B Buat campuran *asam fosfat P* dengan kadar 5 g per liter-*metanol P-asetonitril P* (10:20:70).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 2 mg *Asam fusidat untuk Identifikasi Puncak BPFI* (mengandung cemaran A, B, C, D, F, G, H dan N), larutkan dan encerkan dengan 1,0 mL *Pengencer*.

Larutan baku B Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku C Pipet 1 mL *Larutan baku B* ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku D Larutkan sejumlah *Campuran Cemaran Asam Fusidat BPFI* (mengandung cemaran I, K, L dan M) dalam 1,0 mL *Pengencer*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0-3	100	0
3-28	100→0	0→100
28-33	0	100

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara cemaran senyawa sejenis G natrium fusidat dan cemaran senyawa sejenis H natrium fusidat tidak kurang dari 1,5; waktu retensi asam fusidat lebih kurang 18 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji, Larutan baku A, Larutan baku B, Larutan baku C* dan *Larutan baku D* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor koreksi	Batas
Cemaran A	0,4		Tidak lebih dari 3 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,3%)
Cemaran B	0,5		Tidak lebih dari 4 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,4%)
Cemaran C	0,6	0,7	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran D	0,63	0,7	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran N	0,65		Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran F	0,7	0,3	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran G	0,82		Tidak lebih dari 0,7 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (0,7%)
Cemaran H	0,85		-
Cemaran I	0,96	0,6	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran K	1,18	0,6	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak *Larutan baku C* (0,2%)
Cemaran L	1,23		Tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (0,5%)
Cemaran M	1,4		Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku B* (1,0%)
Cemaran lain	-	-	Tidak lebih dari respons puncak *Larutan baku C* (0,10%)
Total cemaran	-	-	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak *Larutan baku B* (2,0%)

Abaikan respons puncak kurang dari 0,5 kali respons puncak *Larutan baku C* (0,05%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 30 mL air dan tambahkan 40 mL *etanol P*. Titrasi dengan *asam hidroklorida 0,1 N LV*. Tentukan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL asam hidroklorida 0,1 N setara dengan 53,87 mg $C_{31}H_{47}NaO_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan pada suhu antara 2° dan 8°.

SALEP NATRIUM FUSIDAT
Sodium Fusidate Ointment

Salep Natrium Fusidat adalah natrium fusidat dalam basis salep yang sesuai. Mengandung natrium fusidat, $C_{31}H_{47}NaO_6$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Natrium Fusidat BPFI* Simpan pada suhu 5° ± 3°, terlindung dari cahaya. *Asam Fusidat BPFI. Dietanolamin Fusidat BPFI.*

Identifikasi

A. Dispersikan sejumlah salep yang mengandung setara dengan 60 mg natrium fusidat dalam 30 mL *n-heksan P* dan kocok dengan 6 mL air. Diamkan sampai terpisah, buang lapisan air dan tambahkan 5 mL *asam fosfat 0,2 M*. Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 10 mL *kloroform P*, keringkan gabungan ekstrak kloroform dengan *natrium sulfat anhidrat P*, uapkan sampai kering: spektrum serapan inframerah larutan dalam 0,6 mL *kloroform P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti diperoleh pada *Asam Fusidat BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan asam fusidat seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Cemaran organik Jumlah puncak lain tidak lebih besar dari 4 kali puncak natrium fusidat dari *Larutan 2* (4%); Abaikan setiap puncak yang memiliki respons lebih kecil dari respons puncak kurang dari *Larutan 3* (0,02%). Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam fosfat P 1%*-air-*asetonitril P* (10:20:20:50). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah salep setara dengan 50 mg natrium fusidat, tambahkan 25 mL *heksan P*, kocok, ekstraksi dengan 10 mL *etanol 70%* dan diamkan hingga lapisan terpisah. Gunakan lapisan etanol dan jika perlu saring.

Larutan uji 1 Pipet 0,2 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji 2 Pipet 20 µL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4-5 mm x 12,5-15 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji 1* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efesiensi kolom tidak kurang dari 14.000 lempeng teoritis. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji 2* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *"signal-to-noise"* tidak kurang dari 3. *[Catatan Waktu retensi asam fusidat lebih kurang 5,1 menit dan waktu retensi relatif asam 3-ketofusidat terhadap asam fusidat lebih kurang 0,7.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji persediaan*, *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 3,5 kali waktu retensi puncak utama dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam asetat glasial P 1%-asetonitril P* (10:30:60). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan 30 mg zat, tambahkan 10 mL *heksan P* dan 25 mL *Fase gerak,* kocok kuat selama 15 menit dan diamkan sampai lapisan terpisah. Tampung semua lapisan bawah ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring dengan kertas saring serat kaca atau yang sesuai.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah lebih kurang 7 mg *Dietanolamin Fusidat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efesiensi kolom tidak kurang dari 14.000 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase natrium fusidat, $C_{31}H_{47}NaO_6$ dalam salep.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NATRIUM HIDROGEN KARBONAT
Natrium Bikarbonat
Sodium Hydrogen Carbonate
Sodium Bicarbonate

Mononatrium karbonat[144-55-8]
$NaHCO_3$ BM 84,01

Natrium hidrogen karbonat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $NaHCO_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih. Stabil di udara kering, tetapi dalam udara lembab secara perlahan-lahan terurai. Larutan yang dibuat segar dalam air dingin tanpa dikocok, bersifat basa. Kebasaan bertambah bila larutan didiamkan, digoyang kuat atau dipanaskan.

Kelarutan Larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Larutan menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* < 291>.

B. Larutan menunjukkan reaksi *Bikarbonat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,25%; lakukan pengeringan dalam desikator di atas *silika gel P* selama 4 jam, menggunakan lebih kurang 4 g zat yang ditimbang saksama.

Zat tidak larut Larutkan 1 g zat dalam 20 mL air: melarut sempurna dan jernih.

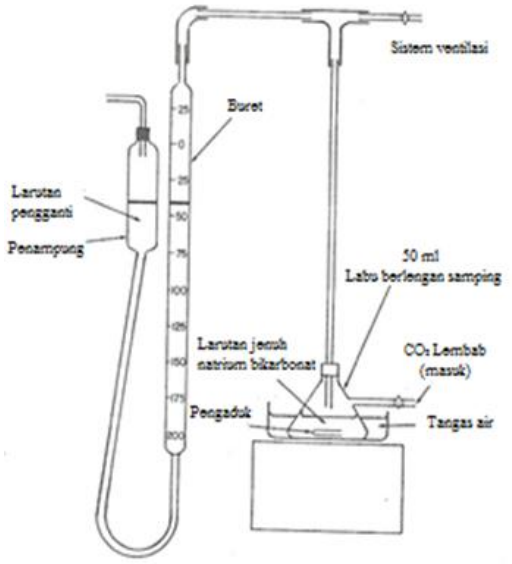
Karbonat (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk digunakan dalam hemodialisis) Tidak lebih dari 0,23%.

Alat Alat (lihat gambar) terdiri dari labu 50 mL berlengan samping yang dihubungkan dengan sumber karbon dioksida lembab yang dialirkan melalui larutan jenuh *natrium bikarbonat P,* di atas labu dilengkapi dengan tabung keluar. Labu dihubungkan dengan sistem ventilasi dan buret berskala dan penampung yang dilengkapi dengan pipa T.

Pereaksi larutan jenuh natrium bikarbonat. Campur lebih kurang 20 g *natrium bikarbonat P* dan 100 mL air, biarkan kristal yang tidak larut mengendap. Gunakan beningan.

Larutan pengganti Larutkan 100 g *natriu*m *klorida P* dalam 350 mL air, tambahkan lebih kurang 1 g *natrium bikarbonat P* dan 1 mL *jingga metil LP*. Setelah natrium bikarbonat larut, tambahkan *asam sulfat 6 N* sampai warna larutan menjadi merah muda.

Gunakan larutan ini untuk mengisi penampungan pada alat.



Alat Penetapan Karbonat

Prosedur Tambahkan 25 mL *Larutan jenuh natrium bikarbonat* ke dalam labu 50 mL, bilas sistem dengan mengalirkan *karbon dioksida P* lembab melalui lengan samping labu. Tutup kran masuk karbon dioksida dan sistem ventilasi, aduk *Larutan jenuh natrium bikarbonat* sampai tidak ada lagi penyerapan karbon dioksida yang dapat dilihat dari pembacaan buret. Pertahankan tekanan udara dalam alat dengan mengatur *Larutan pengganti* sama tinggi pada penampung dan pada buret, berdasarkan pembacaan buret. Buka sistem ventilasi dan alirkan lagi *karbon dioksida P* lembab melalui lengan samping labu. Tutup kran masuk *karbon dioksida P* dan sistem ventilasi, aduk kuat-kuat *Larutan jenuh natrium bikarbonat* sampai tidak ada lagi penyerapan karbon dioksida yang tercatat. Ulangi prosedur penyerapan karbon dioksida mulai dengan "Buka sistem ventilasi" sampai perubahan pembacaan buret tidak lebih dari 0,2 mL. Hentikan pengadukan, alirkan lagi karbon dioksida lembab melalui lengan samping labu, angkat segera tutup labu dan segera masukkan lebih kurang 10 g zat uji yang telah ditimbang saksama ke dalam labu. Tutup kembali labu, lanjutkan pengaliran karbon dioksida lembab selama lebih kurang 30 detik, tutup kran masuk karbon dioksida dan sistem ventilasi. Aduk kuat-kuat larutan dalam labu sampai penyerapan karbon dioksida selesai, catat volume yang diserap dari pembacaan buret. Normalkan kembali tekanan udara dalam alat dengan membuat sama tinggi permukaan *Larutan pengganti* dalam penampung dan dalam buret, hentikan pengadukan. Buka sistem ventilasi dan alirkan *karbon dioksida P* lembab melalui sistem. Tutup kran karbon dioksida dan sistem ventilasi, aduk kuat-kuat larutan dalam labu sampai penyerapan karbon dioksida selesai. Tentukan jumlah volume, *V*, dalam mL, karbon dioksida yang diserap setelah penambahan zat uji ke dalam labu. Hitung persentase karbonat dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{273V(6001P)}{[22400(273+T)(760W)]}\right)$$

V adalah total volume karbon dioksida yang diserap dalam mL; *P* adalah tekanan udara ruangan dalam mmHg; *T* adalah suhu ruang; *W* adalah jumlah zat uji yang digunakan dalam g; *[Catatan Pertahankan suhu tetap selama pengukuran volume karbon dioksida yang diserap]*.

Karbonat normal Larutkan dengan menggoyangkan secara perlahan-lahan 1 g zat dalam 20 mL air pada suhu tidak lebih dari 15°, tambahkan 2,0 mL *asam hidroklorida 0,10 N* dan 2 tetes *fenolftalein LP:* larutan tidak segera berwarna merah muda lemah.

Klorida dan Sulfat <361> *Klorida* tidak lebih dari 0,015%; lakukan penetapan menggunakan 350 mg zat, setara dengan 1,5 mL *asam hidroklorida 0,0010 N*.

Sulfur Tidak lebih dari 0,015%.

Larutan uji Larutkan 2,0 g zat dalam 20 mL air, uapkan dengan pendidihan hingga 5 mL. Tambahkan 1 mL larutan *Brom LP* uapkan sampai kering, dan dinginkan. Larutkan residu dalam 10 mL *asam hidroklorida 3 N*, uapkan sampai kering, dan dinginkan. Larutkan residu dalam 5 mL *asam hidroklorida 3 N*, uapkan sampai kering, dan dinginkan. Larutkan residu dalam 10 mL air, atur pH sampai 2, dengan penambahan *asam hidroklorida 3 N* atau *amonium hidroksida 6 N*. Jika perlu untuk mendapatkan larutan jernih, saring larutan, bilas penyaring dua kali masing-masing dengan 2 mL air. Encerkan dengan air sampai 20 mL.

Larutan baku Pada 0,30 mL *asam sulfat 0,020 N* tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 0,06 N*, encerkan dengan air sampai 20 mL.

Prosedur Tambahkan 1 mL larutan *barium klorida LP* pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*, campur dan diamkan selama 30 menit: kekeruhan *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Aluminium <315> (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk digunakan dalam hemodialisis) Tidak lebih dari 2 bpj.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur plastik 100-mL. Tambahkan dengan hati-hati 4 mL *asam nitrat P*. Sonikasi selama 30 menit dan encerkan dengan air sampai tanda.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,5 g zat dalam 20 mL *asam sulfat 7 N* dan tambahkan 35 mL air.

Prosedur Lakukan penetapan dengan mengabaikan penambahan 20 mL *asam sulfat 7 N*.

Kalsium (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 0,01% kalsium. *[Catatan Larutan baku dan Larutan uji bila perlu dimodifikasi, untuk mendapatkan larutan dengan kadar yang sesuai hingga hubungan antara kadar dan serapan merupakan kurva linier]*.

Larutan kalium klorida Buat larutan 10 mg per mL larutan *kalium klorida P* dalam *asam hidroklorida 0,36 N*.

Larutan baku Masukkan 249,7 mg *kalsium karbonat P* yang sebelumnya dikeringkan pada suhu 300° selama 3 jam dan didinginkan dalam desikator selama 2 jam, ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dalam 6 mL *asam hidroklorida 6 N*, tambahkan 1 g *kalium klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL kedua, encerkan dengan *Larutan kalium klorida* sampai tanda. Larutan ini mengandung 100 µg kalsium per mL. Pipet 2 mL; 3 mL; 4 mL dan 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL yang berbeda, masing-masing berisi 6 mL *asam hidroklorida 6 N*, encerkan dengan *Larutan kalium klorida* sampai tanda. *Larutan baku* ini berturut-turut mengandung 2,0 µg; 3,0 µg; 4,0 µg dan 5,0 µg kalsium per mL.

Larutan uji Masukkan 3,0 g zat ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 6 mL *asam hidroklorida 6* N dan 1 g *kalium klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Blangko Gunakan *Larutan kalium klorida*

Prosedur Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri Serapan Atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Spektrofotometer serapan atom dilengkapi dengan lampu katoda "*hollow*" kalsium, nyala *nitrooksida-asetilena*, Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi 422,7 nm menggunakan *Larutan kalium klorida* sebagai blangko. Gambar titik hubungan serapan *Larutan baku* terhadap kadar kalsium dalam µg per mL, tarik garis lurus melalui keempat titik di atas. Dari kurva yang diperoleh, tentukan jumlah kalsium dalam µg per mL *Larutan uji*. Hitung persentase kalsium dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{C_U}\right) \times 100$$

C adalah kadar kalsium dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*;* C_U adalah kadar natrium bikarbonat dalam dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Magnesium (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 0,004%. *[Catatan Larutan baku dan Larutan uji bila perlu dimodifikasi, untuk mendapatkan larutan dengan kadar yang sesuai hingga hubungan antara kadar dan serapan merupakan kurva linier]*.

Larutan kalium klorida, Larutan uji, dan Blangko lakukan seperti tertera pada uji *Kalsium.*

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 1 g magnesium, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL yang mengandung 20 mL air, dengan hati-hati tambahkan 20 mL *asam hidroklorida P*, jika perlu hangatkan sampai reaksi sempurna. Pindahkan larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL yang mengandung 10 g *kalium klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL yang mengandung 1 g *kalium klorida P*, dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL kedua, encerkan dengan *Larutan kalium klorida* sampai tanda. Larutan ini mengandung 10 µg per mL magnesium. Pipet larutan ini sejumlah 2 mL; 3 mL; 4 mL dan 5 mL dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL yang berbeda, yang masing-masing mengandung 6 mL *asam hidroklorida 6 N*, encerkan dengan *Larutan kalium klorida* sampai tanda. *Larutan baku* ini masing-masing mengandung 0,2; 0,3; 0,4; dan 0,5 µg per mL magnesium.

Prosedur Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri Serapan Atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Spektrofotometer serapan atom dilengkapi dengan lampu katoda "*hollow*" magnesium, nyala *asetilena - udara* pada garis emisi magnesium 285,2 nm. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* menggunakan *Larutan kalium klorida* sebagai blangko. Gambar titik hubungan serapan *Larutan baku* terhadap kadar magnesium dalam µg per mL, tarik garis lurus melalui keempat titik di atas. Dari kurva yang diperoleh, tentukan jumlah magnesium dalam µg per mL *Larutan uji*. Hitung persentase magnesium dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{C_U}\right) \times 100$$

C adalah kadar magnesium dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*;* C_U adalah kadar natrium bikarbonat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Tembaga (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 1 bpj. *[Catatan Larutan baku dan Larutan uji bila perlu dimodifikasi, untuk mendapatkan larutan dengan kadar yang sesuai hingga hubungan antara kadar dan serapan merupakan kurva linier.]*

Pengencer Lakukan pengenceran 40 mL *asam nitrat P* dengan air sampai 1000 mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 1 g tembaga, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL,

larutkan dalam 20 mL *asam nitrat P*, encerkan con *asam nitrat 0,2 N* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL kedua, encerkan dengan *asam nitrat 0,2 N* sampai tanda. Larutan ini mengandung 10,0 µg tembaga per mL. Simpan dalam botol polietilena.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 5,0 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur plastik 100-mL, tambahkan dengan hati-hati 4 mL *asam nitrat P*. Sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji "spike" Pipet 10 mL *Larutan uji*, tambahkan 20 µL *Larutan baku*. Larutan ini mengandung 0,02 µg per mL tembaga yang ditambahkan.

Blangko Gunakan *Pengencer*.

Prosedur Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri Serapan Atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Spektrofotometer serapan atom dilengkapi dengan lampu katoda "hollow" tembaga, secara pemanasan elektrik pada garis emisi tembaga pada 324,7 nm.Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan uji "spike"* dan *Blangko*. Gambar titik hubungan serapan *Larutan baku* terhadap kadar tembaga dalam µg per mL, tarik garis lurus melalui keempat titik di atas. Dari kurva yang diperoleh, tentukan jumlah tembaga dalam µg per mL *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam bpj tembaga dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{C_U}\right) \times 10^6$$

C adalah kadar tembaga dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; C_U adalah kadar natrium bikarbonat dalam dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Besi <331> (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 5 bpj. Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri UV-Vis* pada panjang gelombang 480 nm seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 2,0 g zat, masukkan ke dalam gelas piala, netralkan dengan *asam hidroklorida P*, catat volume asam yang digunakan. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, bilas dengan air.

Larutan baku Pipet 1 mL *Larutan baku besi* ke dalam labu tentukur 25-mL dan tambahkan sejumlah volume sama *asam hidroklorida P* yang digunakan pada pembuatan *Larutan uji.*

Blangko Gunakan sejumlah volume sama *asam hidroklorida P* seperti yang digunakan pada pembuatan *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL.

Prosedur Ke dalam *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* tambahkan 50 mg hablur *amonium peroksidisulfat P* dan 2 mL larutan *amonium tiosianat LP*, encerkan dengan air sampai tanda. Segera ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 480 nm menggunakan spektrofotometer yang sesuai: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari pada serapan *Larutan baku.*

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 4,0 g zat, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 5 mL air dan 19 mL *asam hidroklorida 3 N*, panaskan sampai mendidih, pertahankan suhu selama 1 menit. Tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP*, kemudian *amonium hidroksida 6 N* secukupnya tetes demi tetes sampai larutan berwarna merah muda lemah. Dinginkan, pindahkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Amonia Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Tidak lebih dari 20 bpj. *[Catatan Gunakan air dengan resistivitas tidak kurang dari 18 megaohm-cm untuk penyiapan seluruh larutan].*

Larutan A Larutan *asam metansulfonat 100 mM* dalam air.

Larutan B Gunakan air.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi. [Catatan Lakukan kembali kesetimbangan sistem ke kondisi awal. Sebagai alternatif, fase gerak dapat dibuat secara elektrolik menggunakan pelarut generator otomatis].*

Larutan baku Buat larutan ion amonium dengan kadar 0,02 µg per mL dari larutan baku ion amonium cara ion kromatografi *(dalam perdagangan tersedia NIST yang tertelusur ke Larutan baku ion amonium).*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan A Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga diperoleh kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan B Timbang saksama sejumlah amonium klorida, larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar lebih kurang 3 µg per mL setara dengan 1 µg per mL ion amonium.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan A* dan *Larutan kesesuaian sistem persediaan B*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar natrium bikarbonat dan ion amonium berturut-turut lebih kurang 1 mg per mL dan 0,02 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor *conductivity with suppression*. Menggunakan kolom pelindung 3 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L84* dengan ukuran partikel

5µm dan kolom analitik 3 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L84* dengan ukuran partikel 5µm. Pertahankan suhu kolom pada 40º dan detektor pada 30º. Laju alir lebih kurang 0,43 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	7	93
26	7	93
26,1	70	30
34	70	30

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara natrium dan ion amonium tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan ion amonium tidak lebih dari 1,5; perbandingan "*signal to noise"* ion amonium tidak kurang dari 75; waktu retensi relatif natrium dan ion amonium berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,3.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama: respons ion amonium dalam *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons ion amonium dalam *Larutan baku*.

Cemaran organik (Bila pada penandaan dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis) Tidak lebih dari 0,01%.

Larutan perak sulfat Timbang sejumlah *perak sulfat P*, larutkan dan encerkan dengan *asam sulfat P* hingga kadar lebih kurang 11 g per liter.

Larutan indikator Timbang sejumlah 1,10-*fenantrolina P* dan *besi(II) sulfat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut 14,85 dan 6,95 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 850,3 mg *kalium biftalat P* yang sebelumnya digerus perlahan-lahan dan dikeringkan pada suhu 120° selama 2 jam, masukkan dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 6 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan ini mengandung setara dengan 0,06 mg senyawa organik per mL. Pipet 40 mL larutan ini ke dalam labu refluks 500 mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 g zat, masukkan ke dalam labu refluks 500 mL, tambahkan 20 mL air, goyangkan. Tambahkan hati-hati 20 mL *asam sulfat P*, goyangkan. *[Perhatian Lakukan di dalam lemari asam.]*

Blangko Tambahkan 40 mL air, masukkan ke dalam labu refluks 500 mL.

Prosedur Lakukan terhadap masing-masing *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* sebagai berikut: Pada masing-masing labu, tambahkan 1 g *raksa(II) sulfat P* dan lebih kurang 5 butir batu didih kaca. Dinginkan labu dalam tangas es, tambahkan 5 mL *Larutan perak sulfat*. Sambil digoyang perlahan-lahan dalam tangas es, tambahkan 25,0 mL *kalium dikromat 0,025 N LV* dan 70 mL *Larutan perak sulfat* sedikit demi sedikit. Pasang kondensor dengan aliran air dingin, kemudian refluks selama 2 jam. Biarkan dingin selama 10 menit, bilas kondensor dengan 50 mL air, kumpulkan air bilasan dalam labu. Tambahkan air secukupnya ke dalam labu sampai volume lebih kurang 350 mL. Tambahkan 3 tetes *Larutan indikator*, titrasi pada suhu ruang dengan *besi(II) amonium sulfat 0,07 N LV* sampai warna larutan berubah dari biru kehijauan menjadi coklat kemerahan. Hitung jumlah kesetaraan cemaran organik dalam mg, dalam larutan baku dengan rumus:

$$(V_B - V_S) \times 8N$$

V_B danV_S berturut-turut adalah volume dalam mL *besi(II) amonium sulfat 0,07 N LV* yang diperlukan pada titrasi *Blangko* dan *Larutan baku; N* adalah normalitas *besi(II) amonium sulfat LV*; Dalam sistem yang baik diperoleh harga antara 2,328 dan 2,424 mg. Hitung jumlah kesetaraan senyawa organik dalam mg dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$(V_B - V_U) \times 8N$$

V_B dan V_U berturut-turut adalah volume dalam mL *besi(II) amonium sulfat 0,07 N LV* yang diperlukan pada titrasi *Blangko* dan *Larutan uji; N* adalah normalitas *besi(II) amonium sulfat LV*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 3 g zat, campur dengan 100 mL air, tambahkan *merah metil LP*, titrasi dengan *asam hidroklorida 1 N LV*. Tambahkan asam perlahan-lahan sambil terus diaduk sampai larutan berwarna merah muda lemah. Panaskan larutan hingga mendidih, dinginkan dan lanjutkan titrasi sampai warna larutan merah muda lemah tidak hilang setelah dididihkan.

Tiap mL asam hidroklorida 1 N
setara dengan 84,01 mg $NaHCO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Bila dimaksudkan untuk penggunaan hemodialisis, pada penandaan harus dicantumkan**.**

INJEKSI NATRIUM HIDROGEN KARBONAT
Injeksi Natrium Bikarbonat
Sodium Hydrogen Carbonate Injection
Sodium Bicarbonate Injection

Injeksi Natrium Bikarbonat adalah larutan steril natrium bikarbonat dalam *Air untuk Injeksi*. pH larutan

dapat disesuaikan dengan menambahkan *karbon dioksida P*. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $NaHCO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Catatan Injeksi ini tidak boleh digunakan bila terdapat endapan]*.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* dan reaksi *Bikarbonat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,0 unit Endotoksin FI per mEq.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 3 g natrium bikarbonat, tambahkan *merah metil LP*, titrasi dengan *asam hidroklorida 1 N LV*. Tambahkan asam perlahan-lahan sambil tetap diaduk hingga larutan berwarna merah muda lemah. Panaskan larutan hingga mendidih, dinginkan dan lanjutkan titrasi hingga warna larutan merah muda tidak hilang setelah dididihkan.

Tiap mL asam hidroklorida 1 N
setara dengan 84,01 mg $NaHCO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal dari kaca Tipe I atau wadah plastik. Simpan dalam suhu ruang terkendali.

Penandaan pada etiket dinyatakan kadar total dalam mOsmol per liter, bila volume lebih kecil dari 100 mL atau pada etiket dinyatakan tidak untuk disuntikkan langsung tetapi harus diencerkan sebelum digunakan, pada etiket dapat dinyatakan kadar total osmolar dalam mOsmol per mL.

TABLET NATRIUM HIDROGEN KARBONAT
Tablet Natrium Bikarbonat
Sodium Hydrogen Carbonate Tablets
Sodium Bicarbonate Tablets

Tablet Natrium Bikarbonat mengandung natrium bikarbonat, $NaHCO_3$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi Larutan dari sejumlah tablet menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* dan reaksi *Bikarbonat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 30 menit, lakukan penetapan menggunakan *cairan asam lambung buatan LP* sebagai pengganti air.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk yang setara dengan lebih kurang 2 g natrium bikarbonat, larutkan dalam 100 mL air, tambahkan *merah metil LP*, titrasi dengan *asam hidroklorida 1 N LV*. Tambahkan asam perlahan-lahan sambil tetap diaduk hingga larutan berwarna merah muda lemah. Panaskan larutan hingga mendidih, dinginkan dan lanjutkan titrasi hingga warna larutan merah muda tidak hilang setelah dididihkan.

Tiap mL asam hidroklorida 1 N
setara dengan 84,01 mg $NaHCO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NATRIUM HIDROKSIDA
Sodium Hydroxide

Natrium Hidroksida [1310-73-2]
NaOH BM 40,00

Natrium hidroksida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 100,5% alkali total, dihitung sebagai NaOH, mengandung Na_2CO_3 tidak lebih dari 3,0%.
[Perhatian Hati-hati dalam penanganan natrium hidroksida karena merusak jaringan dengan cepat.]

Pemerian Putih atau praktis putih, massa melebur, berbentuk pelet kecil, serpihan atau batang atau bentuk lain. Keras, rapuh dan menunjukkan pecahan hablur. Jika terpapar di udara, akan cepat menyerap karbon dioksida dan lembab.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan B seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 25).

Bahan tidak larut dan senyawa organik Larutan (1 dalam 20) larut sempurna, jernih dan tidak berwarna sampai agak berwarna.

Kalium Asamkan 5 mL larutan (1 dalam 20) dengan asam asetat 6 N, tambahkan 5 tetes *natrium kobaltinitrit LP*: tidak terbentuk endapan.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 670 mg dalam campuran 5 mL air dan 7 mL *asam hidroklorida 3 N*. Panaskan sampai mendidih, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g, larutkan dalam lebih kurang 40 mL *air bebaskarbon dioksida P*. Dinginkan larutan sampai suhu ruang, tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *asam sulfat 1 N LV*. Pada saat terjadi warna merah muda catat volume asam yang dibutuhkan, tambahkan *jingga metil LP* dan lanjutkan titrasi hingga terjadi warna merah muda yang tetap.

Tiap mL asam sulfat 1 N
setara dengan 40,00 mg alkali jumlah,dihitung sebagai NaOH

Tiap mL asam dalam titrasi dengan metil jingga setara dengan 106,0 mg Na_2CO_3

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NATRIUM KLORIDA
Sodium Chloride

Natrium klorida [7647-14-5]
NaCl BM 58,44

Natrium Klorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari100,5% NaCl,dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur bentuk kubus, tidak berwarna atau serbuk hablur putih; rasa asin.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam gliserin; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Memenuhi persyaratan. Larutan menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B*, seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Larutkan lebih kurang 3 mg natrium klorida dalam 2 mL air. Asamkan larutan ini dengan *asam nitrat encer* P dan tambahkan 0,4 mL *perak nitrat LP*, kocok dan biarkan sampai mengental, akan terbentuk endapan putih. Sentrifus, bilas endapan tiga kali dengan 1 mL air dan buang air bilasan. Lakukan penetapan ini dengan cepat dalam cahaya redup, abaikan jika beningan tidak terlalu jernih. Suspensikan endapan dalam 2 mL air dan tambahkan 1,5 mL *amonium hidroksida 10 N*. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan Larutkan 20,0 g zat dalam *air bebas karbon dioksida P*, encerkan dengan pelarut yang sama sampai 100,0 mL. Larutan jernih atau tidak berwarna.

Keasaman atau kebasaan Pada 20 mL larutan yang disiapkan untuk uji *Kejernihan Larutan*, tambahkan 0,1 mL *bromtimol biru LP*; membutuhkan tidak lebih dari 0,5 mL *asam hidroklorida 0,01 N* atau *natrium hidroksida 0,01 N* untuk mengubah warna larutan.

Barium Setiap opalesen dalam *Larutan uji* tidak lebih intensif dibandingkan dengan *Larutan pembanding.*

Larutan uji Pada 5 mL larutan yang disiapkan untuk uji *Kejernihan larutan*, tambahkan 2 mL *asam sulfat 2 N* dan 5 mL air.

Larutan pembanding Pada 5 mL larutan lain yang disiapkan untuk uji *Kejernihan larutan*, tambahkan 7 mL air. Diamkan selama 2 jam.

Aluminium (Jika tercantum pada etiket untuk pembuatan sediaan injeksi, larutan dialisis peritonial, larutan hemodialisis atau larutan hemofiltrasi). Tidak lebih dari 0,2 bpj.

Dapar Timbang 50 g *amonium asetat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dalam 150 mL air, atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku aluminium Masukkan 352 mg aluminium kalium sulfat dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan beberapa mL air,aduk untuk melarutkan, tambahkan 20 mL *asam sulfat encer LP*, encerkan dengan air sampai tanda, dan campur. Segera sebelum digunakan pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 2 ml *Larutan baku aluminium*, 10 ml *Dapar* dan 98 ml air, masukkan ke dalam corong pisah yang sesuai. Ekstraksi campuran ini seperti pada *Larutan uji*, encerkan kumpulan ekstrak yang diperoleh dengan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan uji Larutkan 20,0 g zat dalam 100 mL air, tambahkan 10 mL *Dapar*. Ekstraksi larutan ini tiga

kali masing-masing dengan 20, 20 dan 10 mL larutan *8-hidroksikinolin P* 0,5% dalam *kloroform P* secara berurutan, kumpulkan ekstrak kloroform ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan kumpulan ekstrak yang diperoleh dengan *kloroform P* sampai tanda.

Blangko Siapkan campuran 10 mL *Dapar* dan 100 mL air. Ekstraksi campuran ini seperti pada *Larutan uji*, encerkan kumpulan ekstrak yang diperoleh dengan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Tetapkan intensitas fluoresensi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada fluorometer dengan panjang gelombang eksitasi 392 nm dan panjang gelombang emisi 518 nm menggunakan *Blangko* yang memberikan angka nol pada alat. Fluoresensi *Larutan uji* tidak melebihi *Larutan baku*.

Arsen <371> *Metode I* Tidak lebih dari 1 bpj.

Besi Tidak lebih dari 2 bpj;

Larutan uji Gunakan 10 mL larutan dari uji *Kejernihan Larutan*.

Larutan baku Segera sebelum digunakan encerkan 1 bagian *Larutan baku besi* seperti tertera pada *Besi* <331> dengan air menjadi 10 bagian. Larutan setara dengan 1 µg per mL besi. Campur 4 mL larutan dan 6 mL air.

Prosedur Pada masing-masing *Larutan uji* dan *Larutan baku* tambahkan 2 mL larutan *asam sitrat P* 200 mg per mL dan 0,1 mL *asam tioglikolat P*, campur. Basakan dengan *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan air hingga 20 mL. Setelah 5 menit, warna merah muda *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Besi (II) sianida Larutkan 2,0 g zat dalam 6 mL air.Tambahkan 0,5 mL campuran 5 mL larutan *Besi (III) amonium sulfat P* (10 mg per mL dalam 2,5 g per liter *asam sulfat 0,1 N*) dan 95 mL larutan *besi(II) sulfat P* (1 dalam 100), tidak terjadi warna biru dalam 10 menit.

Fosfat Tidak lebih dari 25 bpj.

Larutan baku persediaan fosfat Timbang saksama sejumlah *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,716 mg per mL.

Larutan baku fosfat Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan fosfat*, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 7,16 µg per mL. Siapkan larutan segar.

Larutan baku Pipet 2 mL *Larutan baku fosfat* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 2 mL larutan yang disiapkan untuk uji *Kejernihan larutan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan asam sulfomolibdat Larutkan dengan pemanasan 2,5 g *amonium molibdat P* dalam 20 mL air. Encerkan 28 mL *asam sulfat P* dengan 50 mL air, dinginkan. Campur kedua larutan dan encerkan dengan air sampai 100 mL.

Prosedur Pada *Larutan baku* dan *Larutan uji*, tambahkan 4 mL *Larutan asam sulfomolibdat LP*, 0,1 mL campuran 1 mL *Timah (II) klorida pekat asam LP* dan 10 mL *asam hidroklorida 2 N*. Setelah 10 menit, bandingkan warna dari setiap 20 mL larutan; warna pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari warna *Larutan baku.*

Iodida Lembabkan 5 g zat dengan menambahkan tetes demi tetes campuran 0,15 mL larutan *natrium nitrit P* 100 mg per mL, 2 mL *asam sulfat 1 N*, 25 mL *kanji-bebas iodida LP* dan 25 mL air. Setelah 5 menit, periksa zat pada cahaya alami. Tidak terjadi warna biru.

Bromida Tidak lebih dari 100 bpj *[Catatan Siapkan Larutan baku dan Larutan uji secara berturut-turut]*.

Larutan baku Pipet 5 mL Larutan *kalium bromida P* 3 µg per mL, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 2,0 mL *merah fenol LP* pH 4,7 dan 1,0 mL *kloramin T P* 0,1 mg per mL, campur segera. Setelah 2 menit tambahkan 0,15 mL *natrium tiosulfat 0,1 N* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 0,5mL larutan yang disiapkan untuk uji *Kejernihan Larutan* ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 4,0 mL air, 2,0 mL *merah fenol LP* pH 4,7 dan 1,0 mL *kloramin T P* 0,1 mg per mL, campur segera. Setelah 2 menit tambahkan 0,15 mL *natrium tiosulfat 0,1 N* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometer cahaya tampak* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191>. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum 590 nm, menggunakan blangko air. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Kalium (Jika tercantum pada etiket untuk pembuatan sediaan injeksi, larutan dialisis peritonial, larutan hemodialisis atau larutan hemofiltrasi). Tidak lebih dari 500 bpj. *[Catatan Jika perlu, Larutan baku dan Larutan uji dapat dimodifikasi untuk memperoleh larutan dengan kadar yang terletak pada garis linier atau pada area kerja instrumen]*.

Larutan baku Timbang 1,144 g *kalium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung kalium setara dengan 600 µg per mL. Encerkan larutan hingga diperoleh tidak kurang dari 3 kadar *Larutan baku*, sehingga kadar *Larutan uji* berada pada rentang kadar *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang 1,0 g zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri Serapan Atom* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191>.

Ukur tidak kurang tiga kali, intensitas emisi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan nyala asetilen-udara, pada panjang gelombang 766,5 nm. Siapkan kurva kalibrasi dari nilai rata-rata yang diperoleh dari pembacaan *Larutan baku* dan tetapkan kadar kalium dalam *Larutan uji*.

Magnesium dan logam alkali tanah Tidak lebih dari 100 bpj, dihitung sebagai kalsium.

Dapar amonia-amonium klorida pH 10,0 Timbang 5,4 g *amonium klorida P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 20 mL air, tambahkan 20 mL *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pada 200 mL air, tambahkan 0,1 g *hidroksilamin hidroklorida P*, 10 mL *Dapar amonia-amonium klorida pH 10,0*, 1 mL *zink sulfat 0,1 M* dan 0,15 g *eriokrom hitam P*. Panaskan sampai lebih kurang 40°. Titrasi larutan ini dengan *dinatrium edetat 0,01 M LV* sampai warna ungu berubah menjadi warna biru tua yang jelas. Tambahkan 10,0 g *natrium klorida P* dalam 100 mL air pada larutan ini. Jika warna berubah menjadi ungu, titrasi larutan dengan *dinatrium edetat 0,01 M LV* sampai titik akhir berwarna biru tua. Volume *dinatrium edetat 0,01 M LV* yang digunakan pada titrasi kedua tidak lebih dari 2,5 mL.

Nitrit

Larutan uji Pada 10 mL larutan yang disiapkan untuk uji *Kejernihan larutan*, tambahkan 10 mL air.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri UV* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191>. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 354 nm; serapan tidak lebih dari 0,01.

Sulfat *[Catatan Semua larutan yang digunakan dalam penetapan ini harus disiapkan menggunakan air destilasi.]* Tidak lebih dari 200 bpj.

Larutan baku sulfat Masukkan 181 mg *kalium sulfat P* ke dalam labu tentukur-100 mL, tambahkan beberapa mL air, aduk untuk melarutkan, encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum digunakan pipet 10 mL larutan, ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Larutan ini mengandung 10 µg sulfat per mL.

Larutan natrium klorida Timbang sejumlah *natrium klorida P*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL.

Larutan barium klorida Timbang sejumlah *barium klorida P*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 250 mg per mL.

Larutan baku Pada 1,5 mL *Larutan baku sulfat*,tambahkan 1 mL *Larutan barium klorida*, kocok, diamkan selama 1 menit. Pada 2,5 mL suspensi yang dihasilkan, tambahkan 15 mL *Larutan baku sulfat* dan 0,5 mL *asam asetat 5 N*, campur.

Larutan uji Pada 1,5 mL *Larutan baku sulfat*,tambahkan 1 mL *Larutan barium klorida*, kocok, diamkan selama 1 menit. Pada 2,5 mL suspensi yang dihasilkan, tambahkan 15 mL *Larutan natrium klorida* dan 0,5 mL *asam asetat 5 N*, campur. Setelah 5 menit kekeruhan pada *Larutan uji* tidak lebih keruh dari yang dihasilkan oleh *Larutan baku*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 5 bpj.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan 1 g zat.

Endotoksin bakteri <201> Memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada sediaan yang menggunakan natrium klorida. Jika pada etiket tertera natrium klorida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, tingkat endotoksin bakteri memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> dalam rentang dosis yang sesuai seperti tertera pada monografi sediaan yang menggunakan natrium klorida.

Sterilitas Jika pada etiket tertera natrium klorida steril, memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71> dalam rentang dosis yang sesuai seperti tertera pada monografi sediaan yang menggunakan natrium klorida.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dalam 50 mL air. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* seperti tertera pada *Titrimetri* <711>. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,844 mg NaCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Cantumkan pada etiket jika natrium klorida dimaksudkan untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, larutan dialisis peritonial, larutan hemodialisis atau larutan hemofiltrasi. Cantumkan pada etiket, bahwa natrium klorida harus mengalami proses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi untuk memastikan tingkat yang dapat diterima dari endotoksin bakteri. Untuk natrium klorida steril harus dinyatakan pada etiket.

INJEKSI NATRIUM KLORIDA
Sodium Chloride Injection

Injeksi Natrium Klorida adalah larutan steril natrium klorida dalam *air untuk injeksi*. Tidak mengandung zat antimikroba. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% NaCl dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B,* dan *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,5 unit *Endotoksin FI* per mL jika pada etiket dinyatakan jumlah natrium klorida dalam sediaan injeksi antara 0,5% dan 0,9%; dan tidak lebih dari 3,6 unit *Endotoksin FI* per mL jika pada etiket dinyatakan jumlah natrium klorida dalam sediaan injeksi antara 3,0% dan 24,3%.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

Besi <331> Tidak lebih dari 2 bpj, lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* sebagai berikut: encerkan 5,0 mL injeksi dengan air hingga 45 mL dan tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj, dihitung terhadap jumlah natrium klorida, lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan sejumlah volume injeksi yang setara dengan 1,0 g natrium klorida ke dalam wadah yang sesuai, jika perlu uapkan hingga volume lebih kurang 20 mL, tambahkan 2 mL *asam asetat 1 N*, kemudian encerkan dengan air hingga 25 mL. Lakukan seperti yang tertera pada penetapan *Uji Batas logam berat* <371> dalam hal ini gunakan 1 mL *Larutan baku timbal* (10 µg Pb) dalam *Larutan baku* dan dalam *Larutan monitor*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 90 mg natrium klorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer. Jika perlu tambahkan air kurang lebih 10 mL, tambahkan 10 mL *asam asetat glasial P*, 75 mL *metanol P*, dan 3 tetes *Eosin LV*, campur. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna merah muda.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N LV
setara dengan 5,844 mg NaCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal kaca atau plastik, sebaiknya dari kaca Tipe I atau II.

Penandaan Pada etiket tertera kadar osmolar total dalam mOsmol per l. Jika jumlahnya tidak lebih dari 100 mL atau jika pada etiket tertera tidak untuk injeksi langsung, tetapi harus diencerkan sebelum digunakan, etiket dapat mencantumkan kadar total osmolar dalam mOsmol per mL.

INJEKSI RINGER
Injeksi Natrium Klorida Majemuk
Ringer Injection

Injeksi Ringer adalah larutan steril natrium klorida, kalium klorida, dan kalsium klorida dalam *Air untuk Injeksi*, tiap 100 mL mengandung tidak kurang dari 323,0 mg dan tidak lebih dari 354,0 mg natrium (Na, setara dengan tidak kurang dari 820,0 mg dan tidak lebih dari 900,0 mg NaCl), tidak kurang dari 14,9 mg dan tidak lebih dari 16,5 mg kalium (K, setara dengan tidak kurang dari 28,5 mg dan tidak lebih dari 31,5 mg KCl), tidak kurang dari 8,20 mg dan tidak lebih dari 9,80 mg kalsium (Ca, setara dengan tidak kurang dari 30,0 mg dan tidak lebih dari 36,0 mg $CaCl_2.2H_2O$) dan tidak kurang dari 523,0 mg dan tidak lebih dari 580,0 mg klorida (Cl, sebagai NaCl, KCl dan $CaCl_2.2H_2O$). Injeksi Ringer tidak boleh mengandung bahan antimikroba. *[Catatan Injeksi Ringer mengandung ion kalsium, klorida, kalium dan natrium berturut-turut setara dengan lebih kurang 4,5; 156; 4 dan 147,5 miliekuivalen per liter. Larutkan 8,6 g natrium klorida; 300 mg kalium klorida dan 330 mg kalsium klorida dalam Air untuk Injeksi hingga 1000 mL, saring hingga jernih, masukkan dalam wadah yang sesuai dan sterilkan]*.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Untuk *Natrium*, dan *Kalium* dengan reaksi nyala; untuk *Kalsium* dengan reaksi amonium oksalat; untuk *Klorida* dengan reaksi *Klorida* cara *A,* atau *B*, atau *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mL.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 0,3 bpj; lakukan penetapan dengan menguapkan 67 mL hingga lebih kurang 20 mL, tambahkan 2 mL *asam asetat 1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar kalsium *[Catatan Kadar larutan baku dan larutan uji dapat dimodifikasi untuk memperoleh kurva spektrofotometer serapan atom.]*

Larutan lantanum klorida Masukkan 17,69 g lantanum klorida ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 100 mL air, dan tambahkan hati-hati 50 mL *asam hidroklorida P*, campur dan biarkan dingin, encerkan dengan air sampai tanda.

Blangko Pipet 5 mL *Larutan lantanum klorida* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan persediaan kalsium Masukkan 499,5 mg kalsium karbonat baku primer ke dalam labu tentukur 200-mL, dan tambahkan 10 mL air. Tambahkan hati-hati 5 mL *asam hidroklorida encer LP,* goyang sampai kalsium karbonat larut, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung kalsium, Ca, 1000 μg per mL.

Larutan baku Ke dalam 3 labu tentukur 100-mL masing-masing berisi 5,0 mL *Larutan lantanum klorida,* tambahkan 1,0 mL; 1,5 mL; 2,0 mL *Larutan persediaan kalsium.* Encerkan tiap labu dengan *asam hidroklorida encer LP* sampai tanda. Masing-masing larutan mengandung kalsium, Ca, 10,0 μg; 15,0 μg; dan 20,0 μg per mL.

Larutan uji Pipet 20 mL injeksi Ringer setara dengan lebih kurang 1,8 mg kalsium. Ca, ke dalam labu tentukur 100-mL berisi 5,0 mL *Larutan lantanum klorida,* encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi kalsium pada 422,7 nm, dengan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu tabung katode kalsium dan nyala asetilen udara, terhadap blangko. Gambarkan kurva dari serapan larutan baku terhadap kadar kalsium dalam μg per mL, dengan menghubungkan 3 titik. Hitung kadar kalsium dalam mg per 100 mL injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$0{,}5 \times C$$

C adalah kadar kalsium dalam μg per mL *Larutan uji.*

Penetapan kadar kalium

Larutan baku persediaan Timbang 190,7 mg *kalium klorida P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dalam 50 mL air, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan mengandung 100 μg kalium.

Larutan baku Larutkan 1,093 g *natrium klorida P* ke dalam 100,0 mL air, masukkan masing-masing 10,0 mL larutan ini ke dalam 5 labu tentukur 100-mL berisi 10,0 mL larutan bahan pembasah nonionik (1 dalam 500) yang sesuai. Pada salah satu labu, tambahkan dengan air sampai tanda, dan gunakan sebagai blangko. Ke dalam labu masukkan berturut-turut 5,0 mL; 10,0 mL; 15,0 mL dan 20,0 mL *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10,0 mL injeksi Ringer ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10,0 mL larutan bahan pembasah nonionik yang sesuai (1 dalam 500), encerkan dengan air sampai tanda.

Kurva baku Atur fotometer nyala hingga transmitans maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 766 nm dan transmitans nol menggunakan blangko, kemudian transmitans 100% menggunakan *Larutan baku* yang paling pekat. Ukur transmitans semua *Larutan baku* dan buat kurva transmitans terhadap kadar kalium.

Prosedur Atur alat seperti tertera pada Kurva baku, ukur transmitans *Larutan uji* dan hitung kadar kalium dalam mg per 100 mL injeksi.

Penetapan kadar natrium

Larutan baku persediaan Timbang 254,2 mg *natrium klorida P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dalam 50 mL air, masukkan dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan mengandung 100 μg natrium.

Larutan baku Masukkan masing-masing 10,0 mL larutan bahan pembasah nonionik (1 dalam 500) yang sesuai ke dalam 5 labu tentukur 100-mL. Pada salah satu labu, tambahkan air sampai tanda dan gunakan sebagai blangko. Ke dalam 4 labu lain berturut-turut masukkan 5,0 mL; 10,0 mL; 15,0 mL dan 20,0 mL *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5,0 mL injeksi Ringer ke dalam labu tentukur 1000-mL berisi 100,0 mL larutan bahan pembasah nonionik (1 dalam 500) yang sesuai, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kurva baku* dan *Prosedur* dalam *Penetapan kadar kalium,* atur fotometer nyala hingga transmitans maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 589 nm. Hitung kadar natrium dalam mg per 100 mL injeksi.

Penetapan kadar klorida Pipet 10 mL injeksi Ringer ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 10 mL *asam asetat glasial P,* 75 mL *metanol P* dan 3 tetes *eosin Y LP,* kemudian lakukan titrasi dengan menggunakan *perak nitrat 0,1 N LV* sambil dikocok hingga titik akhir warna merah muda.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg Cl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca atau plastik dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar total osmolar dalam mOsmol per liter. Jika volume sediaan kurang dari 100 mL, etiket dapat mencantumkan kadar osmolar total dalam mOsmol per mL.

INJEKSI RINGER LAKTAT
Lactated Ringers's Injection

Injeksi Ringer Laktat adalah larutan steril dari Kalsium klorida, Kalium klorida, Natrium klorida, dan Natrium laktat dalam *Air untuk Injeksi*; tiap 100 mL mengandung tidak kurang dari 285,0 mg dan tidak lebih dari 315,0 mg natrium (NaCl dan $C_3H_5NaO_3$), tidak kurang dari 14,2 mg dan tidak lebih dari 17,3 mg kalium (K, setara dengan tidak kurang dari 27,0 mg dan tidak lebih dari 33,0 mg KCl), tidak kurang dari 4,90 mg dan tidak lebih dari 6,00 mg kalsium (Ca, setara dengan tidak kurang dari 18,0 mg dan tidak lebih dari 22,0 mg $CaCl_2.2H_2O$), tidak kurang dari 368,0 mg dan tidak lebih dari 428,0 mg klorida (Cl, sebagai NaCl, KCl dan $CaCl_2.2H_2O$), dan tidak kurang dari 231,0 mg dan tidak lebih dari 261,0 mg laktat ($C_3H_5O_3$, setara dengan tidak kurang dari 290,0 mg dan tidak lebih dari 330,0 mg $C_3H_5NaO_3$). Injeksi Ringer Laktat tidak boleh mengandung bahan antimikroba. *[Catatan Injeksi Ringer Laktat mengandung kalsium, kalium dan natrium berturut-turut lebih kurang 2,7; 4 dan 130 meq per liter]*.

Baku pembanding *Natrium Laktat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi Klorida cara *A*, *B* dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.- dan reaksi *Amonium Oksalat* yang tertera pada *Kalsium*

B. Kalium: Sampel menunjukkan nyala ungu sampai tidak bercahaya. Karena adanya sejumlah kecil natrium yang menutupi warna, warna kuning dari natrium dihilangkan dengan melihat melalui *filter* biru (filter blue) yang dapat menghalangi emisi pada panjang gelombang 589 nm (natrium) tapi mentransparankan emisi pada pada panjang gelombang 404 nm (kalium). [*Catatan Secara tradisional, digunakan kaca kobalt, tapi filter lain yang sesuai juga tersedia secara komersial*]

C. *Natrium*: Menunjukkan reaksi nyala kuning intens seperti yang tertera pada *Natrium*

D. Waktu retensi puncak laktat pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar laktat.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mL.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5.

Logam berat <371> Tidak kurang dari 0,3 bpj; lakukan penetapan dengan menguapkan 67 mL injeksi hingga volume lebih kurang 20 mL, tambahkan 2 mL *asam asetat 1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar kalsium [*Catatan Kadar Larutan baku dan larutan uji dapat dimodifikasi agar diperoleh rentang kerja atau linieritas spektrofotometer serapan atom yang sesuai].*

Larutan A Masukkan 17,69 mg lantanum klorida P ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan air 100 mL, secara hati-hati tambahkan 50 mL asam hidroklorida P, biarkan dingin. Encerkan dengan air sampai tanda

Larutan Kalsium Persediaan Buat larutan Kalsium 1 mg/mL seperti berikut.: Timbang saksama lebih kurang 499,5 mg baku *kalsium karbonat P* primer, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL dan tambahkan 10 mL air. Tambahkan hati-hati 5 mL asam hidroklorida encer, kocok sampai kalsium karbonat larut. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Buat larutan baku kalsium (Ca) dengan kadar 0,010; 0,015; 0,020 mg per mL sebagai berikut: Masukkan ke dalam tiga labu tentukur 100-mL masing- masing 5,0 mL *Larutan A*, tambahkan berturut-turut 1,0; 1,5; dan 2,0 mL *Larutan Kalsium Persediaan*. Encerkan tiap labu dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 20,0 mL larutan injeksi setara dengan 1 mg *Kalsium (Ca)* ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi 5,0 mL *Larutan A*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan blangko Masukkan 5,0 mL *Larutan A* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku dan Larutan uji* pada garis emisi kalsium 422,7 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu tabung katode kalsium dan nyala asetilen udara, terhadap blangko. Gambarkan kurva dari serapan larutan baku terhadap kadar kalsium dalam mg per mL dengan menghubungkan 3 titik. Hitung kadar kalsium dalam mg per 100 mL injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$C \times D \times F$$

C adalah kadar kalsium dalam mg per mL *Larutan uji; D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji* (5)*; F* adalah faktor konversi tiap 100 mL Injeksi (100mL).

Penetapan kadar kalium

Larutan A Larutan pembasah non-ionik yang sesuai (1 dalam 500)

Larutan B Buat larutan 10,93 mg per mL natrium klorida dalam air.

Larutan baku Persediaan Buat larutan kalium 0,1 mg per mL sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 190,7 mg kalium klorida yang sebelumnya dikeringkan pada 105º selama 2 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Buat larutan baku kalium (K) dengan kadar 0,005; 0,010; 0,015; dan 0,020 mg per mL sebagai berikut: Masukkan ke dalam empat labu tentukur 100-mL masing- masing 10,0 mL *Larutan A dan 10 mL Larutan B*, tambahkan berturut-turut 5,0; 10,0; 15,0 dan 20,0 mL *Larutan baku Persediaan*. Encerkan tiap labu dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10,0 mL larutan injeksi ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi 10,0 mL *Larutan A*, encerkan dengan air sampai tanda.

Blangko Pipet 10 mL *Larutan A dan 10 mL Larutan B* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Atur fotometer nyala hingga transmittans maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 766 nm dan transmittans nol menggunakan *Blangko. A*tur alat hingga transmittans 100% menggunakan *Larutan baku* yang paling pekat. Ukur persentase transmittans semua *Larutan baku* dan buat kurva transmittans terhadap kadar kalium dalam mg per mL dengan menghubungkan 4 titik. Hitung kadar kalium dalam mg per 100 mL injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$C \times D \times F$$

C adalah kadar kalium dalam mg per mL *Larutan uji; D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji* (10)*; F* adalah faktor konversi tiap 100mL Injeksi (100mL).

Penetapan kadar natrium

Larutan A Larutan pembasah non-ionik yang sesuai (1 dalam 500).

Larutan baku Persediaan Buat larutan natrium 0,1 mg per mL sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 254,2 mg natrium klorida yang sebelumnya dikeringkan pada 105º selama 2 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 50 mL air, encerkan dengan air sampai tanda

Larutan baku Buat larutan baku natrium (Na) dengan konsentrasi 0,005; 0,010; 0,015; dan 0,020 mg per mL sebagai berikut: pipet ke dalam empat labu tentukur 100-mL masing-masing 10,0 mL *Larutan A*, tambahkan berturut-turut 5,0; 10,0; 15,0 dan 20,0 mL *Larutan baku Persediaan*. Encerkan tiap labu dengan air sampa

Larutan uji Pipet 5,0 mL larutan injeksi ke dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi 100,0 mL *Larutan A*, encerkan dengan air sampai tanda.

Blangko Pipet 10 mL *Larutan A* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Atur fotometer nyala hingga transmittans maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 589 nm dan transmittans nol menggunakan *Blangko. A*tur alat hingga transmittans 100% menggunakan *Larutan baku* yang paling pekat. Ukur persentase transmittans semua *Larutan baku* dan buat kurva transmittans terhadap kadar natrium dalam mg per mL dengan menghubungkan 4 titik. Hitung kadar natrium per 100 mL injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$C \times D \times F$$

C adalah kadar natrium dalam mg per mL *Larutan uji; D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji* (200); *F* adalah faktor konversi tiap 100mL Injeksi (100mL)

Penetapan kadar klorida

Larutan uji Pipet 10 mL larutan injeksi ke dalam labu erlenmeyer, tambahkan 10 mL *asam asetat glasial P* dan 75 mL *metanol P*.

Prosedur Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* , sambil dikocok, gunakan 3 tetes indikator *eosin Y LP* hingga warna merah muda. Hitung kadar klorida (Cl) per 100 mL injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$V \times N \times \left(\frac{F}{W}\right) \times 100$$

V adalah volume titran dalam mL yang dibutuhkan *Larutan uji; N* adalah normalitas titran (mEq per mL); *F* adalah faktor ekivalensi (35,45 mg per mEq); *W* adalah kadar klorida dalam mg *Larutan uji.*

Penetapan kadar laktat Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asam format P-disikloheksilamina P*-air (1:1:998), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *natrium asetat anhidrat P* dan *Natrium Laktat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 3 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Natrium Laktat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 3 mg per mL.

Larutan uji Gunakan *Injeksi Ringer Laktat* yang tidak diencerkan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak asetat dan puncak laktat tidak kurang dari 2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah laktat, $C_3H_5O_3$, dalam 100 mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times Cs \times \left(\frac{89{,}07}{112{,}06}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak laktat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *Cs* adalah kadar *Natrium Laktat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *89,07* dan *112,06* berturut-turut adalah bobot molekul laktat ($C_3H_5O_3$) dan natrium laktat anhidrat ($C_3H_5NaO_3$).

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca atau plastik dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I atau Tipe II.

Penandaan Pada etiket dicantumkan kadar total osmolar dalam mOsmol per liter. Jika volume kurang dari 100 mL, maka dicantumkan kadar total osmolar dalam mOsmol per mL. Pada etiket tertera peringatan ”Tidak digunakan untuk pengobatan asidosis laktat”.

NATRIUM LAURIL SULFAT
Sodium Lauryl Sulfate

Natrium monododesil sulfat [151-21-3]
$CH_3(CH_2)_{10}CH_2OSO_3Na$

Natrium lauril sulfat adalah campuran dari natrium alkil sulfat, sebagian besar mengandung natrium lauril sulfat, $CH_3(CH_2)_{10}CH_2OSO_3Na$. Kandungan campuran natrium klorida dan natrium sulfat tidak lebih dari 8,0%.

Pemerian Hablur, kecil, berwarna putih atau kuning muda; agak berbau khas.

Kelarutan Mudah larut dalam air; membentuk larutan opalesen.

Identifikasi Larutan zat (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>, dan setelah diasamkan dengan *asam hidroklorida P*, dididihkan perlahan-lahan selama 20 menit menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kebasaan Larutkan 1,0 g dalam 100 mL air, tambahkan *merah fenol LP*, dan titrasi dengan *asam hidroklorida 0,10 N*: diperlukan tidak lebih dari 0,60 mL untuk netralisasi.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat *Metode II* Tidak lebih dari 20 bpj.

Natrium klorida Timbang saksama lebih kurang 5 g, larutkan dalam 50 mL air. Netralkan larutan dengan *asam nitrat 0,8 N* menggunakan kertas lakmus sebagai indikator, tambahkan 2 mL *kalium kromat LP*, dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,844 ng NaCl

Natrium sulfat

Larutan timbal nitrat Larutkan 33,1 g *timbal(II) nitrat P* dalam air hingga 1000 mL.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 1 g, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL, tambahkan 35 mL air, hangatkan hingga larut. Ke dalam larutan yang hangat tambahkan 2,0 mL *asam nitrat 1 N*, campur, dan tambahkan 50 mL *etanol P*. Panaskan larutan hingga mendidih, dan dengan perlahan-lahan tambahkan 10 mL Larutan timbal nitrat dengan diaduk-aduk. Tutup gelas piala, didihkan perlahan-lahan selama 5 menit, dan biarkan. Jika cairan beningan berkabut, biarkan selama 10 menit, panaskan hingga mendidih dan biarkan. Pada saat larutan hampir mendidih, dekantasi cairan sebanyak-banyaknya, saring dengan kertas saring 9 cm (Whatman nomor 41) atau yang setara). Bilas 4 kali dengan cara dekantasi, tiap kali dengan 50 mL *etanol P* 50%, dan didihkan campuran. Akhirnya pindahkan kertas saring ke dalam gelas piala semula, dan segera tambahkan 30 mL air, 20,0 mL *dinatrium edetat 0,05 M LV*, dan 1 mL *dapar amonia-amonium kloridaLP*. Hangatkan hingga endapan larut, tambahkan 0,2 mL *hitam eriokrom LP* dan titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV*.

Tiap mL dinatrium 0,05M
setara dengan 7,102 mg Na_2SO_4

Alkohol tidak tersulfatasi Timbang saksama lebih kurang 10 g, larutkan dalam 100 mL air, dan tambahkan 100 mL *etanol P*, pindahkan larutan ke dalam corong pisah dan ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 50 mL *heksana P*. Jika terbentuk emulsi dapat

ditambahkan *natrium klorida P* untuk memisahkan kedua lapisan. Bilas kumpulan ekstrak heksana tiga kali, tiap kali dengan 50 mL air, dan keringkan dengan *natrium sulfatanhidrat P*. Saring ekstrak heksana ke dalam gelas piala yang sudah ditara, uapkan di atas tangas uap hingga bau heksana tidak tercium lagi, keringkan dan timbang. Bobot residu tidak lebih dari 4,0% dari bobot nastrium lauril sulfat.

Alkohol total Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 800 mL dan tambahkan 150 mL air, 50 mL *asam hidroklorida P* dan beberapa butir batu didih. Kemudian refluks, panaskan hati-hati untuk menghindari terjadinya busa yang melimpah dan didihkan selama lebih kurang 4 jam. Dinginkan labu, bilas kondensor dengan *eter P*, kumpulkan eter dalam labu dan pindahkan isinya ke dalam corong pisah 500 mL, bilas labu dengan *eterP* dua kali dan tambahkan bilasan ke corong pisah. Ekstraksi larutan 2 kali, tiap kali dengan 75 mL *eter P*, uapkan kumpulan ekstrak eter dalam gelas piala yang sudah ditara di atas tangas uap, keringkan residu pada suhu 105° selama 30 menit, dinginkan dan timbang. Alkohol total tidak kurang dari 59,0% dari bobot natrium lauril sulfat digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NATRIUM METABISULFIT
Sodium Metabisulfite

Dinatrium pirosulfit [7681-57-4]
$Na_2S_2O_5$ BM 190,10

Natrium metabisulfit mengandung sejumlah $Na_2S_2O_5$, setara dengan tidak kurang dari 65,0% dan tidak lebih dari 67,4% SO_2.

Pemerian Hablur putih atau hablur putih kekuningan, berbau belerang dioksida.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam gliserin; sukar larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan zat (1 dalam 20) menunjukkan reaksi terhadap *Natrium* cara *A* dan *B* dan *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* < 291>.

Klorida Tidak lebih dari 0,015%. Larutkan 1,0 g dalam 10 mL air, dan tambahkan 6 mL *hidrogen peroksida P 30%*. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* hingga larutan sedikit basa terhadap *fenolftalein LP*, encerkan dengan air hingga 100 mL, dan campur. Pipet 2,0 mL dari larutan tersebut, encerkan dengan 20 mL air, dan tambahkan 1 mL *asam nitrat P* dan 1 mL *perak nitrat PL*. Campur, biarkan selama 5 menit di tempat yang terlindung cahaya langsung, dan bandingkan kekeruhan, bila ada, dengan kekeruhan yang dihasilkan dari 2 mL larutan pembanding (yang dibuat dengan mengencerkan 0,71 mL *asam hidroklorida 0,020 N* hingga 100 mL) dalam volume yang sama dengan kandungan pereaksi yang digunakan dalam larutan uji seperti tertera pada S*pektrofotometri* dan *Hamburan Cahaya* <1191>: kekeruhan yang dihasilkan dari larutan uji tidak lebih dari larutan pembanding.

Tiosulfat Tidak lebih dari 0,015%. Campur 2,2 g dengan 10 mL *asam hidroklorida 1 N* dalam gelas piala 50 mL. Didihkan dengan hati-hati selama 5 menit, dinginkan, dan pindahkan ke dalam tabung reaksi kecil. Kekeruhan tidak lebih dari yang dihasilkan 0,10 mL *natrium tiosulfat 0,10 N*, *y*ang ditetapkan dengan cara yang sama.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj. Buat larutan uji sebagai berikut: larutkan 1,0 g dalam 10 mL air dalam gelas piala 150 mL, secara hati-hati tambahkan 10 mL *asam nitrat P* dan5mL *asam sulfat P*,dan uapkan di atas tangas uap hingga volume lebih kurang 5 mL. Tempatkan gelas piala di atas lempeng pemanas, dan panaskan hingga tampak asap tebal putih yang keluar pertama dari belerang trioksida. Dinginkan, bilas hati-hati bagian dalam gelas piala dengan lebih kurang 10 mL air, dan panaskan kembali hungga timbul asap putih yang tebal dari belerang trioksida. Dinginkan, ulangi pembilasan dan pemanasan dan dinginkan lagi. Larutan ini memenuhi syarat untuk pengujian tanpa penambahan 20 mL *asam sulfat 7 N* seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Uji Batas Arsen s* <321>.

Besi <331> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 500 mg dalam 14 mL larutan *asam hidroklorida P (*2 dalam 7), dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 7 mL larutan *asam hidroklorida P* (2 dalam 7), dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan kembali residu dalam campuran 2 mL *asam hidroklorida P* dan 20 mL air, tambahkan 3 tetes air *brom LP*, dan didihkan untuk menghilangkan brom, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 47 mL.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 1 g dalam 10 mL air, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P*, uapkan di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam 25 mL air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca yang berisi 50,0 mL *iodum 0,1 N LV* dan goyangkan hingga lartut. Biarkan selama 5 menit di tempat terlindung cahaya, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida P* dan titrasi kelebihan iodum dengan

natrium tiosulfat 0,1 N LV, tambahkan 3 mL *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir.

Tiap mL iodum 0,1 N
setara dengan 3,203 mg SO_2

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terisi penuh, tertutup rapat dan hindarkan dari panas yang berlebihan.

NATRIUM NITROPRUSIDA
Sodium Nitroprusside

Dinatrium pentasianonitrosilferat(2-) dihidrat [13755-38-9]
Dinatrium pentasianonitrosilferat(2-) anhidrat [14402-89-2]
$Na_2[Fe(CN)_5NO].2H_2O$ BM 297,95
$Na_2[Fe(CN)_5NO]$ BM 261,92

Natrium nitroprusida mengandung tidak kurang dari 99,0% $Na_2[Fe(CN)_5NO].2H_2O$.

Pemerian Serbuk atau hablur, coklat kemerahan; praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam benzen.

Baku pembanding *Natrium Nitroprusida BPFI*; bentuk dihidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. *[Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah pada penetapan ini.]* Spektrum serapan pada 350-700 nm dari larutan (1 dalam 135) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Natrium Nitroprusida BPFI.*

B. Larutkan 5 mg zat dalam 2 mL air, tambahkan 2 tetes *aseton P* dan 0,5 mL *natrium hidroksida 2 N*: terjadi warna jingga, warna akan berubah menjadi lembayung dengan penambahan 2 mL *asam asetat P*.

C. Larutan zat (1 dalam 4) menunjukkan reaksi nyala untuk *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Antara 9,0% dan 15,0%.

Zat tidak larut Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 10,0 g zat dalam 50 mL air, panaskan di atas tangas uap selama 30 menit, saring, kemudian bilas residu dengan air dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap: residu tidak lebih dari 1 mg.

Klorida Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan baku klorida Larutkan 42,4 mg *kalium klorida P* dalam air hingga 100,0 mL. Tiap mL larutan mengandung 0,2 mg klorida.

Prosedur Masukkan 1,0 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, dan pipet 1 mL *Larutan baku klorida* ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL yang lain, tambahkan ke dalam masing-masing labu 85 mL air. Ke dalam labu yang berisi zat uji tambahkan 15 mL larutan *tembaga(II) sulfat P* (83 dalam 1000), campur dan biarkan partikel yang tidak larut mengendap. Tambahkan dengan hati-hati larutan *tembaga(II) sulfat P* (83 dalam 1000) ke dalam labu yang berisi larutan baku klorida, sambil dicampur hingga diperoleh warna sesuai dengan warna pada labu pertama. Saring isi masing-masing labu dan buang 25 mL filtrat pertama. Ke dalam masing-masing 10 mL filtrat selanjutnya, tambahkan 2 mL *asam nitrat P* dan campur. Kemudian tambahkan masing-masing 1 mL *perak nitrat 1 N*, campur: *Larutan uji* tidak lebih keruh dari *Larutan baku klorida*.

Besi (III) sianida Tidak lebih dari 0,02%, lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 500 mg zat dalam 20 mL *amonium asetat LP* yang telah diatur pH hingga 4,62 dengan penambahan *asam asetat 1 N*. Bagi larutan ini menjadi 2 bagian (A dan B) dalam masing-masing labu tentukur 50-mL. Tambahkan ke dalam labu B 1,0 mL larutan segar *kalium besi (III) sianida P*, mengandung 78 µg per mL. Ke dalam kedua labu tambahkan 5 mL larutan *besi (II) amonium sulfat P* (1 dalam 1000), encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan kedua labu selama 1 jam dan ukur segera serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 720 nm, menggunakan larutan blangko yang dibuat dengan melarutkan 250 mg zat dalam 10 mL *amonium asetat LP* (pH 4,62) dan encerkan dengan air hingga 50 mL. Serapan larutan dalam labu A tidak lebih besar dari serapan larutan dalam labu B dikurangi dengan serapan larutan dalam labu A.

Besi (II) sianida Tidak lebih dari 0,02%, lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 2,0 g zat dalam 40 mL air, bagi larutan menjadi 2 bagian (A dan B), dalam masing-masing labu tentukur 50-mL. Ke dalam labu B tambahkan 2 mL larutan segar *kalium besi(II) sianida P*, mengandung 200 µg per mL. Ke dalam kedua labu tambahkan masing-masing 0,2 mL *besi (III) klorida LP*, encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan selama tepat 20 menit dan ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 695 nm, menggunakan larutan blangko yang dibuat

dengan melarutkan 1,0 g zat dalam air hingga 50 mL. Serapan larutan dalam labu A tidak lebih dari serapan larutan dalam labu B dikurangi serapan larutan dalam labu A.

Sulfat Tidak lebih dari 0,01%.

Larutan baku sulfat Larutkan 15 mg *natrium sulfat anhidrat P* dalam air hingga 100,0 mL. Tiap mL larutan mengandung 0,1 mg sulfat. Pipet 5 mL *Larutan baku sulfat* ke dalam labu alas datar berskala 250 mL, encerkan hingga volume sama dengan volume *Larutan uji*.

Larutan uji Larutkan 5,0 g zat dalam air hingga 250,0 mL, saring larutan ke dalam labu alas datar berskala 250 mL.

Prosedur Ke dalam masing-masing labu *Larutan uji* dan *Larutan baku* tambahkan 10 tetes *asam asetat glasial P* dan 5 mL *barium klorida 1 N*, diamkan selama 10 menit. Letakkan kedua labu pada lampu fluoresensi: *Larutan uji* tidak lebih keruh dari *Larutan baku sulfat.*

Syarat lain Jika pada etiket tertera natrium nitroprusida adalah steril, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Natrium Nitroprusida untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera natrium nitroprusida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Natrium Nitroprusida untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 130 mL *air bebas klorida P*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode perak-perak klorida.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 14,90 mg $Na_2[Fe(CN)_5NO].2H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan antara 15º dan 30º.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

NATRIUM NITROPRUSIDA UNTUK INJEKSI
Sodium Nitroprusside for Injection

Natrium nitroprusida untuk injeksi adalah natrium nitroprusida yang sesuai untuk penggunaan parenteral. Mengandung natrium nitroprusida, $Na_2[Fe(CN)_5NO].2H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Natrium Nitroprusida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Masukkan 50 mg zat dalam tabung reaksi kecil, tambahkan 10 mL larutan *asam askorbat P* (1 dalam 50), campur. Tambahkan 1 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 10) dan tambahkan 1 sampai 2 mL *natrium hidroksida 1 N* tetes demi tetes: terjadi warna biru yang tidak stabil.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih 0,05 unit Endotoksin FI per µg neomisin.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 15,0%.

Syarat lain Memenuhi uji *A* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Natrium Nitroprusida* dan memenuhi syarat *Sterilitas* <71>, *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 1,36 g *kalium fosfat monobasa P* dan 5,2 mL larutan *tetrabutil amonium hidroksida P* dalam *metanol P* (1 dalam 4) dalam air hingga 1000 mL, atur pH hingga 7,1 dengan penambahan *asam fosfat P* atau larutan *tetrabutil amonium hidroksida P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (lebih kurang 7:3). *[Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah selama prosedur berikut]*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Natrium Nitroprusida BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji 1 (jika pada etiket tertera hanya total isi wadah) Pindahkan isi satu wadah natrium nitroprusida ke dalam labu tentukur 100-mL dengan bantuan *Fase gerak*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet sejumlah larutan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji 2 (jika pada etiket tertera jumlah natrium nitroprusida dalam volume larutan terkonstitusi) Konstitusikan natrium nitroprusida

untuk injeksi seperti tertera pada etiket. Encerkan larutan terkonstitusi secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

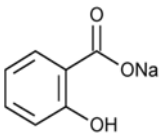
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, natrium nitroprusida, $Na_2[Fe(CN)_5NO].2H_2O$ dalam wadah atau larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C}{D}\right)\times L$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Natrium Nitroprusida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar natrium nitroprusida dalam mg per mL *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* dalam wadah seperti tertera pada etiket atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; dan *L* adalah jumlah dalam mg natrium nitroprusida dalam wadah atau dalam volume larutan terkonstitusi.

Wadah dan penyimpanan. Dalam *Wadah padatan steril*, tidak tembus cahaya seperti tertera pada *Injeksi.*

NATRIUM SALISILAT
Sodium Salicylate



Mononatrium salisilat [54-21-7]
$C_7H_5NaO_3$ BM 160,10

Natrium Salisilat mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 102% $C_7H_5NaO_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk mikrohablur atau amorf atau keping, tidak berwarna, atau merah muda lemah; tidak berbau atau bau khas lemah, dan dipengaruhi cahaya. Larutan segar (1 dalam 10) bereaksi netral atau asam terhadap lakmus.

Kelarutan Mudah larut secara perlahan dalam air dan dalam gliserin; sangat mudah larut dalam air mendidih dan dalam etanol mendidih; larut secara perlahan dalam etanol.

Baku pembanding *Natrium salisilat BPFI; S*impan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Fenol BPFI. Senyawa Sejenis A Asam Salisilat BPFI. Senyawa Sejenis B Asam Salisilat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan infra merah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama pada *Natrium salisilat BPFI*.

B. Larutan 50 mg per mL menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* dan reaksi *Salisilat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* < 291>.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sulfit atau Tiosulfat Tambahkan 1 mL *asam hidroklorida P* ke dalam larutan 1,0 g zat dalam 20 mL air, saring. Diperlukan tidak lebih dari 0,15 mL *iodum 0,10 N* untuk menghasilkan warna kuning pada filtrat.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 2 g zat dalam 46 mL air, tambahkan 4 mL *asam hidroklorida 3 N* sambil tetap diaduk, saring, dan gunakan 25 mL filtrat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam trifluoroasetat P*-air (40:0,1:60). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Natrium Salisilat BPFI, Senyawa Sejenis A Asam Salisilat BPFI, Senyawa Sejenis B Asam Salisilat BPFI*, dan *Fenol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut 0,125; 0,25; 0,125; dan 0,05 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *Natrium Salisilat BPFI, Senyawa Sejenis A Asam Salisilat BPFI, Senyawa Sejenis B Asam Salisilat BPFI*, dan *Fenol BPFI* berturut-turut 1,25 µg per mL; 2,5 µg per mL; 1,25 µg per mL; dan 0,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 2,1 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,7 µm. Laju alir lebih kurang 0,2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A asam salisilat dan fenol tidak kurang dari 3,0. Antara puncak fenol dan senyawa sejenis B asam salisilat tidak kurang dari 3,0. Simpangan baku relatif masing- masing puncak tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A asam salisilat dan senyawa sejenis B asam salisilat atau fenol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A asam salisilat, senyawa sejenis B asam salisilat atau fenol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar senyawa sejenis A asam salisilat, senyawa sejenis B asam salisilat atau fenol dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar natrium salisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_i adalah respons puncak cemaran lain dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak senyawa sejenis B asam salisilat dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar senyawa sejenis B asam salisilat dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar natrium salisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A asam salisilat	0,3	0,1
Fenol	0,4	0,02
Senyawa sejenis B asam salisilat	0,6	0,005
Asam salisilat	1,0	-
Cemaran lain	-	0,05
Total cemaran	-	0,2

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Buat campuran *metanol P-asam trifluoroasetat P*-air (40:0,1:60). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Natrium Salisilat BPFI*, larutan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,04 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,04 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm, kolom 2,1 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,7 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Laju alir lebih kurang 0,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak; resolusi, *R*, tidak lebih dari 0,73%; faktor ikutan antara 0,8 dan 1,8.

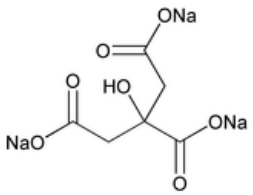
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase natrium salisilat, $C_7H_5NaO_3$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak natrium salisilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Natrium Salisilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar natrium salisilat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

NATRIUM SITRAT
Sodium Citrate



Trinatrium sitratanhidrat [68-04-2]
Trinatrium sitratdihidrat [6132-04-3]
$C_6H_5Na_3O_7$ BM 258,07
$C_6H_5Na_3O_7.2H_2O$ BM 294,10

Natrium Sitrat berbentuk anhidrat atau mengandung dua molekul air berbentuk hidrat, mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_5Na_3O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih.

Kelarutan Dalam bentuk hidrat mudah larut dalam air; sangat mudah larut dalam air mendidih; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Larutan 50 mg per mL menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Larutan 50 mg per mL menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Pada pemijaran, menghasilkan residu alkali yang mengeluarkan gelembung gas bila ditambahkan *asam hidroklorida 3 N*.

Kebasaan Larutan 1,0 g zat dalam 20 mL air bereaksi basa terhadap *kertas lakmus P*, tambahkan 0,20 mL *asam sulfat 0,1 N*, kemudian tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP*: tidak terjadi warna merah muda.

Air <1031> *Metode III* Tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk anhidrat; antara 10,0% dan 13,0% untuk bentuk hidrat; lakukan pengeringan pada suhu 180° selama 18 jam.

Tartrat Pada larutan 1 g zat dalam 2 mL air dalam tabung reaksi, tambahkan 1 mL *kalium asetat LP* dan 1 mL *asam asetat 6 N*. Gores dinding tabung dengan batang kaca: tidak terbentuk hablur.

Logam berat <371> *[Catatan Gunakan tabung pembanding 50 mL untuk pembuatan Larutan baku, Larutan uji, dan Larutan pembanding]*

Larutan baku Pipet 1 mL *Larutan baku timbal*, tambahkan 11 mL air.

Larutan uji persediaan Buat larutan natrium sitrat anhidrat dengan kadar 88 mg per mL.

Larutan uji Gunakan 12 mL *Larutan uji persediaan.*

Larutan pembanding Pipet 1 mL *Larutan baku*, tambahkan 11 mL *Larutan uji persediaan.*

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Uji batas logam berat* <371>. Abaikan pengenceran hingga 50 mL.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 350 mg zat yang telah dikeringkan pada suhu 180° selama 18 jam, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL. Tambahkan 100 mL *asam asetat glasial P*, aduk sampai larut sempurna dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 8,602 mg $C_6H_5Na_3O_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tertera bentuk anhidrat atau hidrat.

NATRIUM TETRABORAT
BORAKS
Sodium Tetraborate

Boraks [1303-96-4]
$Na_2B_4O_7.10H_2O$ BM 381,37
Anhidrat [1330-43-4] BM 201,22

Natrium tetraborat mengandung sejumlah $Na_2B_4O_7$, yang setara dengan tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 105,0% $Na_2B_4O_7.10H_2O$.

Pemerian Hablur transparan tidak berwarna atau serbuk hablur putih; tidak berbau. Larutan bersifat basa terhadap fenolftalein. Pada waktu mekar di udara kering dan hangat, hablur sering dilapisi serbuk warna putih.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam air mendidih dan dalam gliserin; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan (1 dalam 20) memberikan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* dan reaksi *Borat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* < 291>.

Karbonat dan Bikarbonat Kedalam tabung reaksi yang berisi 5 mL larutan (1 dalam 20) tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 3 N*: tidak terbentuk gelembung-gelembung gas.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 8 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g dalam campuran 16 mL air dan 6 mL *asam hidroklorida 1 N, encerkan dengan air hingga 25 mL.*

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 3 g zat, larutkan dalam 50 mL air, tambahkan *merah metil LP*, titrasi dengan *asam hidroklorida 1 N LV. [Catatan Pemanasan di atas tangas uap mungkin diperlukan untuk menambah kelarutan.]*

Tiap mL asam hidroklorida 0,5 N
setara dengan 95,34 mg $Na_2B_4O_7.10H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NATRIUM TIOSULFAT
Sodium Thiosulfate

Dinatrium tiosulfat pentahidrat [10102-17-7]
Dinatrium tiosulfat anhidrat [7772-98-7]
$Na_2S_2O_3.5H_2O$ BM 248,18
$Na_2S_2O_3$ BM 158,11

Natrium Tiosulfat mengandung $Na_2S_2O_3$ tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5%, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur besar, tidak berwarna atau serbuk hablur kasar. Mengkilap dalam udara lembab dan mekar dalam udara kering pada suhu lebih dari 33°. Larutan netral atau basa lemah terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama pada *Natrium Tiosulfat BPFI* menggunakan *Attenuated Total Reflectance* (ATR).

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>. Lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per mL air.

Air <1031> *Metode III* Antara 32,0% dan 37,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 40° sampai 45° selama 16 jam. Lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Kalsium Larutkan 1 g zat dalam 20 mL air dan tambahkan beberapa mL *amonium oksalat LP*: tidak terbentuk kekeruhan.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1 g zat dalam 10 mL air, tambahkan perlahan-lahan 5 mL *asam hidroklorida 3 N*, uapkan di atas tangas uap hingga hampir kering dan panaskan residu pada suhu 150° selama 1 jam. Tambahkan 15 mL air pada residu, didihkan hati-hati selama 2 menit dan saring. Panaskan filtrat hingga mendidih, tambahkan *air brom LP* secukupnya hingga larutannya jernih dan terdapat sedikit kelebihan brom. Didihkan sampai kelebihan brom hilang, dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP* dan netralkan dengan *natrium hidroksida 1 N*. Encerkan dengan air hingga 25 mL.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat anhidrat, larutkan dalam 30 mL air. Atur pH antara 6,2 dan 6,7 menggunakan *asam hidroklorida encer LP* atau *natrium hidroksida encer LP*. Titrasi dengan *iodum 0,1 N LV*. Pada saat mendekati titik akhir tambahkan 3 mL *kanji LP*.

Tiap mL iodum 0,1 N
setara dengan 15,81 mg $Na_2S_2O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI NATRIUM TIOSULFAT
Sodium Thiosulfate Injection

Injeksi Natrium Tiosulfat adalah larutan steril natrium tiosulfat dalam *Air untuk Injeksi* bebas karbon dioksida. Mengandung natrium tiosulfat pentahidrat, $Na_2S_2O_3.5H_2O$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Natrium Tiosulfat.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,03 unit Endotoksin FI per mg natrium tiosulfat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 9,5.

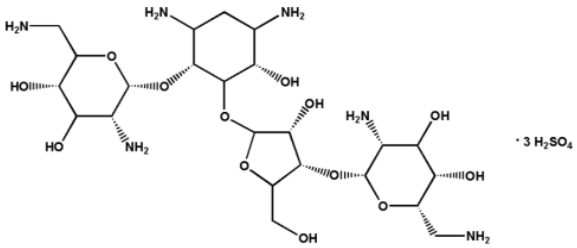
Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 1 g natrium tiosulfat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, atur pH antara 6,2 dan 6,7 menggunakan *asam hidroklorida encer LP* atau *natrium hidroksida encer LP*. Encerkan dengan air hingga lebih kurang 20 mL dan titrasi dengan *iodum 0,1 N LV*. Pada saat mendekati titik akhir tambahkan 3 mL *kanji LP*.

Tiap mL iodum 0,1 N
setara dengan 24,82 mg $Na_2S_2O_3.5H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal dari kaca Tipe I.

NEOMISIN SULFAT
Neomycin Sulfate



Neomisin Sulfat [1405-10-3]

Neomisin Sulfat adalah garam sulfat dari neomisin, zat antibakteri yang dihasilkan oleh pertumbuhan *Streptomyces fradiae* Waksman (Familia *Streptomycetaceae*), atau campuran dari dua atau lebih bentuk garam. Mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 600 µg neomisin per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk, putih sampai agak kuning atau padatan kering mirip es; tidak berbau atau praktis tidak berbau; higroskopik; larutannya memutar bidang polarisasi ke kanan.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform, dan dalam eter.

Baku pembanding *Neomisin Sulfat BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di lemari pembeku. Bersifat higroskopik. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Prosedur untuk basitrasin, neomisin, dan polimiksin B* dalam *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

B. Larutkan lebih kurang 10 mg zat dalam 1 mL air, tambahkan 5 mL *asam sulfat 15 N* dan panaskan pada suhu 100° selama 100 menit. Biarkan dingin, tambahkan 10 mL *xilen P*, kocok selama 10 menit. Biarkan memisah, dan enaptuangkan lapisan xilen. Pada lapisan xilen tambahkan 10 mL *p-bromoanilin LP*, kocok: terjadi warna merah muda terang setelah dibiarkan.

C. Larutan (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 33 mg neomisin per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 8,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Syarat lain Jika pada etiket tertera neomisin sulfat steril, memenuhi syarat *Uji sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti yang terterapada *Neomisin untuk injeksi.* Jika pada etiket tertera neomisin sulfat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Neomisin untuk injeksi.* Jika digunakan untuk sediaan non parenteral steril tidak perlu uji *Endotoksin bakteri.*

Penetapan potensi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

SALEP MATA NEOMISIN SULFAT DAN POLIMIKSIN B SULFAT
Neomycin and Polymyxin B Sulfates Ophthalmic Ointment

Salep Mata Neomisin Sulfat dan Polimiksin B Sulfat adalah salep mata steril, mengandung neomisin sulfat dan polimiksin B sulfat setara dengan neomisin dan polimiksin B tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Neomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Polimiksin B Sulfat BPFI;* lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Memenuhi syarat seperti tertera pada *Prosedur untuk Basitrasin, Neomisin dan Polimiksin B* dalam *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam *Uji Sterilitas Sediaan*.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 20 mL campuran *toluen P-metanol P* (7:3) sebagai pengganti *metanol P* dalam labu titrasi.

Partikel logam dalam salep mata <1061> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar neomisin dan Penetapan kadar polimiksin B Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar neomisin* dan *Penetapan kadar polimiksin B* dalam *Salep Mata Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat, dan Basitrasin Zink.*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam tube salep mata yang dapat dilipat.

TETES MATA NEOMISIN SULFAT DAN POLIMIKSIN B SULFAT
Neomycin and Polymyxin B Sulfates Ophthalmic Solutions

Tetes Mata Neomisin Sulfat dan Polimiksin B Sulfat mengandung neomisin sulfat dan polimiksin B sulfat. setara dengan neomisin dan polimiksin B tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung satu atau lebih dapar, pendispersi, irigan, dan pengawet yang sesuai.

Baku pembanding *Neomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Polimiksin B Sulfat BPFI;* lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Memenuhi syarat seperti tertera pada *Prosedur untuk Basitrasin, Neomisin dan Polimiksin B* dalam *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam *Uji Sterilitas Sediaan*.

Penetapan kadar neomisin dan Penetapan kadar polimiksin B Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar neomisin* dan *Penetapan kadar polimiksin B* dalam *Tetes Telinga Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat, dan Hidrokortison.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terhindar dari panas berlebih.

SALEP MATA NEOMISIN SULFAT, POLIMIKSIN B SULFAT, DAN BASITRASIN ZINK
Neomycin and Polymyxin B Sulfates and Bacitracin Zinc Ophthalmic Ointment

Salep Mata Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat, dan Basitrasin Zink mengandung neomisin, polimiksin B dan basitrasin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 140,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Neomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Polimiksin B Sulfat BPFI;* lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Basitrasin Zink BPFI;* lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Memenuhi syarat seperti tertera pada *Prosedur untuk Basitrasin, Neomisin dan Polimiksin B* dalam *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 20 ml campuran *toluen P-metanol P* (7:3) sebagai pengganti *metanol P* dalam labu titrasi.

Partikel logam dalam salep mata <1061> Memenuhi syarat.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Partikel logam* dalam *Uji Salep Mata* <1241>.

Penetapan kadar neomisin Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>. Timbang saksama sejumlah salep mata, masukkan ke dalam corong pisah, kocok dengan 50 mL *eter P* hingga larut. Ekstraksi empat

kali, tiap kali dengan 20 mL *Dapar nomor 3*. Kumpulkan ekstrak Dapar nomor 3 dan encerkan dengan *Dapar nomor 3* hingga volume yang sesuai untuk memperoleh *Larutan uji persediaan*. Encerkan *Larutan uji persediaan* secara kuantitatif dan bertahap dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh *Larutan uji* dengan kadar yang setara dengan dosis tengah *Baku*.

Penetapan kadar polimiksin B Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>. Timbang saksama sejumlah salep mata, masukkan ke dalam corong pisah, kocok dengan 50 mL *eter P* hingga larut. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 mL *Dapar nomor 6*. Kumpulkan ekstrak dapar dan encerkan dengan *Dapar nomor 6* hingga volume yang sesuai untuk memperoleh *Larutan uji persediaan*. Encerkan *Larutan uji persediaan* secara kuantitatif dan bertahap dengan *Dapar nomor 6* hingga diperoleh *Larutan uji* dengan kadar yang setara dengan dosis tengah *Baku* (10 unit Polimiksin B per mL). Tambahkan pada setiap enceran *Larutan baku* sejumlah *Neomisin BPFI* yang dilarutkan dalam *Dapar nomor 6* hingga diperoleh kadar neomisin sama seperti pada *Larutan uji.*

Penetapan kadar basitrasin Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>. Timbang saksama sejumlah salep mata, masukkan ke dalam corong pisah, kocok dengan 50 mL *eter P* hingga larut. Ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 25 mL *asam hidroklorida 0,01 N*. Kumpulkan ekstrak *asam hidroklorida 0,01 N* dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga volume yang sesuai untuk memperoleh *Larutan uji persediaan.* Encerkan *Larutan uji persediaan* secara kuantitatif dan bertahap dengan *Dapar nomor 1* hingga diperoleh *Larutan uji* dengan kadar yang setara dengan dosis tengah *Baku* (1,0 unit Basitrasin per mL). *[Catatan Jika Larutan uji persediaan memiliki kadar kurang dari 100 unit basitrasin per mL, tambahkan asam hidroklorida P pada tiap pengenceran Baku hingga diperoleh kadar asam hidroklorida yang lebih kurang sama seperti pada Larutan uji.]*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam tube salep mata yang dapat dilipat, pada suhu ruang terkendali.

SUSPENSI TETES MATA NEOMISIN SULFAT, POLIMIKSIN B SULFAT, DAN DEKSAMETASON
Neomycin and Polymyxin B Sulfates and Dexamethasone Ophthalmic Suspension

Suspensi Tetes Mata Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat, dan Deksametason mengandung neomisin sulfat dan polimiksin B sulfat setara dengan neomisin dan poimiksin B tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung deksametason tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung satu atau lebih dapar, penstabil, pengawet dan pensuspensi yang sesuai.

Baku pembanding *Neomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Polimiksin B Sulfat BPFI;* lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Deksametason BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *kloroform P–dietilamin P* (2:1).

Larutan Baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 500 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes mata suspensi setara dengan lebih kurang 2,5 mg deksametason, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5 mL *kloroform P* dan kocok, sentrifus.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 25 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai fase gerak menguap, amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam *Uji Sterilitas Sediaan*.

pH < 1071> Antara 3,5 dan 6,0.

Penetapan kadar neomisin Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume tetes mata suspensi yang diukur saksama, yang baru dikocok kemudian hilangkan gelembung udara. Encerkan larutan secara kuantitatif dan bertahap menggunakan *Dapar nomor 3* untuk memperoleh *Larutan uji* dengan kadar setara dengan dosis tengah *Baku*.

Penetapan kadar polimiksin B Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah

volume tetes mata suspensi yang diukur saksama, yang baru dikocok kemudian hilangkan gelembung udara. Encerkan larutan secara kuantitatif dan bertahap menggunakan *Dapar nomor 6* untuk memperoleh *Larutan uji* dengan kadar setara dengan dosis tengah *Baku*. Tambahkan pada setiap *Larutan uji* dari *Baku* sejumlah *Neomisin BPFI* yang dilarutkan dalam *Dapar nomor 6* hingga diperoleh kadar neomisin lebih kurang sama seperti pada *Larutan uji*.

Penetapan kadar deksametason Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetoniril P*-air (1:3), sehingga waktu retensi deksametason lebih kurang 5 menit, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes mata suspensi yang baru dikocok, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar deksametason lebih kurang 0,12 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5-10 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{22}H_{29}FO_5$, per mL tetes mata suspensi dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{CL}{D}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Deksametason BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar deksametason dalam mg per mL tetes mata suspensi yang tertera pada etiket dan *D* adalah kadar deksametason dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan disegel untuk menjamin sterilitas pada pemakaian pertama. Simpan pada tempat dingin atau suhu ruang terkendali.

TETES TELINGA NEOMISIN SULFAT, POLIMIKSIN B SULFAT, DAN HIDROKORTISON

Neomycin and Polymyxin B Sulfates and Hydrocortisone Otic Solutions

Tetes Telinga Neomisin Sulfat, Polimiksin B Sulfat, dan Hidrokortison adalah larutan steril mengandung neomisin sulfat dan polimiksin B sulfat setara dengan neomisin dan polimiksin B tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung hidrokortison tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung satu atau lebih dapar, pendispersi, dan pelarut yang sesuai.

Baku pembanding *Neomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Polimiksin B Sulfat BPFI;* lakukan pengeringan pada hampa udara tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Hidrokortison BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

pH <1071> Antara 2,0 dan 4,5.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar neomisin Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume tetes telinga yang diukur saksama, encerkan larutan secara kuantitatif menggunakan *Dapar nomor 3* untuk memperoleh *Larutan uji* dengan kadar setara dengan dosis tengah *Baku* (neomisin 1,0 µg per mL).

Penetapan kadar polimiksin B Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan potensi antibiotik* secara *mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume tetes telinga yang diukur saksama, encerkan larutan secara kuantitatif menggunakan *Dapar nomor 6* untuk memperoleh Larutan uji dengan kadar setara dengan dosis tengah Baku (polimiksin B 10 unit per mL). Tambahkan pada setiap *Larutan uji* dari *Baku* sejumlah *Neomisin BPFI* yang dilarutkan dalam *Dapar nomor 6* hingga diperoleh kadar neomisin lebih kurang sama seperti pada *Larutan uji*.

Penetapan kadar hidrokortison Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (500:500:1), sehingga waktu retensi

hidrokortison lebih kurang antara 6 dan 10 menit. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan campuran *metanol P*-air (1:1) hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per mL.

Larutan uji Pipet 3 mL tetes telinga, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{21}H_{30}O_5$, per mL tetes telinga dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 66{,}67C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Hidrokortison BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya dan disegel untuk menjamin sterilitas pada pemakaian pertama.

NEOMISIN UNTUK INJEKSI
Neomycin for Injection

Neomisin untuk Injeksi mengandung neomisin sulfat setara dengan neomisin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Neomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Memenuhi *Identifikasi* seperti tertera pada *Prosedur untuk basitrasin, neomisin, dan polimiksin B* dalam *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih 1,30 unit Endotoksin FI per mg neomisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas Sediaan*.

Syarat lain Memenuhi syarat *pH* dan *Susut pengeringan* seperti tertera pada *Neomisin Sulfat* dan *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

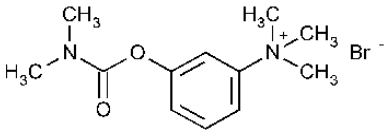
Larutan uji 1 (jika dikemas untuk pembuatan) Konstitusikan neomisin untuk injeksi seperti tertera pada etiket. Ambil semua isi yang dapat diambil, menggunakan jarum hipodermik dan siring yang sesuai, encerkan dengan *Dapar no 3* hingga kadar yang diinginkan.

Larutan uji 2 (jika dikemas untuk pembuatan dan pada etiket tertera jumlah neomisin dalam volume larutan terkonstitusi). Konstitusikan satu wadah neomisin untuk injeksi seperti tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan terkonstitusi dan encerkan dengan *Dapar no 3* hingga kadar yang diinginkan.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume *Larutan uji* yang diukur saksama dan diencerkan secara kuantitatif dengan *Dapar no 3* hingga diperoleh enceran larutan uji dengan kadar yang setara dengan nilai tengah *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

NEOSTIGMIN BROMIDA
Neostigmine Bromide



(m-Hidroksifenil)trimetilamonium bromida dimetil karbamat [114-80-7]

$C_{12}H_{19}BrN_2O_2$ BM 303,20

Neostigmin bromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih; rasa pahit.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol.

Baku pembanding *Neostigmin Bromida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, bersifat higroskopik.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Neostigmin Bromida BPFI.*

B. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Bromida* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 171º dan 176º, disertai peruraian.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Sulfat Larutkan 250 mg zat dalam 10 mL air, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 3 N* dan 1 mL *barium klorida LP*: tidak segera terbentuk kekeruhan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, larutkan dalam campuran 70 mL *asam asetat glasial P* dan 20 mL *raksa(II) asetat LP,* tambahkan 4 tetes *kristal violet LP,* titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 30,32 mg $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET NEOSTIGMIN BROMIDA
Neostigmine Bromide Tablets

Tablet Neostigmin Bromida mengandung neostigmin bromida, $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Neostigmin Bromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 300 mg neostigmin bromida ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 10 mL *etanol P*, saring tiap kali ekstraksi. Uapkan kumpulan filtrat dengan aliran *nitrogen P*, hingga kering. Larutkan residu dalam 10 mL air, pindahkan ke dalam corong pisah 125 mL dengan bantuan 5 mL air, ektraksi dengan 15 mL *eter P* dan lakukan pengujian berikut:

A. Uapkan 3 mL lapisan air di atas tangas uap dengan aliran *nitrogen P* hingga kering. Larutkan residu dalam 1 mL *etanol P*, hangatkan jika perlu. Tambahkan 5 mL *kloroform P*, saring, uapkan filtrat dengan aliran *nitrogen P* hingga kering, dan keringkan residu pada suhu 105° selama 30 menit: spektrum serapan inframerah residu yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Neostigmin Bromida BPFI*.

B. Bagian dari lapisan air menunjukkan reaksi *Bromida* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 500 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Pada waktu interval tertentu, keluarkan 30 mL alikot, dan saring. Pipet masing-masing 10 mL dari setiap alikot, larutan baku *Neostigmin Bromida BPFI* dan air sebagai blangko, ke dalam corong pisah 125 mL. Lakukan penetapan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* mulai dengan "tambahkan 15 mL larutan".

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Neostigmin Bromida BPFI*, larutkan dalam air dan encerkan dengan air secara bertahap hingga kadar lebih kurang 40 μg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 50 mg neostigmin bromida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 50 mL air, kocok secara mekanik selama lebih kurang 30 menit, tambahkan air sampai tanda, kocok dan saring. Pipet 4 mL filtrat yang jernih ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 mL *Larutan uji* dan *Larutan baku* masing-masing ke dalam corong pisah 125 mL, tambahkan 15 mL larutan yang dibuat dengan melarutkan 25 mg *heksanitrodifenilamina P* dalam *metilen klorida P* hingga 250 mL, tanpa digerus atau dipanaskan. Kemudian tambahkan 10 mL *natrium hidroksida 5 N*, kocok kuat selama 30 detik. Ekstraksi lapisan air 3 kali, tiap kali dengan 15 mL *metilen klorida P*, kumpulkan lapisan metilen klorida dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *metilen klorida P* sampai tanda. Ukur serapan masing-masing larutan

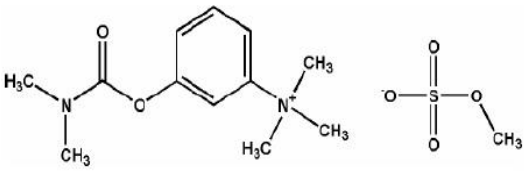
pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 420 nm, menggunakan *metilen klorida P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg zat, neostigmin bromida, $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)1{,}25C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Neostigmin Bromida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NEOSTIGMIN METILSULFAT
Neostigmine Methylsulfate



(m-Hidroksifenil) trimetilamonium metil sulfat dimetilkarbamat [51-60-5]
$C_{13}H_{22}N_2O_6S$ BM 334,39

Neostigmin metilsulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{13}H_{22}N_2O_6S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Neostigmin Metilsulfat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. Bersifat higroskopik.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Neostigmin Metilsulfat BPFI*.

B. Masukkan lebih kurang 1 mg zat ke dalam cawan porselen kecil, tambahkan 2 mL air dan 0,5 mL larutan *natrium hidroksida P* (2 dalam 5), uapkan di atas tangas uap hingga kering. Pindahkan residu ke dalam tabung reaksi kecil, panaskan segera di dalam tangas cairan yang sesuai sampai 250°, lanjutkan pemanasan pada suhu yang sama selama lebih kurang 30 detik. Dinginkan, larutkan residu dalam 0,5 mL air, dinginkan dalam air es dan tambahkan 1 mL *asam diazobenzensulfonat LP:* terjadi warna merah ceri.

C. Campurkan lebih kurang 20 mg zat dengan 500 mg *natrium karbonat P* di dalam krus kecil dan panaskan campuran hingga melebur. Didihkan massa yang telah lebur dengan 10 mL air hingga hancur, dan saring. Tambahkan ke dalam filtrat beberapa tetes *air brom LP*, panaskan hingga mendidih, asamkan dengan *asam hidroklorida P*, dan didihkan untuk menghilangkan kelebihan brom: larutan yang diperoleh menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 144° dan 149°; lakukan penetapan terhadap zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 300 mg zat yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida Pada 10 mL larutan (1 dalam 50) tambahkan 1 mL *asam nitrat 2 N* dan 1 mL *perak nitrat LP*: tidak segera terjadi opalesensi.

Ion Sulfat Pada 10 mL larutan (1 dalam 50) tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 3 N* dan 1 mL *barium klorida LP*: tidak segera terbentuk kekeruhan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 500 mL, larutkan dalam 150 mL air, tambahkan 40 mL *natrium hidroksida 2,5 N*. Hubungkan labu dengan alat destilasi dengan kondensor yang bagian ujungnya tercelup dalam 25 mL larutan *asam borat P* (1 dalam 25), destilasi lebih kurang 150 mL, tambahkan *ungu metil LP* ke dalam larutan, dan titrasi dengan *asam sulfat 0,02 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam sulfat 0,02 N
setara dengan 6,688 mg $C_{13}H_{22}N_2O_6S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI NEOSTIGMIN METILSULFAT
Neostigmine Methylsulfate Injections

Injeksi Neostigmin Metilsulfat adalah larutan steril neostigmin metilsulfat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung neostigmin metilsulfat, $C_{13}H_{22}N_2O_6S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Neostigmin Metilsulfat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. Bersifat higroskopik.

Identifikasi Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan 1 mg neostigmin metilsulfat ke dalam cawan

porselen kecil. Jika perlu, uapkan hingga 2 mL, tambahkan 0,5 mL larutan *natrium hidroksida P* (2 dalam 5), uapkan di atas tangas uap hingga kering. Pindahkan residu ke dalam tabung reaksi kecil, panaskan segera di dalam tangas cairan yang sesuai sampai 250°, lanjutkan pemanasan pada suhu yang sama selama lebih kurang 30 detik. Dinginkan, larutkan residu dalam 0,5 mL air, dinginkan dalam air es dan tambahkan 1 mL *asam diazobenzensulfonat LP:* terjadi warna merah ceri.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Neostigmin Metilsulfat BPFI*, larutkan dalam air dan encerkan secara bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 40 μg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi yang diukur saksama setara dengan lebih kurang 2 mL neostigmin metilsulfat ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan air sampai tanda.

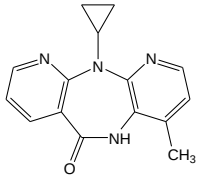
Prosedur Pipet 10 mL *Larutan uji* dan *Larutan baku* masing-masing ke dalam corong pisah 125 mL, tambahkan 15 mL larutan yang dibuat dengan melarutkan 25 mg *heksanitrodifenilamin P* dalam *metilen klorida P* hingga 250 mL, tanpa digerus atau dipanaskan. Kemudian tambahkan 10 mL *natrium hidroksida 5 N*, kocok kuat selama 30 detik. Ekstraksi lapisan air 3 kali, tiap kali dengan 15 mL *metilen klorida P*, kumpulkan lapisan metilen klorida dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *metilen klorida P* sampai tanda. Segera ukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 420 nm. Gunakan *metilen klorida P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg zat, neostigmin metilsulfat, $C_{13}H_{22}N_2O_6S$, per mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)0{,}05$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Neostigmin Metilsulfat BPFI* dalam μg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL injeksi yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, terlindung cahaya.

NEVIRAPIN
Nevirapine



11-Siklopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido [3,2-b: 2',3'-e][1,4]diazepin-6-on [129618-40-2]

$C_{15}H_{14}N_4O$ BM 266,30

Hemihidrat BM 275,31

Nevirapin berbentuk anhidrat atau hidrat yang mengandung setengah molekul air. Mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{14}N_4O$ dihitung sebagai zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol. Bentuk hidrat agak sukar larut dalam propilen glikol.

Baku Pembanding *Nevirapin Anhidrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Nevirapin Hemihidrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI*. *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nevirapin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,2% untuk nevirapin anhidrat; untuk nevirapin hemihidrat antara 3,1% dan 3,9%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran spesifik atau tidak spesifik Senyawa sejenis A nevirapin, senyawa sejenis B nevirapin dan senyawa sejenis C nevirapin masing-masing tidak lebih dari 0,2%; cemaran tidak spesifik lainnya tidak lebih dari 0,1%; total cemaran tidak lebih dari 0,6%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar amonium fosfat 0,025 M, Fase gerak, Larutan baku persediaan 1, Larutan baku persediaan

2, Larutan baku persediaan 3, dan *Larutan Resolusi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Pipet 2 mL *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 24 mg nevirapin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 4 mL *asetonitril P* dan 80 mL *Fase gerak*, sonikasi tidak kurang dari 15 menit. Biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* (lebih kurang 25 µL), rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B nevirapin, nevirapin, senyawa sejenis A nevirapin, cemaran C nevirapin, berturut-turut adalah lebih kurang 0,7; 1,0; 1,5 dan 2,8; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B nevirapin dan nevirapin tidak kurang dari 5,0 dan resolusi, *R*, antara nevirapin dan senyawa sejenis A nevirapin tidak kurang dari 7,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 80 menit dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{1}{F}\right)10.000$$

r_i adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak nevirapin dalam *Larutan baku; C* adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; W* adalah bobot nevirapin dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji; F* adalah faktor respons relatif untuk masing-masing cemaran; 1,3 untuk senyawa sejenis B nevirapin dan 1,0 untuk semua cemaran lainnya.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar amonium fosfat 0,025 M Timbang 2,88 g *amonium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam 800 mL air. Atur pH hingga lebih kurang 5,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar amonium fosfat 0,025 M-asetonitril P* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama sejumlah *Nevirapin Anhidrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume campuran *Fase gerak-asetonitril P* (20:1), sonikasi selama lebih kurang 15 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per mL *[Catatan Jangan digunakan lebih dari 78 jam]*.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume campuran *Fase gerak-asetonitril P* (3:1), sonikasi selama lebih kurang 15 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,24 mg per mL.

Larutan baku persediaan 3 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah volume campuran *Fase gerak-asetonitril P* (2,2:1), sonikasi selama lebih kurang 30 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL.

Larutan resolusi Pipet 3 mL *Larutan baku persediaan 1*, 3 mL *Larutan baku persediaan 2* dan 6 mL *Larutan baku persediaan 3* ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 3 mL *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda *[Catatan Jangan digunakan lebih dari 78 jam]*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 24 mg nevirapin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 4 mL *asetonitril P* dan 80 mL *Fase gerak*, sonikasi selama tidak kurang dari 15 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 3 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L60* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* (lebih kurang 25 µL) dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif senyawa sejenis B nevirapin, nevirapin, senyawa sejenis A nevirapin dan cemaran C nevirapin berturut-turut lebih kurang 0,7; 1,0; 1,5; dan 2,8; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B nevirapin dan

nevirapin tidak kurang dari 5,0 dan resolusi, *R*, antara nevirapin dan senyawa sejenis A nevirapin tidak kurang dari 7,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 833{,}33C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada suhu 25º, masih diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

Penandaan Etiket menyatakan anhidrat atau hemihidrat.

SUSPENSI ORAL NEVIRAPIN
Nevirapine Oral Suspension

Suspensi Oral Nevirapin mengandung nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket

Baku pembanding *Nevirapin Anhidrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Nevirapin Hemihidrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI*. *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPFI*.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281 >.

Penjerap Campuran silika gel 60 F_{254} setebal 0,25 mm.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-isopropanol P-amonium hidroksida pekat P* (18:2:0,1).

Pereaksi besi(III) klorida - kalium besi(III) sianida Larutkan lebih kurang 1,35 g *besi(III) klorida P* dalam 25 mL air. Larutkan lebih kurang 1,64 g *kalium besi(III) sianida P* dalam 25 mL air. Campur kedua larutan segera sebelum digunakan.

Larutan baku Timbang sejumlah *Nevirapin Anhidrat BPFI,* larutkan dan encerkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 10 mg nevirapin ke dalam tabung bersumbat kaca 8 mL. Pipet 2 mL *kloroform P* ke dalam tabung dan kocok, biarkan lapisan memisah. Pindahkan lapisan bawah menggunakan pipet kaca Pasteur sekali pakai dan masukkan ke dalam wadah yang lain.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, eluasi hingga *Fase gerak* merambat lebih kurang 6-7 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm dan tandai bercak. Semprot lempeng dengan penampak bercak *Pereaksi besi(III) klorida – kalium besi(III) sianida*. Harga R_f bercak utama berwarna biru (lebih kurang 0,4-0,5) yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Batas mikroba <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 cfu per mL dan total campuran jamur dan ragi tidak lebih dari 50 cfu per mL. Uji terhadap *Escherichia coli* memberikan hasil negatif.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2: 25 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{14}N_4O$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *etanol mutlak P*-air (1:1).

Fase gerak Campuran *air-asetonitril P* (77:23), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 10 mg *Nevirapin Anhidrat BPFI* dan 15 mg *metil paraben P* ke dalam labu tentukur 250-mL. Larutkan dalam lebih kurang 2 mL *Pengencer* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 28 mg *Nevirapin Anhidrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan 2 mL *Pengencer* dan sonikasi lebih kurang 1 menit. *[Catatan Pada kondisi ini baku belum terlarut sempurna]*. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda dan amati larutan secara visual untuk memastikan baku terlarut sempurna. Kadar larutan lebih kurang 56 µg per mL nevirapin.

Larutan uji Untuk mencampur sampel, kocok perlahan botol dengan membolak-balikkan dari sisi ke sisi selama lebih kurang 10 detik. Sampel harus bebas gelembung udara dan tidak boleh disonikasi. Gunakan pipet yang sesuai dengan rentang volume 1-10 mL, pipet 5 mL sampel yang setara dengan lebih kurang 50

mg nevirapin. Bersihkan kelebihan suspensi oral yang menempel pada bagian luar ujung pipet dengan hati-hati, sehingga tidak menyentuh lubang pipet. Masukkan ke dalam labu disolusi dalam waktu 1-2 detik dengan cara memasukkan ujung pipet di antara dayung dan sisi labu disolusi, kira-kira 1 cm di bawah permukaan media disolusi. Dengan cara yang sama, masukkan sampel ke dalam labu disolusi yang lain. Setelah 45 menit, ambil 5 mL larutan dari masing-masing labu disolusi, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang 2 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm, kolom pelindung 3,9 mm x 20 mm, berisi bahan pengisi *L1* dan kolom 3,9 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara nevirapin dan metil paraben tidak kurang dari 5,0 dan faktor ikutan untuk puncak nevirapin tidak lebih dari 1,8. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 14 menit dan ukur respons puncak nevirapin. Hitung persentase $C_{15}H_{14}N_4O$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C}\right)\left(\frac{900}{V}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; C* adalah kadar dalam mg per mL suspensi oral yang tertera pada etiket; *900* adalah volume dalam mL *Media disolusi*; *V* adalah volume dalam mL suspensi oral yang digunakan dan *100* adalah faktor konversi ke persen.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{14}N_4O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Masing-masing cemaran yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,1% dan jumlah cemaran yang diperoleh tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar kalium fosfat, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, dan *Larutan baku persediaan, Penetapan bobot* dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran yang tidak diketahui dalam suspensi oral, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W_U}\right)\left(\frac{W_A}{5}\right)\left(\frac{100}{L}\right)200$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak nevirapin dalam *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; W_U adalah bobot dalam g suspensi oral yang digunakan dalam *Larutan uji*; W_A adalah bobot dalam g per 5 mL suspensi oral yang diperoleh seperti tertera pada *Penetapan bobot*; *L* adalah jumlah mg per mL suspensi oral nevirapin seperti tertera pada etiket. *[Catatan Bahan tambahan dan hasil degradasi produk tidak termasuk dalam penetapan cemaran].*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *air-metanol P* (80:20).

Dapar kalium fosfat Larutkan 13,6 g *kalium fosfat monobasa P* ke dalam lebih kurang 1900 mL air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Pindahkan ke dalam labu tentukur 2000-mL dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring dan awaudarakan.

Larutan A Campuran *Dapar kalium fosfat-asetonitril P* (97:3).

Larutan B Campuran *Dapar kalium fosfat-asetonitril P* (76:24).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Nevirapin Anhidrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 20 mL *metanol P*, sonikasi dengan sesekali diaduk sampai larut. Tambahkan air sampai lebih kurang 1 cm di bawah permukaan, biarkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan cemaran persediaan Timbang saksama lebih kurang masing-masing 3 mg *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Nevirapin*

BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 20 mL *metanol P*, sonikasi sampai larut. Tambahkan air sampai lebih kurang 1 cm di bawah permukaan, biarkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 15 mL *Larutan baku persediaan* dan 2 mL *Larutan cemaran persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Penetapan bobot Gunakan pipet yang sesuai dengan rentang volume 1-10 mL, pipet sebanyak 5 mL suspensi oral. Sampel harus bebas dari gelembung udara. Masukkan ke dalam vial yang sudah ditara, dan rekam bobot suspensi oral hingga lebih kurang 0,1 mg.

Larutan uji Gunakan pipet yang sesuai dengan rentang volume 1-10 mL, ambil sampel setara dengan lebih kurang 60 mg nevirapin. Sampel harus bebas dari gelembung udara. Bersihkan kelebihan suspensi oral yang menempel pada bagian luar ujung pipet dengan hati-hati, sehingga tidak menyentuh lubang ujung pipet. Masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL yang sudah ditara. Rekam bobot contoh mendekati ± 0,1 mg. Tambahkan 40 mL *metanol P* dan sonikasi selama lebih kurang 5 menit dengan sesekali diaduk. Tambahkan air hingga lebih kurang 1 cm di bawah permukaan. Labu tidak boleh dikocok. Biarkan hingga mencapai suhu ruang dan encerkan dengan air sampai tanda. Kocok labu perlahan-lahan dan biarkan selama lebih kurang 5 menit.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom pelindung 4,6 mm x 12,5 mm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm dan kolom analitik 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit dan pertahankan suhu kolom pada 35°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-1	100	0	Isokratik
1-31	100 → 0	0 → 100	Gradien linier
31-32	0 → 100	100 → 0	Gradien linier
32-42	100	0	Kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian system*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara nevirapin dan senyawa sejenis A nevirapin tidak kurang dari 3,0; resolusi, *R*, antara nevirapin dan senyawa sejenis B nevirapin tidak kurang dari 1,7; dan faktor ikutan dari puncak nevirapin tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, dalam tiap mL suspensi oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W_U}\right)\left(\frac{W_A}{5}\right)200$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; W_U adalah bobot dalam g suspensi oral yang digunakan dalam *Larutan uji;* W_A adalah bobot dalam g per 5 mL suspensi oral yang diperoleh seperti tertera pada *Penetapan bobot.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

TABLET NEVIRAPIN
Nevirapine Tablets

Tablet Nevirapin mengandung nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nevirapin Anhidrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Nevirapin Hemihidrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI*. *Senyawa Sejenis B Nevirapin BPFI*.

Identifikasi

A. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan 25 mg nevirapin ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dalam 10 mL *diklorometan P*. Goyang larutan selama 30 hingga 60 detik. Saring melalui penyaring kaca masir hampa udara. Dengan menggunakan sebuah siring kaca lewatkan filtrat melalui penyaring teflon 0,45 µm. Keringkan ekstrak pada suhu 105º selama tidak kurang dari 1 jam. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nevirapin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar* .

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL Dapar fosfat 0,1 M pH 2,0; yang dibuat dengan mencampur 3,9 mL *asam fosfat pekat P* dengan 5,73 g *natrium fosfat monobasa P* dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Jika perlu atur pH hingga 2,0 ± 0,02 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Alat tipe 2: 50 rpm, gunakan hanya dayung yang terbuat dari baja tahan karat, jangan menggunakan dayung yang dilapisi politetrafluoroetilen.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{14}N_4O$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama lebih kurang 27 mg *Nevirapin Anhidrat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan 50 mL *etanol P* dan 250 mL *Media disolusi*. Sonikasi selama lebih kurang 20 menit hingga larut, biarkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama lebih kurang 7 mg *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Tambahkan 2 mL *Pengencer,* sonikasi hingga larut sempurna dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 25 mL *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan resolusi Pipet 25 mL *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet 25 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL kedua, encerkan dengan *Larutan baku persediaan 2* sampai tanda.

Larutan uji Lewatkan 20 mL alikot melalui penyaring nilon atau serat kaca dengan porositas 0,45 µm dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 13,5 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Lakukan penetapan persentase nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$ terlarut dengan rumus:

$$900\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{D_S}{D_U}\right)\left(\frac{W_S}{LC}\right)100$$

900 adalah volume dalam mL *Media disolusi;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* 100 adalah faktor konversi ke persen; D_S adalah faktor disolusi pada *Larutan baku;* D_U adalah faktor disolusi dalam *Larutan uji*; W_S adalah jumlah dalam mg *Nevirapin Anhidrat BPFI* yang digunakan; *LC* adalah jumlah dalam mg tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{14}N_4O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Masing-masing cemaran atau hasil degradasi yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran atau hasil degradasi yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan resolusi, Larutan baku persediaan 1, Larutan baku persediaan 2 dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Encerkan secara kuantitatif *Larutan baku persediaan 1* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,125 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* kecuali simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 13 menit dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran atau hasil degradasi dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$8000\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{A}{L}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran atau hasil degradasi yang diperoleh dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak nevirapin dalam *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg serbuk tablet yang digunakan dalam *Larutan uji*; *A* adalah bobot rata-rata tablet dalam mg; *L* adalah jumlah mg nevirapin dalam tablet yang tertera pada etiket. Abaikan semua puncak pelarut atau bahan tambahan dan puncak cemaran yang lebih kecil dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-asetonitril P* (77:23) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *etanol mutlak P*-air (1:1).

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Nevirapin Anhidrat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa Sejenis A Nevirapin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 25 mL *Larutan baku persediaan 1* ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan

Pengencer sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan resolusi Pipet 25 mL *Larutan baku persediaan 1* dan 25 mL *Larutan baku persediaan 2* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg nevirapin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan lebih kurang 150 mL *Pengencer*. Sonikasi lebih kurang 20 menit, dan kocok lebih kurang 20 menit. Biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus larutan dengan kecepatan lebih kurang 1500 rpm selama lebih kurang 5 menit. Pipet 5 mL beningan ke dalam labu tentukur 200-mL kedua dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring dan buang 2 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang, laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara nevirapin dan senyawa sejenis A nevirapin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

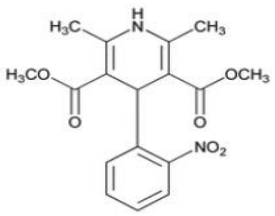
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)8000C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Nevirapin Anhidrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu 25º, masih diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

NIFEDIPIN
Nifedipine



Dimetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(o-nitrofenil)-3,5-piridinadikarboksilat [21829-25-4]
$C_{17}H_{18}N_2O_6$ BM 346,33

Nifedipin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk kuning, terurai oleh cahaya langsung.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton.

Baku pembanding *Nifedipin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Turunan Nifedipin Nitrofenilpiridin BPFI, Turunan Nifedipin Nitrosofenilpiridin BPFI. [Catatan Nifedipin langsung terurai menjadi turunan nitrosofenilpiridin oleh cahaya biasa dan cahaya buatan pada panjang gelombang tertentu. Cahaya ultraviolet sangat berpengaruh dalam pembentukan turunan nitrofenilpiridin. Lakukan penetapan kadar dan semua pengujian di tempat gelap atau berfluoresensi keemasan atau cahaya aktinik rendah. Gunakan alat kaca aktinik rendah.]*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang tidak dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nifedipin BPFI*.

B. Ke dalam labu tentukur 10-mL yang berisi 14 mg nifedipin tambahkan 1,0 mL *kloroform P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, gunakan sebagai *Larutan uji*. Ukur serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang dari 450 nm sampai 200 nm menggunakan blangko *metanol P*. Spektrum serapan *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang utama yang sama seperti pada larutan *Nifedipin BPFI* yang diperlakukan sama.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> *Metode III* Antara 171° dan 175°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan pemijaran pada suhu 600º.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Titrasi asam perklorat Timbang saksama lebih kurang 4 g zat, masukkan ke dalam Erlenmeyer 250 mL, larutkan dalam 160 mL *asam asetat glasial P* dengan tangas ultrasonik. Tambahkan 3 tetes *p-naftolbenzein LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai titik akhir warna hijau: tidak lebih dari 0,12 mL *asam perklorat 0,1 N* yang diperlukan untuk tiap gram nifedipin.

Klorida dan sulfat Pada 5,0 g zat dalam gelas piala 140 mL, tambahkan 4,0 *asam asetat 6 N* dan 46 mL air, didihkan hati-hati di atas lempeng panas, dinginkan dan saring melalui kertas bebas klorida dan sulfat. Gunakan filtrat nifedipin untuk uji berikut.

Klorida Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut: Pipet 2,5 mL filtrat nifedipin, masukkan ke dalam tabung pembanding warna, tambahkan 12,5 mL air. Pipet 10 mL larutan baku yang berisi 8,2 µg *natrium klorida P* per mL setara dengan 5 µg klorida per mL, masukkan ke dalam tabung pembanding warna yang lain, tambahkan 5,0 mL air. Ke dalam tiap tabung tambahkan 0,15 mL *asam nitrat 0,3 M* dan 0,3 mL *perak nitrat LP*. Opalesensi filtrat nifedipin yang terjadi tidak lebih kuat dari opalesensi larutan baku.

Sulfat Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan sebagai berikut: Pipet 1,5 mL larutan sulfat yang berisi kalium sulfat secukupnya dalam air dengan kadar sulfat 10 µg per mL masing-masing ke dalam 2 tabung pembanding warna, tambahkan berturut-turut ke dalam masing-masing tabung sambil dikocok terus-menerus 0,75 mL *etanol P*; 0,5 mL larutan *barium klorida P* 6,1% dan 0,25 mL *asam asetat 6 N*, kocok kembali selama 30 detik. Pipet 15 mL larutan sulfat ke dalam tabung I yang diberi tanda baku. Pipet 3 mL filtrat nifedipin dan 12 mL air ke dalam tabung II yang diberi tanda contoh. Kekeruhan yang terjadi pada tabung contoh tidak lebih kuat dari tabung baku.

Cemaran organik Tidak lebih dari 0,2% untuk masing-masing dimetil 4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetilpiridina-3,5-dikarboksilat dan dimetil-4-(2-nitrosofenil)-2,6-dimetilpiridina-3,5-dikarboksilat, yang dikandung oleh masing-masing turunan nifedipin nitrofenilpiridin dan turunan nifedipin nitrosofenilpiridin. *[Catatan Hindarkan Larutan baku dan Larutan uji dari cahaya aktinik, lakukan pengujian segera setelah Larutan baku dan Larutan uji disiapkan.]*

Fase gerak dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku nifedipin Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* (hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL), encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan pembanding A Timbang saksama sejumlah turunan *Nifedipin Nitrofenilpiridin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* (hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL), encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,6 µg per mL.

Larutan pembanding B Timbang saksama sejumlah turunan *Nifedipin Nitrosofenilpiridin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* (hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL), encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,6 µg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan pembanding A*, *Larutan pembanding B*, ke dalam wadah, tambahkan 5,0 mL *Fase gerak*.

Larutan kesesuaian sistem Campur dengan volume sama *Larutan baku nifedipin*, *Larutan pembanding A* dan *Larutan pembanding B*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatografi rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *analog* nitrofenilpiridin dan nitrosofenilpiridin tidak kurang dari 1,5; resolusi, *R*, antara turunan nitrosofenilpiridin dan nifedipin tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%. Waktu retensi relatif turunan nitrofenilpiridin, turunan nitrosofenilpiridin dan nifedipin berturut-turut adalah lebih kurang 0,8; 0,9 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tiap cemaran organik dalam nifedipin yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 250C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak cemaran organik yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Turunan Nifedipin BPFI* yang sesuai dalam mg per mL *Larutan baku*;.

Penetapan kadar *[Catatan Hindarkan Larutan baku dan Larutan uji dari cahaya aktinik, lakukan pengujian segera setelah Larutan baku dan Larutan uji disiapkan.]* Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P*-*metanol P* (50:25:25), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* (hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL), encerkan secara kuantitatif dan

jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg nifedipin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dalam 25 mL *metanol P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4.000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 250C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat.

KAPSUL NIFEDIPIN
Nifedipine Capsules

Kapsul Nifedipin mengandung nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nifedipin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, hindari pemaparan cahaya dan perlakukan dengan hati-hati. *Turunan Nifedipin Nitrofenilpiridin BPFI, Turunan Nifedipin Nitrosofenilpiridin BPFI. [Catatan Nifedipin langsung terurai menjadi turunan nitrosofenilpiridin oleh cahaya biasa dan cahaya pada panjang gelombang tertentu. Cahaya ultraviolet sangat berpengaruh dalam pembentukan turunan nitrofenilpiridin. Lakukan penetapan kadar dan semua pengujian di tempat gelap atau berfluoresensi keemasan atau cahaya aktinik rendah. Gunakan alat kaca aktinik rendah.]*

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-sikloheksan P* (1:1).

Penampak bercak Timbang berturut-turut 3 g *bismut subnitrat P* dan 30 g *natrium iodida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 3 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Nifedipin BPFI* dalam *diklormetan P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Larutan uji Lubangi pangkal dari 3 kapsul dengan gunting, keluarkan semua isi kapsul masukkan ke dalam tabung sentrifuga, bilas gunting dengan lebih kurang 20 mL *natrium hidroksida 0,1 N*. Pipet 25 mL *diklormetan P* ke dalam tabung, tutup dan balikkan beberapa kali dan buang tekanan dalam tabung secara hati-hati. Tutup kembali tabung kemudian kocok hati-hati selama 1 jam. Sentrifus tabung selama 10 menit pada kecepatan 2000 sampai 2500 rpm. Keluarkan beningan dengan aspirasi menggunakan siring dan pipet 5 mL lapisan paling bawah ke dalam vial yang sesuai.

Prosedur Campur volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Totolkan dalam bentuk pita secara terpisah masing-masing 500 µL *Larutan baku, Larutan uji*, dan campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,5 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang terlindung cahaya dan telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara sampai tidak berbau. Segera amati pita di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak utama berbentuk pita warna biru gelap. Harga R_f pita *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan campuran *Larutan baku* dan *Larutan uji* masing-masing lebih kurang 0,3. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak:* masing-masing larutan memberikan pita kompak jingga muda dengan latar belakang kuning.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan LP* (tanpa pepsin).

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 20 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Nifedipin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 340 nm. Dapat digunakan *metanol P* tidak lebih dari 1% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum

diencerkan dengan media disolusi. *[Catatan Penyaring harus diperiksa terhadap adanya nifedipin yang terserap]*.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.
Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 μg per mL.

Larutan uji Lubangi pangkal kapsul dengan gunting. Keluarkan isi kapsul ke dalam labu tentukur 200-mL, potong kapsul menjadi 2. Bilas gunting dan potongan kapsul dengan lebih kurang 20 mL *metanol P*, kumpulkan bilasan secara kuantitatif ke dalam labu tentukur di atas. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel-1 cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 350 nm, menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{T}{D}\right)C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *T* adalah jumlah dalam mg nifedipin dalam kapsul seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar nifedipin dalam μg per mL *Larutan uji* berdasarkan yang tertera pada etiket; C adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam μg per mL *Larutan baku*.

Cemaran organik Dimetil 4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetilpiridin-3,5-dikarboksilat, yang sesuai dengan turunan nifedipin nitrofenilpiridin tidak lebih dari 2% dan dimetil 4-(2-nitrosofenil)-2,6-dimetilpiridin-3,5-dikarboksilat yang sesuai dengan turunan nifedipin nitrosofenilpiridin tidak lebih dari 0,5% relatif terhadap kadar nifedipin. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan baku nifedipin dan Larutan uji terlindung cahaya aktinik. Segera lakukan pengujian terhadap Larutan baku nifedipin dan Larutan uji.]*

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Nifedipin*.

Larutan baku nifedipin Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dalam *Nifedipin*.

Larutan baku 1 Lakukan seperti *Larutan pembanding A* yang tertera pada *Cemaran organic* dalam *Nifedipin*, kecuali untuk pembuatan kadar akhir lebih kurang 6 μg per mL.

Larutan baku 2 Lakukan seperti *Larutan pembanding B* yang tertera pada *Cemaran organic* dalam *Nifedipin*, kecuali untuk pembuatan kadar akhir lebih kurang 1,5 μg per mL.

Larutan baku Pipet masing-masing 5 mL *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Campur sejumlah volume sama *Larutan baku nifedipin*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak turunan nitrofenilpiridin dan turunan nitrosofenilpiridin tidak kurang dari 1,5; resolusi, *R*, antara puncak turunan nitrosofenilpiridin dan nifedipin tidak kurang dari 1,0; dan simpangan baku relatif yang ditetapkan dari respons setiap turunan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%. Waktu retensi relatif untuk turunan nitrofenilpiridin, turunan nitrosofenilpiridin dan nifedipin berturut-turut lebih kurang 0,8; 0,9 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg masing-masing cemaran organik dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{V}{5}\right)C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak cemaran organik yang sesuai dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; V* adalah volume dalam mL *Larutan uji*; *C* adalah kadar turunan *Nifedipin BPFI* yang sesuai dalam mg per mL *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> *[Catatan Lindungi Larutan baku dan Larutan uji dari cahaya aktinik. Lakukan Penetapan kadar segera setelah penyiapan Larutan baku dan Larutan uji]*.

Fase gerak dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Nifedipin*.

Larutan uji Pindahkan seluruh isi 5 kapsul dengan bantuan sedikit *metanol P* ke dalam labu tentukur, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar nifedipin lebih kurang 0,1 mg per mL. Saring melalui penyaring tahan pelarut.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 μm dan kolom pelindung berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam

kromatogra dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nifedipin,$C_{17}H_{18}N_2O_6$, dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{V}{5}\right)C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL *Larutan uji*; *C* adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya pada suhu antara 15º dan 25º.

TABLET NIFEDIPIN
Nifedipine Tablets

Tablet Nifedipin mengandung nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nifedipin BPFI;* Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. *Cemaran 1 Nifedipin BPFI; Cemaran 2 Nifedipin BPFI.*

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg nifedipin, tambahkan 3 mL *aseton P*, kocok dan biarkan mengendap. Gunakan beningan, tambahkan 3-5 tetes *natrium hidroksida P* 20%, kocok: terjadi warna merah jingga.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *natrium lauril sulfat P* 0,25%

Alat tipe 2: 120 rpm

Waktu: 1 jam

Lakukan penetapan persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$ terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Nifedipin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dengan *metanol P* lebih kurang 10% dari volume labu. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Pipet sejumlah larutan ini, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati alikot.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$ yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Toleransi Dalam waktu 1 jam harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{17}H_{18}N_2O_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan pengujian terlindung dari cahaya.]*

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar nifedipin lebih kurang 1 mg per mL. Sentrifus dan gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama setotal cemaran *1 Nifedipin BPFI* dan *Cemaran 2 Nifedipin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut 1,0 mg per mL dan 0,5 mg per mL. Pipet 1 mL, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 1,0 mL *Larutan uji*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase cemaran 1 nifedipin dan cemaran 2 nifedipin, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak cemaran 1 nifedipin atau cemaran 2 nifedipin; r_T adalah total respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Batas (%)
Cemaran 1	1,0
Cemaran 2	0,5
Cemaran lain	1,0
Total cemaran	2,0

Abaikan respons puncak yang kurang dari 0,02 kali respons puncak utama

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan pengujian terlindung dari cahaya.]*

Fase gerak Campuran *metanol P*-air (6:4). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg nifedipin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan sejumlah *metanol P*, sonikasi, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Kocok dan saring. Pipet 5 mL filtrat ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar nifedipin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

TABLET LEPAS LAMBAT NIFEDIPIN
Nifedipine Extended-Release Tablets

Tablet Lepas Lambat Nifedipin mengandung nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nifedipin BPFI;* Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, hindari pemaparan cahaya dan perlakukan dengan hati-hati. *Turunan Nifedipin Nitrofenilpiridin BPFI, Turunan Nifedipin Nitrosofenilpiridin BPFI.*

[Catatan Nifedipin langsung terurai menjadi turunan nitrosofenilpiridin oleh cahaya biasa dan cahaya buatan pada panjang gelombang tertentu. Cahaya ultraviolet sangat berpengaruh dalam pembentukan turunan nitrofenilpiridin. Lakukan Penetapan kadar dan semua pengujian di tempat gelap atau berfluoresensi keemasan atau cahaya aktinik rendah. Gunakan alat kaca aktinik rendah.]

Identifikasi

Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali pengenceran lebih lanjut dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Nifedipin*, kecuali pengenceran lebih lanjut dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang yang sama.

Disolusi <1231> *Uji 1* Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus mencantumkan memenuhi syarat *Uji 1 Disolusi FI*.

Media disolusi: 50 mL air

Alat tipe 7 Lakukan seperti tertera pada *Pelepasan obat* <961>: Antara 15 dan 30 rpm. Jangan gunakan cakram, tapi gunakan tangkai gelas pleksi 25 cm, sisi tablet ditempelkan pada tangkai dengan bantuan lem tidak larut air. Wadah larutan adalah tabung uji dengan panjang 150-200 mm dan pertahankan suhu tangas air pada 37±0,5°. Pada akhir setiap interval uji, sistem dipindahkan ke deret berikutnya berupa tabung uji baru berisi 50 mL *Media disolusi* segar.

Waktu: 4, 8, 12, 16, 20 dan 24 jam.

Pengencer Campuran *metanol P*-air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Nifedipin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 50 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif larutan dengan *Pengencer* hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,4 µm; jika perlu encerkan dengan *Pengencer*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada setiap interval waktu 4 jam, dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 338 nm menggunakan sel 0,5-cm. *[Catatan Untuk periode 4 jam, tetapkan serapan pada 456 nm, dan gunakan penetapan ini untuk mengoreksi pengaruh bahan tambahan tablet.]*

Toleransi Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$ yang dilepaskan dan terlarut secara invivo pada interval waktu tertentu memenuhi *Tabel Penerimaan 2* seperti tertera pada etiket.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut*
4	Antara 5-17%
8	-
12	Antara 43-80%
16	-
20	-
24	Tidak kurang dari 80%

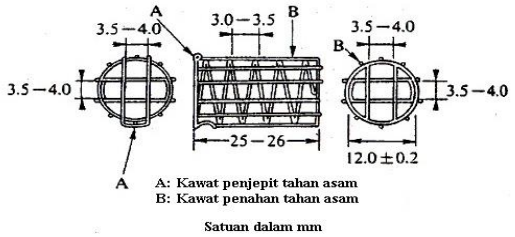
*Jumlah terlarut didasarkan pada jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus mencantumkan memenuhi syarat *Uji 2 Disolusi FI*.

Dapar Timbang 330,9 g *natrium fosfat dibasa P* dan 38 g *asam sitrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan air untuk melarutkan, tambahkan 10 mL *asam fosfat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Media disolusi: 900 mL campuran *Dapar* – larutan *natrium lauril sulfat P* 10%. Buat campuran 125,0 mL *Dapar* dengan 1000 mL larutan *natrium lauril sulfat P* 10% dan encerkan dengan air hingga 10.000 mL. Jika perlu atur pH hingga 6,8.

Alat tipe 2: 50 rpm dengan sinker seperti pada *Gambar*.



Gambar

Waktu: 3, 6 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,11 mg per mL. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 350 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit dan pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$ yang terlarut.

Toleransi Persentase jumlah nifedipin $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada waktu tertentu berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket memenuhi *Tabel penerimaan 2*.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
3	Antara 10-30%
6	Antara 40-65%
12	Tidak kurang dari 80%

Uji 3 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji 3 Disolusi FI*.

Untuk tablet nifedipin 30 mg.

Fase 1

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat 0,05 M pH 7,5*.

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 1 jam

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,034 mg per mL. *[Catatan Jika perlu gunakan metanol P tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan nifedipin.]*

[Catatan Setelah mencapai waktu, ambil tablet dari labu disolusi, letakkan pada sinker, dan pindahkan tablet dan sinker ke labu disolusi berisi media disolusi untuk Fase 2.] Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada *Fase 1* dengan mengukur serapan filtrat alikot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Fase 2

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan P* tanpa enzim, mengandung *natrium lauril sulfat 0,5%*, pH 1,2.

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 1, 4, 8, dan 12 jam

Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,034 mg per mL. *[Catatan Jika perlu gunakan metanol P tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan nifedipin.]*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada *Fase 2* dengan mengukur serapan filtrat alikot dan *Larutan baku* pada

panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada waktu tertentu berdasarkan yang tertera pada etiket memenuhi *Tabel penerimaan 2*.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut*
1	Tidak lebih dari 30%
4	Antara 30-55%
8	Tidak kurang dari 60%
12	Tidak kurang dari 80%

*Untuk setiap unit dosis, tambahkan persentase zat yang terlarut dalam *dapar fosfat 0,05M pH 7,5* dari *Fase 1* ke dalam jumlah zat yang terlarut pada tiap waktu tertentu dari *Fase 2*.

Untuk tablet nifedipin 60 mg.

Fase 1

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat 0,05M pH 7,5*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 25 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,067 mg per mL. *[Catatan Jika perlu gunakan metanol P tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan nifedipin.]*

Prosedur [Catatan Setelah mencapai waktu, ambil tablet dari labu disolusi, letakkan pada sinker, dan pindahkan tablet dan sinker ke labu disolusi berisi media disolusi untuk fase 2.] Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada *Fase 1* dengan mengukur serapan filtrat alikot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Fase 2

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan P* tanpa enzim, mengandung *natrium lauril sulfat 0,5%*, pH 1,2.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 1, 4, 8, dan 12 jam.

Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,067 mg per mL. *[Catatan Jika perlu gunakan metanol P tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan nifedipin.]*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada *Fase 2* dengan mengukur serapan filtrat alikot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada waktu tertentu berdasarkan yang tertera pada etiket memenuhi *Tabel penerimaan 2*.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut*
1	Tidak lebih dari 30%
4	Antara 40-70%
8	Tidak kurang dari 70%
12	Tidak kurang dari 80%

*Untuk setiap unit dosis, tambahkan persentase zat yang terlarut pada *Fase 1* ke dalam jumlah zat terlarut pada tiap waktu tertentu dari *Fase 2*.

Uji 4 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji 4 Disolusi FI*.

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan P* tanpa enzim, mengandung *natrium lauril sulfat 0,5%*, pH 1,2.

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 1, 4, dan 12 jam

Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,067 mg per mL untuk tablet 60 mg dan 0,034 mg per mL untuk tablet 30 mg. *[Catatan Jika perlu gunakan metanol P tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan nifedipin.]*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada waktu tertentu berdasarkan yang tertera pada etiket memenuhi *Tabel penerimaan 2*.

Untuk Tablet Nifedipin 30 mg

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	Antara 12-35%
4	Antara 44-67%
12	Tidak kurang dari 80%

Untuk Tablet Nifedipin 60 mg

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	Antara 10-30%
4	Antara 40-63%
12	Tidak kurang dari 80%

Uji 5 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji 5 Disolusi FI*.

Media disolusi: 50 mL air.

Alat tipe 7 Lakukan seperti tertera pada *Pelepasan obat* <961>: 30 pencelupan per menit. Gunakan tangkai gelas pleksi 25 cm, sisi tablet ditempelkan pada tangkai dengan bantuan lem tidak larut air. Wadah larutan adalah tabung uji 25 mm dengan panjang 150-200 mm dan pertahankan suhu tangas air pada 37±0,5°.

Waktu : 4, 12, dan 24 jam.

Pengencer 1 Campuran *metanol P-asetonitril P* (1:1).

Pengencer 2 Campuran *Pengencer1*- air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Nifedipin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 50 mL *Pengencer 1*, dan encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif larutan dengan *Pengencer 2* hingga kadar lebih kurang 0,01; 0,05; dan 0,20 mg per mL yang digunakan untuk alikot pada waktu berturut-turut 4, 12, dan 24 jam.

Prosedur [Catatan Untuk periode waktu 4 jam, saring alikot, dan tetapkan serapan pada 456 nm. Gunakan nilai serapan ini untuk mengoreksi pengaruh bahan tambahan tablet.] Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$ yang terlarut pada waktu tertentu dengan mengukur serapan alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, jika perlu encerkan filtrat dengan campuran *Pengencer 1* dan air hingga campuran akhir air-*metanol P*-*asetonitril P* (2:1:1) dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan sel 0,5-cm dan *Pengencer 2* sebagai blangko.

Toleransi Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada waktu tertentu berdasarkan yang tertera pada etiket memenuhi *Tabel penerimaan 2*.

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
4	Tidak lebih dari 14%
12	Antara 39-75%
24	Tidak kurang dari 75%

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Turunan nifedipin nitrofenilpiridin tidak lebih dari 2,0% dan turunan nifedipin nitrosofenilpiridin tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan uji ini segera setelah penyiapan Larutan baku Nifedipin dan Larutan uji.]*

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Nifedipin*.

Larutan baku Nifedipin, *Larutan pembanding A* dan *Larutan pembanding B* Lakukan seperti pada uji *Cemaran organik* dalam *Nifedipin*, kecuali gunakan larutan nifedipin dengan kadar lebih kurang 6 dan 1,5 µg per mL berturut-turut untuk *Larutan pembanding A* dan *Larutan pembanding B*.

Larutan kesesuaian sistem Buat campuran volume sama *Larutan baku Nifedipin*, *Larutan pembanding A* dan *Larutan pembanding B.*

Larutan baku Pipet 5 mL masing-masing *Larutan baku nifedipin, Larutan pembanding A*, dan *Larutan pembanding B* ke dalam wadah, tambahkan 5,0 mL *Fase gerak*. Tiap mL larutan ini mengandung lebih kurang 2 µg per mL *Turunan Nifedipin Nitrofenilpiridin BPFI* dan 0,5 µg per mL *Turunan Nifedipin Nitrosofenilpiridin BPFI*.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak turunan nifedipin nitrosofenilpiridin dan puncak turunan nitrosofenilpiridin tidak kurang dari 1,5; resolusi, *R*, antara puncak turunan nitrosofenilpiridin dan nifedipin tidak kurang dari 1,0; dan untuk setiap turunan nifedipin simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase cemaran organik dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak cemaran organik yang sesuai dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar baku pembanding turunan nifedipin yang sesuai dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar nifedipin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan penetapan kadar segera setelah Larutan baku dan Larutan uji dibuat]*

Fase gerak dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Nifedipin*.

Pengencer Campuran *asetonitril P- metanol P* (1:1).

Larutan uji Gunakan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 420 mg nifedipin, serbukkan dan masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL yang berisi 130 mL air; atau masukkan tablet utuh ke dalam blender berkecepatan tinggi dengan kapasitas wadah 400 mL yang berisi 130 mL air, homogenisasi hingga diperoleh suspensi homogen (lebih kurang 2 menit) dan pindahkan suspensi ke dalam labu tentukur 250-mL dengan bantuan *Pengencer*. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan kocok selama 30 menit. Sentrifus suspensi dan gunakan beningan. Pipet 3 mL beningan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, saring. Larutan ini mengandung nifedipin lebih kurang 0,1 mg per mL. *[Catatan Sisihkan sebagian Larutan uji untuk digunakan pada uji Cemaran organik]*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung

2,1 mm x 3 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

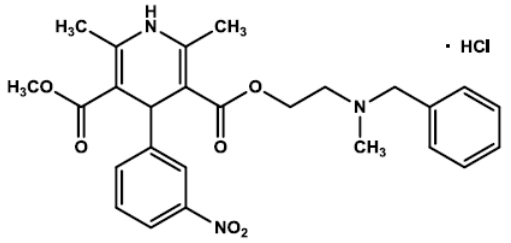
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar nifedipin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket, cantumkan uji disolusi yang digunakan.

NIKARDIPIN HIDROKLORIDA
Nicardipine Hydrochloride



2-(Benzilmetilamino)etil metil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(m-nitropenil)-3,5-piridindikarboksilat monohidroklorida [54527-84-3]
$C_{26}H_{29}N_3O_6$.HCl BM 515,99
Nikardipin basa
$C_{26}H_{29}N_3O_6$ BM 479,52
[55985-32-5]

Nikardipin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{26}H_{29}N_3O_6$.HCl, dihitung terhadap zat kering.

Baku pembanding *Nikardipin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *Kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nikardipin Hidroklorida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>. Lakukan penetapan menggunakan larutan zat 2,5 mg per mL dalam *metanol P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, lindungi dari cahaya.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik *[Catatan Lindungi semua larutan dari cahaya]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, *Larutan A*, *Fase gerak*, dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nikardipin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL. Sonikasi hingga larut sempurna.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram tidak kurang dari 4 kali waktu retensi nikardipin dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak nikardipin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Nikardipin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Analog nikardipin piridin	0,67	0,1
Nikardipin	1,00	-
Analog nikardipin dimetil ester	1,20	0,5
Analog nikardipin bis	1,33	0,5
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	1,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* dalam air dengan kadar lebih kurang 6,8 g per L. Atur pH hingga 4,8 dengan penambahan *kalium hidroksida P*.

Larutan A Campuran *asetonitril P-metanol P* (82:18).

Fase gerak Campuran *Larutan A-Dapar* (40:60). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Nikardipin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Fase gerak* lebih kurang 10% dari volume labu, sonikasi selama 2 menit. Tambahkan larutan hidrogen peroksida 10% sebanyak 10% dari volume labu. Diamkan selama 30 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. *[Catatan Nikardipin hidroklorida akan terdegradasi membentuk analog nikardipin piridin, analog nikardipin dimetil ester, analog nikardipin bis. Larutan dibuat segar untuk menghindari degradasi lebih jauh]*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nikardipin Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dan encerkan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. *[Catatan Lakukan sonikasi hingga larut sempurna]*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom antara 35° dan 40°. *[Catatan atur suhu kolom untuk memperoleh resolusi yang baik]*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nikardipin hidroklorida, $C_{26}H_{29}N_3O_6$.HCl dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Nikardipin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

INJEKSI NIKARDIPIN HIDROKLORIDA
Nicardipine Hydrochloride Injection

Injeksi Nikardipin Hidroklorida adalah larutan steril nikardipin hidroklorida. Mengandung nikardipin hidroklorida, $C_{26}H_{29}N_3O_6$.HCl dan sorbitol masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nikardipin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Sorbitol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, bersifat higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *N-Benzil-N-metil-etanolamin BPFI.*

Identifikasi

Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 8,33 unit Endotoksin FI per mg nikardipin hidroklorida.

pH <1071> Antara 3,0 dan 3,9.

N-Benzil-N-metil-etanolamin Tidak lebih dari 0,7%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair*

kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan lebih kurang 2,80 g *natrium perklorat monohidrat P* dalam 1 L air. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam perklorat P*.

Larutan B Campuran *asetonitril P-metanol P* (500:500).

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (20:80).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *N-Benzil-N-metil-etanolamin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer* lebih kurang 70% dari volume. Sonikasi sampai larut. Dinginkan, dan encerkan dengan *Pengencer*. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Kadar *N-Benzil-N-metil-etanolamin BPFI* dalam larutan lebih kurang 2,5 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah injeksi, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL nikardipin hidroklorida berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30° dan suhu sampel 10°. *[Catatan atur suhu kolom untuk memperoleh resolusi yang baik.]* Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	95	5
10	82	18
12	20	80
22	20	80
24	95	5
32	95	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase *N-Benzil-N-metil-etanolamin* dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah adalah respons puncak *N-Benzil-N-metil-etanolamin* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *N-Benzil-N-metil-etanolamin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Sorbitol Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* dalam air dengan kadar lebih kurang 1 g per L.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (700:300). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sorbitol BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 4,8 mg per mL. Sonikasi untuk meningkatkan kelarutan. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Larutan uji Keluarkan isi tidak kurang dari 3 vial, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 4,8 mg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. *[Catatan Larutan uji stabil selama 24 jam].*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L8* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu detektor pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama 2 kali waktu retensi sorbitol dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sorbitol dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah adalah respons puncak sorbitol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sorbitol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar sorbitol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *natrium perklorat monohidrat P* dalam air dengan kadar lebih kurang 3,5 g per L. Tambahkan 1 mL trietilamin per L larutan, atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *asam perklorat P*.

Larutan B Campuran *asetonitril P-metanol P* (700:300).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nikardipin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* lebih kurang 60% dari volume labu. Sonikasi sampai larut. Dinginkan, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Kadar *Nikardipin Hidroklorida BPFI* dalam larutan lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *metanol P* hingga kadar setara dengan lebih kurang 2 mg per mL nikardipin hidroklorida. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. *[Catatan Larutan uji stabil selama 42 jam pada suhu 10°.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 239 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan suhu sampel pada 10°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	70	30
15	70	30
55	35	65
60	35	65
62	70	30
70	70	30

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak nikardipin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Nikardipin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Nikardipin monoasid	0,72	1,00	0,2
Analog nikardipin piridin	0,94	0,42	0,9
Nikardipin	1,00	1,00	-
Cemaran lain	-	-	0,2
Total cemaran	-	-	3,5

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium dihidrogen fosfat P* dalam air dengan kadar lebih kurang 1,36 g per L.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (800:200). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P-Dapar* (50:50).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nikardipin Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Sonikasi untuk meningkatkan kelarutan. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Buang 2-3 mL filtrat pertama.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm. Buang 2-3 mL filtrat pertama. *[Catatan Larutan uji stabil selama lebih kurang 26 jam.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama tidak kurang dari 2 kali waktu retensi nikardipin hidroklorida dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nikardipin hidroklorida, $C_{26}H_{29}N_3O_6$.HCl dalam injeksi dengan rumus:

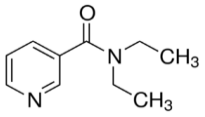
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Nikardipin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca berwarna gelap, dosis tunggal.

Penandaan Pada etiket dicantumkan untuk diencerkan hingga dosis tertentu dengan cairan intravena yang sesuai sebelum digunakan.

NIKETAMIDA
Nikethamide



N,N-dietilpiridina-3-karboksamida [59-26-7]
$C_{10}H_{14}N_2O$ BM 178,2

Niketamida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{10}H_{14}N_2O$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Cairan seperti minyak atau massa hablur; tidak berwarna atau agak kekuningan; berbau lemah dan khas.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan etanol, dengan kloroform dan dengan eter.

Baku pembanding *Niketamida BPFI; Etilnikotinamida BPFI.*

Identifikasi Uji *A* dapat diabaikan jika uji *B,C* dan *D* dilakukan. Uji *C* dan *D* dapat diabaikan jika uji *A* dan *B* dilakukan.

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Niketamida BPFI.*

B. Spektrum serapan larutan 0,0015% dalam *asam hidroklorida 0,01 N* setebal 2 cm pada panjang gelombang 230 nm sampai 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada 263 nm. Serapan jenis pada panjang gelombang 263 nm adalah lebih kurang 285.

C. Panaskan 100 mg zat dengan 1 mL *natrium hidroksida 2 N*: terjadi bau khas dietilamina, yang makin lama makin kuat, yang membirukan kertas *lakmus P*.

D. Pada 2 mL larutan 0,1% tambahkan 2 mL *sianogen bromida LP* dan 3 mL larutan *anilina P* 2,5%, kocok: terjadi warna kuning.

pH <1071> 6,0 sampai 7,8; lakukan penetapan menggunakan larutan 25%.

Kejernihan larutan Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan bentuk cair atau cairan yang diperoleh dengan pemanasan secara hati-hati.

Warna dan akromisitas <1291> *Metode III* Warna tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W5*.

Indeks bias <1001> 1,524 sampai 1,526.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan 10,0% dan *Larutan baku timbal* (1 bpj Pb) sebagai larutan baku.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan 1 Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 4%.

Larutan 2 Timbang saksama sejumlah *Etilnikotinamida BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,04%.

Larutan 3 Encerkan *Larutan 2* dengan *metanol P* hingga kadar 0,004%.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan 1, Larutan 2* dan *Larutan 3* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel* GF_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi fase gerak kloroform *P-n-propanol P* (75:25). Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak etilnikotinamida dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 2* dan bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 3*.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

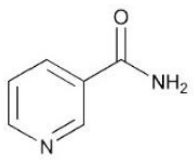
Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,3%; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, larutkan dalam campuran 20 mL *asam asetat glasial P* dan 5 mL *anhidrida asetat P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV,* tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 17,82 mg $C_{10}H_{14}N_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NIKOTINAMIDA
Niasinamida
Nicotinamide



Piridina-3-karboksamida [98-92-0]
$C_6H_6N_2O$ BM 122,12

Nikotinamida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_6H_6N_2O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa pahit. Larutan bersifat netral terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam gliserin.

Baku pembanding *Nikotinamida BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Niasin BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nikotinamida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per mL menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nikotinamida BPFI*; perbandingan A_{245}/A_{262} adalah antara 0,63 dan 0,67.

Jarak lebur <1021> Antara 128° dan 131°.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam desikator di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 200 mg zat dalam 5 mL *asam sulfat P*: warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan A*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium 1-heptan sulfonat 0,005 M–metanol P* (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Nikotinamida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam lebih kurang 3 mL air, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet sejumlah larutan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar 0,04 mg per mL.

Larutan baku niasin Buat seperti tertera pada *Larutan baku*, kecuali gunakan *Niasin BPFI*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam lebih kurang 3 mL air, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet sejumlah larutan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar 0,04 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Campur sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan baku niasin.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*; resolusi, *R*, antara puncak niasin dan nikotinamida tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nikotinamida, $C_6H_6N_2O$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; Cs* adalah kadar *Nikotinamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *Cu* adalah kadar *Nikotinamida* dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET NIKOTINAMIDA
Tablet Niasinamida
Nicotinamide Tablets

Tablet Nikotinamida mengandung Nikotinamida, $C_6H_6N_2O$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku Pembanding *Nikotinamida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 0,1 g nikotinamida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 25 mL *etanol mutlak P*, kocok selama 15 menit, saring dan uapkan filtrat hingga kering pada tangas air. Spektrum serapan inframerah residu menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nikotinamida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada *Penetapan kadar* yang diukur pada jarak 230 hingga 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada 262 nm dan dua bahu pada 258 nm dan 269 nm.

C. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg nikotinamida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 50 mL air, kocok dan saring. Pipet 2 mL filtrat, tambahkan 2 mL *sianogen bromida LP* dan 3 mL larutan *anilin P* 2,5%, kocok: terjadi warna kuning.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air - *etanol P* - *kloroform P* (10:45:48).

Larutan baku Encerkan 1 mL *Larutan A* dengan *etanol mutlak P* hingga 400 mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 0,1 g nikotinamida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 15 mL *etanol mutlak P*, kocok, saring dan uapkan hingga kering pada tangas air. Larutkan residu hingga larut sempurna dengan 1 mL *etanol mutlak P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel* F_{254} (silika gel 60 F_{254}). Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga 10 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: ukuran dan intensitas masing-masing bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak pada *Larutan baku* (0,25%).

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 50 mg nikotinamida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda, saring. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nikotinamida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL.

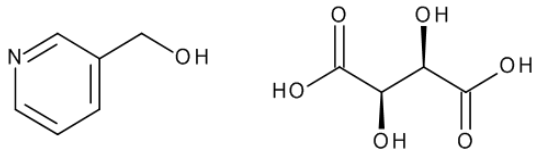
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 262 nm. Hitung persentase nikotinamida, $C_6H_6N_2O$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan nikotinamida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Nikotinamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar nikotinamida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

NIKOTINIL ALKOHOL TARTRAT
Nicotinyl Alcohol Tartrate



3-piridilmetanol hidrogen tartrat [6164-87-0]
$C_6H_7NO.C_4H_6O_6$ BM 259,2

Nikotinil alkohol tartrat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_6H_7NO.C_4H_6O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih, atau hampir putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Nikotinil Alkohol Tartrat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 0,004% dalam *asam hidroklorida 0,1 N* pada panjang gelombang 230 nm sampai 350 nm menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang 261 nm. Serapan pada 261 nm lebih kurang 0,84.

B. Pada uji *Cemaran organik*, bercak utama yang diperoleh dari *Larutan 2* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

C. Menunjukkan reaksi *Tartrat* cara *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> 2,8 sampai 3,7; lakukan penetapan menggunakan larutan 5%.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 5,0%.

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan W5*; lakukan penetapan menggunakan larutan 5,0%.

Suhu lebur <1021> 146º sampai 150º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 12 mL larutan yang diperoleh dengan melarutkan sisa pemijaran dalam 1 mL *asam hidroklorida 2 N* dan encerkan dengan air sampai 20 mL. Gunakan *Larutan baku timbal* (2 bpj) sebagai pembanding.

Nikotinaldehid Serapan campuran 10 mL larutan zat 10% dan 10 mL larutan *fenilhidrazina hidroklorida P* 1,0% dalam *asam fosfat 3,6 M*, yang diencerkan dengan air hingga 50 mL dan biarkan selama 30 menit, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 370 nm terhadap blangko larutan *fenilhidrazina hidroklorida P* 0,20% dalam *asam fosfat 0,72 M*, tidak lebih besar dari serapan 50 mL larutan piridina-3-karboksaldehid 0,0010% yang diperlakukan sama.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *diklorometan P-1,4-dioksan P-metanol P-amonium hidroksida P* (50:30:16:4).

Larutan 1 Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *amonium hidroksida 0,1 N* hingga kadar 25%.

Larutan 2 Encerkan *Larutan 1* dengan *amonium hidroksida 0,1 N* hingga kadar 0,050%.

Larutan pembanding Timbang saksama sejumlah 3-pikolilamina, larutkan dalam *amonium hidroksida 0,1 N* hingga kadar 0,050%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nikotinil Alkohol Tartrat BPFI*, *larutkan* dalam *amonium hidroksida 0,1 N* hingga kadar 0,050%.

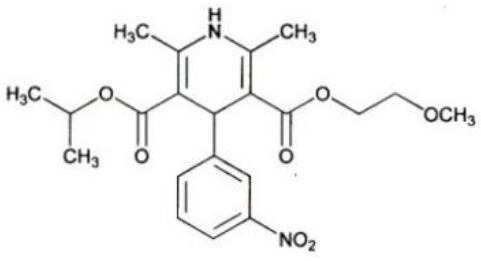
Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan 1* dan *Larutan 2*, *Larutan pembanding* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel* GF_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semprot lempeng dengan larutan 2,4,6-trinitroklorobenzen 2% dalam *etanol mutlak P*, keringkan dengan aliran udara dan semprot dengan larutan *natrium karbonat dekahidrat P* 5%. Bercak *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan pembanding* 3-pikolilamina. Bercak lain selain bercak utama *Larutan 1* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan 2*. Abaikan bercak asam tartrat pada garis penotolan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Titrasi Bebas Air* <711> menggunakan lebih kurang 250 mg zat yang ditimbang saksama, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* dan tentukan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 25,92 mg $C_6H_7NO.C_4H_6O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

NIMODIPIN
Nimodipine



Isopropil 2-metoksietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(m-nitrofenil)-3,5-piridindikarboksilat [66085-59-4]
$C_{21}H_{26}N_2O_7$ BM 418,44

Nimodipin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{21}H_{26}N_2O_7$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Baku pembanding *Nimodipin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa*

Sejenis A Nimodipin BPFI [Catatan Larutan baku, Larutan uji terlindung cahaya, lakukan penetapan segera di bawah cahaya redup atau gunakan alat gelas aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nimodipin BPFI*.

B.Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku 1* seperti diperoleh pada *Cemaran organik.*

Rotasi jenis <1081> Antara -10° dan +10°. Gunakan larutan zat 50 mg per mL dalam *aseton P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Senyawa sejenis A nimodipin tidak lebih dari 0,1%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air - *metanol P* - *tetrahidrofuran P* (3:1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Nimodipin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *tetrahidrofuran P* lebih kurang 10% dari volume labu tentukur, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,6 mg per mL. Encerkan larutan ini dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3,2 µg per mL.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Nimodipin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *tetrahidrofuran P* lebih kurang 10% dari volume labu tentukur, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *Nimodipin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI* masing-masing lebih kurang 0,8 mg per mL. Encerkan larutan dengan *Fase gerak* hingga kadar *Nimodipin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI* masing-masing lebih kurang 1,6 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dalam 2,5 mL *tetrahidrofuran P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A nimodipin dan nimodipin tidak kurang dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Untuk tujuan identifikasi, waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A nimodipin dan nimodipin berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak. *[Catatan Rekam kromatogram Larutan uji selama empat kali waktu retensi nimodipin]*. Hitung persentase senyawa sejenis A dalam nimodipin dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\frac{100}{1000}$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis Animodipin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku 2*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI*, dalam µg per mL *Larutan baku 2;* C_U adalah kadar nimodipin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang: didapatkan tidak lebih dari 0,1% senyawa sejenis A nimodipin. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\frac{100}{1000}$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak nimodipin dari *Larutan baku 1*; C_S adalah kadar *Nimodipin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku 1;* C_U adalah kadar nimodipin, dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang: didapatkan cemaran lain tidak lebih dari 0,2%; dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 180 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 100 mL, tambahkan campuran 25 mL *butil alkohol tersier P* dan 25 mL *asam perklorat LP*, panaskan hati-hati sambil diaduk hingga larut. Tambahkan 0,1 mL *feroin LP*. Titrasi dengan *serium sulfat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko, jika perlu lakukan koreksi.

Tiap mL serium sulfat 0,1 N
setara dengan 20,92 mg $C_{21}H_{26}N_2O_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan pada suhu 25º masih diperbolehkan antara 15º dan 30º.

INJEKSI NIMODIPIN
Nimodipine Infusion

Injeksi Nimodipin adalah larutan steril nimodipin dalam pelarut air etanolat yang sesuai dan siap digunakan. Mengandung nimodipin, $C_{21}H_{26}N_2O_7$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nimodipin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-sikloheksan P* (40:60).

Penampak bercak Masukkan sejumlah *2,6-diklorokuinonklorimid* dalam *etanol P* hingga kadar 1 mg per mL dan panaskan pada suhu 110° selama lebih kurang 3 menit. Larutan dibuat segar.

Larutan uji Ekstraksi beberapa volume injeksi yang berisi 4 mg nimodipin dengan 4 mL *diklorometan P* dan gunakan lapisan diklorometan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nimodipin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *diklorometan P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Campuran larutan uji dan larutan baku Campuran sejumlah volume sama *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Campuran larutan uji dan larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel* F_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat sampai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm, semprot dengan *Penampak bercak.* Bercak nimodipin berwarna hijau kecoklatan sampai hijau kebiruan; bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*; bercak *Campuran larutan uji dan larutan baku* merupakan satu bercak yang kompak.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,0 unit Endotoksin FI per mL injeksi nimodipin.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji persediaan Ukur saksama sejumlah injeksi nimodipin, masukkan ke dalam labu yang sesuai, encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga kadar nimodipin lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Pipet 1 mL *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Nimodipin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak nimodipin dan senyawa sejenis A nimodipin tidak kurang dari 1,5; dan faktor ikutan puncak nimodipin tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel.*

Nama	Batas (%)
Senyawa sejenis A nimodipin	tidak lebih besar dari respons puncak *Larutan baku* (0,5%)
Cemaran lain	tidak lebih besar dari respons puncak *Larutan uji* (0,2%)
Total cemaran selain senyawa sejenis A nimodipin	tidak lebih besar dari 2,5 kali respons puncak *Larutan uji* (0,5%)

Abaikan setiap respons puncak kurang dari 0,25 kali respons puncak utama *Larutan uji* (0,05%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-tetrahidrofuran P*-air (12:24:64). Saring dan awaudarakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah injeksi nimodipin, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga kadar nimodipin lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nimodipin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Nimodipin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,002 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit dan pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara dua puncak utama tidak kurang dari 1,3; dan faktor ikutan puncak nimodipin tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nimodipin, $C_{21}H_{26}N_2O_7$ dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Nimodipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar nimodipin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Tidak boleh kontak dengan polivinil klorida (PVC).

TABLET NIMODIPIN
Nimodipine Tablets

Tablet Nimodipin mengandung nimodipin, $C_{21}H_{26}N_2O_7$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nimodipin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-sikloheksan P* (40:60).

Penampak bercak Masukkan sejumlah *2,6-diklorokuinonklorimid* dalam *etanol P* dan panaskan pada suhu 110° selama lebih kurang 3 menit.

Larutan uji Kocok sejumlah serbuk tablet setara 60 mg nimodipin dengan 10 mL *etil asetat P* selama lebih kurang 15 menit, sentrifus dan gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nimodipin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *etil asetat P* hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Campuran larutan uji dan larutan baku Campuran sejumlah volume sama *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Campuran larutan uji dan larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel* F_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat sampai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada udara, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semprot dengan *Penampak bercak:* Bercak nimodipin berwarna ungu keabuan; harga R_f dan warna yang diperoleh pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*; bercak utama *Campuran larutan uji dan larutan baku* merupakan satu bercak yang kompak.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Dapar asetat Timbang saksama lebih kurang 0,299 g *natrium asetat P*, larutkan dalam 50 mL air, tambahkan lebih kurang 0,174 g *asam asetat glasial P* dan encerkan hingga 100 mL dengan air.

Media disolusi: 900 mL *Dapar asetat pH 4,5* dengan penambahan *natrium dodesil sulfat P* dengan kadar 0,3% pada suhu 37°.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{26}N_2O_7$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dengan serapan larutan baku *Nimodipin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang yang sama lebih kurang 340 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q), nimodipin, $C_{21}H_{26}N_2O_7$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Syarat lain Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 60 mg nimodipin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *metanol P*, kocok dengan bantuan ultrasonik selama lebih kurang 5 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, sentrifus dan gunakan beningan.

Larutan uji Pipet 1 mL *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Nimodipin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 2 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak nimodipin dan senyawa sejenis A nimodipin tidak kurang dari 1,5; dan faktor ikutan puncak nimodipin tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Batas (%)
Senyawa sejenis A nimodipin	tidak lebih besar dari respons puncak *Larutan baku* (0,5%)
Cemaran lain	tidak lebih besar dari respons puncak *Larutan uji* (0,2%)
Total cemaran selain senyawa sejenis A nimodipin	tidak lebih besar dari 2,5 kali respons puncak *Larutan uji* (0,5%)

Abaikan setiap respons puncak kurang dari 0,25 kali respons puncak utama *Larutan uji* (0,05%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-tetrahidrofuran P*-air (13:26:60). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 60 mg nimodipin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *metanol P*, kocok dengan bantuan ultrasonik selama lebih kurang 5 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, sentrifus dan gunakan beningan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nimodipin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Nimodipin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Nimodipin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,02 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit dan pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak utama tidak kurang dari 1,5; dan faktor ikutan puncak nimodipin tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nimodipin, $C_{21}H_{26}N_2O_7$ dalam tablet dengan rumus:

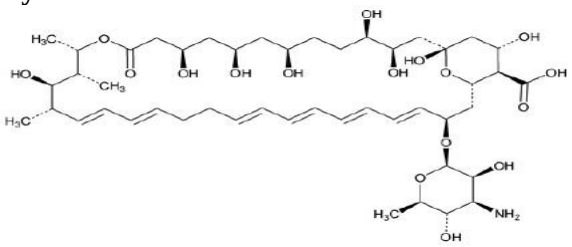
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Nimodipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar nimodipin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

NISTATIN

Nystatin



((1S,3R,4R,7R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E,25E,27E,29E,31E,33R,35S,36R,37S)-33-[(3-Amino-3,6-dideoxy-ß-d-mannopiranosil)oksi]-1,3,4,7,9,11,17,37-oktahidroksi-15,16,18-trimethil-13-okso-14,39-dioksabisiklo[33,3,1]nonatriakonta-19,21,25,27,29,31-heksan-36-asam karboksilat)
[1400-61-9]

$C_{47}H_{75}NO_{17}$ BM 926,09

Nistatin adalah zat atau campuran dua atau lebih zat, dihasilkan oleh biakan *Streptomyces noursei* Brown et al. (Familia *Streptomycetaceae*). Mempunyai potensi tidak kurang dari 4400 unit Nistatin FI per mg, bila ditujukan untuk pemakaian dalam bentuk suspensi oral tidak kurang dari 5000 unit Nistatin FI per mg.

Pemerian Serbuk berwarna kuning hingga cokelat muda; berbau biji-bijian; higroskopik, dan dapat terpengaruh bila terpapar cahaya, panas dan udara dalam waktu lama.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar hingga agak sukar larut dalam etanol, dalam metanol, dalam n-propanol, dan dalam n-butanol; tidak larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Nistatin BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 40° sebelum digunakan, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam lemari pembeku.

Identifikasi Masukkan lebih kurang 50 mg zat ke dalam labu tentukur 100-mL bersumbat kaca, tambahkan 25 mL *metanol P* dan 5 *mL asam asetat glasial P* untuk melarutkan, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda: spektrum serapan ultraviolet yang ditetapkan segera, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nistatin BPFI*, menggunakan blangko larutan *asam asetat glasial P* dalam *metanol P* (1 dalam 1000). Perbandingan serapan pada 230 nm dan 279 nm adalah antara 0,90 dan 1,25.

Suspendibilitas (Bila kemasan ditujukan untuk pemakaian suspensi oral) Tidak kurang dari 90,0% jumlah unit Nistatin FI yang diharapkan, berdasarkan potensi yang diperoleh dari *Penetapan potensi*. Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL berisi 200,0 mL air. Dispersikan dengan mengaduk hati-hati menggunakan batang pengaduk. Biarkan 2 menit, dan amati suspensi: akan terjadi suspensi dengan sedikit atau tanpa endapan pada dasar gelas piala. Bila terjadi endapan, tetapkan kadar suspensi tanpa digoyangkan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume suspensi yang diukur saksama. Masukkan ke dalam blender berkecepatan tinggi berisi sejumlah volume *dimetilformamida P* hingga diperoleh kadar *Larutan persediaan* yang mengandung lebih kurang 400 unit Nistatin FI per mL, blender selama 3 sampai 5 menit. Encerkan *Larutan persediaan* secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 6* hingga diperoleh *Enceran larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Sifat hablur <1091> (Bila kemasan ditujukan untuk pemakaian suspensi oral) Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi 3%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60º selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Komposisi Nistatin A_1 tidak kurang dari 85%; cemaran lain tidak lebih dari 4,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Campuran *amonium asetat P 0,05 M-asetonitril P* (71:29).

Larutan B Campuran *asetonitril P-amonium asetat P 0,05 M* (60:40).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nistatin BPFI*, larutkan dalam *dimetil sulfoksida P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. *[Catatan Lindungi larutan ini dari cahaya dan gunakan dalam waktu 24 jam, jika disimpan dalam lemari pendingin]*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL aktinik rendah, larutkan dan encerkan dengan *dimetil sulfoksida P* sampai tanda. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 24 jam, jika disimpan dalam lemari pendingin]*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, larutkan dalam 25 mL *metanol P* dan encerkan dengan air hingga 50 mL. Pipet 10 mL larutan, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P encer* dan biarkan pada suhu ruang selama 1 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 304 nm dan kolom "*end-capped"* 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-25	100	0	isokratik
25-35	100→0	0→100	gradien
35-40	0	100	isokratik
40-45	0→100	100→0	gradien
45-50	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua

puncak utama tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: eluasi puncak utama nistatin A_1 lebih kurang 14 menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak, abaikan puncak yang tereluasi kurang dari 2 menit. Hitung persentase masing-masing puncak dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_T adalah jumlah seluruh respons puncak.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Jika dikemas untuk pembuatan suspensi oral harus dicantumkan pada etiket.

KRIM NISTATIN
Nystatin Cream

Krim Nistatin mengandung nistatin tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 130,0% unit Nistatin FI dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nistatin BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 40° sebelum digunakan, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam lemari pembeku.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Nistatin* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>. Masukkan sejumlah krim dan sejumlah volume *dimetilformamida P* hingga diperoleh sejumlah *Larutan persediaan* yang mengandung tidak kurang 400 unit Nistatin FI per mL. Encerkan *Larutan persediaan* secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 6* hingga diperoleh *Enceran larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau wadah tertutup rapat, hindarkan dari panas berlebih.

LOSIO NISTATIN
Nystatin Lotion

Losio Nistatin mengandung nistatin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 140,0% unit Nistatin FI dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nistatin BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 40° sebelum digunakan, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam lemari pembeku.

pH <1071> Antara 5,5 sampai 7,5.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Krim Nistatin*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

SALEP NISTATIN
Nystatin Ointment

Salep Nistatin mengandung nistatin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% unit Nistatin FI dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nistatin BPFI*; Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 40° sebelum digunakan, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam lemari pembeku.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%, gunakan 20 mL campuran *toluen P-metanol P* (7:3) sebagai pengganti *metanol P* dalam bejana titrasi.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Krim Nistatin*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali.

SUSPENSI ORAL NISTATIN
Nystatin Oral Suspension

Suspensi Oral Nistatin mengandung nistatin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% unit Nistatin FI dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung bahan pendispersi, pewangi, pengawet dan zat pensuspensi yang sesuai.

Baku pembanding *Nistatin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara (tekanan udara tidak lebih dari 5 mm Hg) pada suhu 40° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat; untuk *Suspensi dikemas dalam wadah dosis tunggal*.

Prosedur keseragaman kandungan [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah.] Faktor koreksi, *F*, dihitung seperti pada bagian (4) dari *Keseragaman kandungan* dalam *Keseragaman Sediaan* <911>, dinyatakan tidak memenuhi jika angka yang diperoleh dengan rumus dalam kalimat kedua lebih besar dari 25; ikuti bagian (5) dan bagian (6), kecuali mengganti 0,900 dengan 0,750. Pindahkan isi yang telah dikocok sempurna dari satu wadah suspensi oral ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar *Larutan uji* lebih kurang 25 unit Nistatin FI per mL. Dengan cara yang sama, buat larutan baku *Nistatin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 unit Nistatin FI per mL. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 304 nm menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah unit Nistatin FI dalam wadah yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{CL}{D}\right)$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Larutan baku* dalam unit Nistatin FI per mL; *L* adalah jumlah unit Nistatin FI yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar *Larutan uji* dalam unit Nistatin FI berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0 atau jika mengandung gliserin: antara 5,3 dan 7,5.

Penetapan kadar Lakukan seperti tertera pada *Nistatin* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>. Ukur saksama sejumlah volume suspensi yang baru dikocok dan bebas gelembung udara dan sejumlah volume *dimetilformamida P* hingga diperoleh larutan dengan kadar sesuai, masukkan ke dalam blender dan blender dengan kecepatan tinggi selama 3 sampai 5 menit. Ukur saksama campuran ini, dan encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga diperoleh *Larutan persediaan* dengan kadar lebih kurang 400 unit Nistatin FI per mL. Encerkan *Larutan persediaan* secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 6* hingga kadar *Enceran larutan uji* diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET NISTATIN
Nystatin Tablets

Tablet Nistatin mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% unit Nistatin FI dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nistatin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara (tekanan udara tidak lebih dari 5 mmHg) pada suhu 40° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0% untuk tablet salut biasa; tidak lebih dari 8,0% untuk tablet salut film; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara (tekanan tidak lebih dari 5 mmHg) pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk tablet.

Waktu hancur <1251> 120 menit untuk tablet salut biasa.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Nistatin* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>. Masukkan tidak kurang dari 5 tablet dan sejumlah volume *dimetilformamida P* yang diukur saksama hingga diperoleh larutan dengan kadar sesuai, masukkan ke dalam blender dan blender dengan kecepatan tinggi selama 3 sampai 5 menit. Encerkan secara kuantitatif dengan *dimetilformamida P* hingga kadar *Larutan persediaan* lebih kurang 400 unit Nistatin FI per mL. Encerkan secara kuantitatif *Larutan persediaan* dengan *Dapar nomor 6* hingga kadar *Enceran larutan uji* diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET VAGINAL NISTATIN
Nystatin Vaginal Inserts

Tablet Vaginal Nistatin mengandung nistatin dengan bahan pengikat, pengencer dan pelicin yang sesuai. Mengandung nistatin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 140,0% unit Nistatin FI dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nistatin BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan udara

tidak lebih dari 5 mm Hg dan suhu 40° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

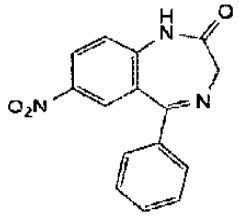
Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, pada hampa udara (tekanan tidak lebih dari 5 mmHg) dan suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk tablet.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 60 menit.

Penetapan potensi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi* dalam *Tablet Nistatin.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan dalam lemari pendingin jika tertera pada etiket.

NITRAZEPAM
Nitrazepam



7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on [146-22-5]
$C_{15}H_{11}N_3O_3$ BM 281,3

Nitrazepam mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{15}H_{11}N_3O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau kuning.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Nitrazepam BPFI; Klonazepam BPFI.*

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nitrazepam BPFI.*

.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam, menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan penetapan terlindung cahaya.]*

Larutan A Buat larutan *natrium dihidrogen fosfat P* 7,8 g per liter, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan B Gunakan a*setonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan baku A Pipet 1 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan baku B Timbang saksama lebih kurang 2 mg *Klonazepam BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Larutan uji* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom 40°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0-3	65	35
3-10	65 → 50	35→50
10-20	50	50

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B,* rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan puncak dan lembah (*Hp*/*Hv*) tidak kurang dari 4,0; *Hp* adalah tinggi puncak klonazepam dari garis dasar dan *Hv* adalah tinggi di atas garis dasar dari titik terendah kurva pemisah puncak klonazepam dari puncak nitrazepam; waktu retensi relatif klonazepam terhadap nitrazepam (waktu retensi lebih kurang 9 menit) lebih kurang 1,1.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku A* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Larutan*

baku; C_S adalah kadar *Klonazepam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku A*; C_U adalah kadar klonazepam dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang: masing-masing cemaran tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku A* (0,1%)*;* total cemaran tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,2%); abaikan respons puncak 0,5 kali respons puncak utama dari *Larutan baku A* (0,05%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Titrasi Bebas Air* <711>. Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 25 mL *asetat anhidrida P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 M LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL asam perklorat 0,1 M
setara dengan 28,13 mg $C_{15}H_{11}N_3O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

TABLET NITRAZEPAM
Nitrazepam Tablets

Tablet Nitrazepam mengandung nitrazepam, $C_{15}H_{11}N_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet pada panjang gelombang 230 nm sampai 350 nm, seperti tertera pada *Penetapan kadar*, menunjukkan maksimum hanya pada 280 nm.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P* (100:10).

Larutan baku Timbang sejumlah *Nitrazepam BPFI,* larutkan dalam *metanol* hingga kadar 0,5%.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet larutkan dalam *metanol P* secukupnya hingga kadar nitrazepam 0,5%, biarkan mengendap dan enaptuangkan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel G*. Masukkan ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap dan semprot dengan larutan *asam sulfat P* 10% dalam *etanol mutlak P*. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 10 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet 365 nm: bercak utama yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

C. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg nitrazepam, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* dan 10 mL air, panaskan di atas tangas air selama 15 menit, saring. Pada filtrat yang jernih tambahkan 1 mL larutan *natrium nitrit P* 0,1%, biarkan 3 menit, tambahkan 1 mL larutan *asam sulfamat P* 0,5%, biarkan 3 menit dan tambahkan 1 mL larutan *N-(1-naftil)etilena-1,2-diamina dihidroklorida P* 0,1%: terjadi warna merah.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{11}N_3O_3$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan ukur serapan larutan baku *Nitrazepam BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum 280 nm; serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum 280 nm adalah 870.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{15}H_{11}N_3O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik dan hasil urai Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>, terlindung cahaya.

Fase gerak Campuran *etil asetat P*−*nitrometan P* (15:85).

Larutan baku I Timbang 10 mg aminonitro benzofenon, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga 100 mL; encerkan 25 mL larutan ini dengan *aseton P* hingga 50 mL (larutan ini dibuat segar sebelum digunakan).

Larutan baku II Timbang 10 mg *Senyawa Sejenis A Nitrazepam BPFI* (3-amino-6-nitro-4-fenilkuinol-2-on) larutkan dan encerkan dengan *aseton P*, hingga 100 mL; encerkan 25 mL larutan ini dengan *aseton P* hingga 50 mL (larutan ini dibuat segar sebelum digunakan).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 20 mg nitrazepam, kocok dengan 4 mL campuran *metilen klorida P*– *metanol P* (1:1) selama 5 menit, sentrifus dan gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji, Larutan baku I, Larutan baku II* yang dibuat segar pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel* GF_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan fase gerak merambat hingga 12 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak *Larutan uji* yang sesuai dengan 2-amino-5-nitrobenzofenon tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku I* (1%) dan bercak lain yang sesuai dengan 3-amino-6-nitro-4-fenilkuinol-2-on tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku II* (1%).

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.
Keseragaman kandungan
Masukkan sebuah tablet yang sudah diserbuk ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 5 mL air, campur dan diamkan selama 15 menit. Tambahkan 70 mL *asam hidroklorida P* 0,5% dalam *metanol P*, kocok selama 15 menit, tambahkan *asam hidroklorida P* 0,5% dalam *metanol P* sampai tanda. Jika perlu encerkan secara bertahap dengan *asam hidroklorida P* 0,5% dalam *metanol P* hingga kadar nitrazepam 0,001% (b/v). Ukur serapan larutan segera pada panjang gelombang maksimum 280 nm, menggunakan *asam hidroklorida P* 0,5% dalam *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah $C_{15}H_{11}N_3O_3$ dengan membandingkan serapan larutan uji dengan serapan larutan baku *Nitrazepam BPFI*.

Penetapan kadar
Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nitrazepam BPFI*, larutkan dalam larutan *asam hidroklorida P* 0,5% dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 5 mg nitrazepam, tambahkan 5 mL air, campur dan biarkan selama 15 menit. Tambahkan 70 mL larutan *asam hidroklorida P* 0,5% dalam *metanol P*, kocok selama 15 menit. Tambahkan larutan asam hidroklorida yang sama hingga 100 mL dan saring. Encerkan 10 mL filtrat dengan larutan asam hidroklorida yang sama hingga 50 mL.

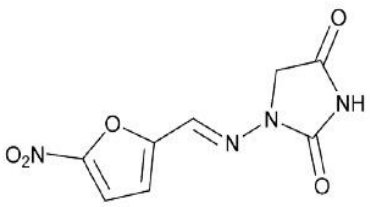
Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm. Hitung jumlah dalam mg nitrazepam, $C_{15}H_{11}N_3O_3$, dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{A_u}{A_s}\right)500C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Nitrazepam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*;.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

NITROFURANTOIN
Nitrofurantoin



1-[(5-nitrofurfurilidena)amino] hidantoin [67-20-9]
$C_8H_6N_4O_5$ (anhidrat) BM 238,16
Monohidrat [17140-81-7] BM 256,18

Nitrofurantoin adalah senyawa anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_6N_4O_5$, dihitung terhadap zat anhidrat. *[Perhatian Nitrofurantoin dan larutan menjadi tidak berwarna oleh alkali dan cahaya, dan terurai bila terpapar logam kecuali aluminium dan baja tahan karat].*

Pemerian Hablur atau serbuk halus, kuning jeruk, tidak berbau, rasa pahit.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam dimetilformamida.

Baku pembanding *Nitrofurantoin BPFI;* tidak boleh dikeringkan Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Nitrofurazon BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Hindarkan paparan sinar matahari langsung, cahaya fluoresensi kuat, panas berlebih dan bahan alkali. *Nitrofurfural Diasetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi
A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 140° selama 30 menit dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nitrofurantoin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode III* Tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk anhidrat; antara 6,5% dan 7,5% untuk bentuk hidrat. Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 140° selama 30 menit.

Nitrofurfural diasetat Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P* (9:1).

Penampak bercak Timbang 750 mg fenilhidrazin hidroklorida, larutkan dalam 50 mL air, hilangkan warna dengan *arang aktif P*, tambahkan 25 mL *asam hidroklorida P* dan campur dengan air hingga 200 mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nitrofurfural Diasetat BPFI*, larutkan dalam campuran *dimetilformamida P - aseton P* (1 dalam 10) hingga kadar lebih kurang 100 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan

dalam 1 mL *dimetilformamida P*, encerkan dengan *aseton P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan di udara selama 5 menit dan panaskan pada suhu 105° selama 5 menit dan selagi hangat semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Bercak *Larutan uji* pada harga R_f lebih kurang 0,7 tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan baku* pada harga R_f yang sama.

Nitrofurazon Tidak lebih dari 0,01%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 7,0 Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam lebih kurang 500 mL air. Tambahkan sejumlah *natrium hidroksida 1 N* secukupnya (lebih kurang 30 mL) hingga pH 7,0; encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 7,0* - *tetrahidrofuran P* (9:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nitrofurazon BPFI*, larutkan dalam *dimetilformamida P*, hingga kadar lebih kurang 5,0 µg per mL. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 20,0 mL air, campur.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah nitrofurazon dan nitrofurantoin, larutkan dalam *dimetilformamida P*, hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 µg per mL. Encerkan larutan ini dengan *Fase gerak* (1:10).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan dalam labu bersumbat kaca 25 mL, larutkan dalam 2,0 mL *dimetilformamida P*. Tambahkan 20,0 mL air, campur dan biarkan selama 15 menit hingga terbentuk endapan. Saring sejumlah larutan melalui penyaring nilon porositas 0,45 µm, dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 375 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, atur parameter percobaan hingga waktu retensi puncak nitrofurantoin lebih kurang 10,5 menit dan tinggi lebih kurang 0,1 skala penuh. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara kedua puncak tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (60 µL sampai 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Respons puncak kromatogram *Larutan uji* pada waktu retensi yang sama tidak lebih dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 7,0 Lakukan seperti tertera pada *Nitrofurazon*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 7,0*-*asetonitril P* (88:22), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *asetanilida P*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Nitrofurantoin BPFI*, masukkan ke dalam labu bersumbat kaca, larutkan dalam 40,0 mL *dimetilformamida P*, tambahkan 50,0 mL *Larutan baku internal*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, lanjutkan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, atur parameter percobaan hingga waktu retensi puncak nitrofurantoin lebih kurang 8 menit dan tinggi lebih kurang 0,5 skala penuh. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asetanilida dan nitrofurantoin tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (5 µL sampai 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_u}{R_s}\right) W$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak nitrofurantoin terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg *Nitrofurantoin BPFI* dalam *Larutan baku*;.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Pada etiket tertera bentuk anhidrat, hidrat atau makrohablur. Jika nitrofurantoin berbentuk makrohablur juga harus dicantumkan luas permukaan

spesifik dan metode yang digunakan pada *Luas permukaan spesifik*.

KAPSUL NITROFURANTOIN
Nitrofurantoin Capsule

Kapsul Nitrofurantoin mengandung nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nitrofurantoin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Nitrofurazon BPFI*.

Identifikasi

A. Pada sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg nitrofurantoin, tambahkan 10 mL *asam asetat 6 N*, didihkan beberapa menit, saring selagi panas. Dinginkan hingga suhu ruang, kumpulkan endapan nitrofurantoin, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nitrofurantoin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Uji 1 (Jika pada etiket tertera mengandung nitrofurantoin makrohablur)

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat pH 7,2* ± 0,05.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu : 1, 3 dan 8 jam

Lakukan penetapan zat terlarut menggunakan *Spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Larutan *Nitrofurantoin BPFI* dalam *Media disolusi* pada kadar yang diketahui.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 375 nm.

Toleransi Lihat *Tabel 1*. Pada titik pengambilan 1 jam, persentase $C_8H_6N_4O_5$ yang harus larut sesuai dengan *Tabel penerimaan 2* pada *Disolusi* <1231>. Pada titik pengambilan 3 dan 8 jam, persentase $C_8H_6N_4O_5$, yang terlarut harus sesuai dengan kriteria uji akhir pada *Tabel penerimaan 2*.

Tabel 1

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	20% - 60%
3	Tidak kurang dari 45%
8	Tidak kurang dari 60%

Uji 2 (Jika pada etiket tertera mengandung nitrofurantoin makrohablur monohidrat)

Media asam: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*, untuk waktu 1 jam.

Media dapar pH 7,5 Buat konsentrat dapar pH 7,5 dengan menimbang 62,2 g *kalium hidroksida P* dan 129,3 g *kalium fosfat monobasa*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 mL. Setelah 1 jam, ubah *Media asam* dengan menambahkan 50 mL konsentrat dapar pH 7,5 dan lanjutkan pengujian selama 6 jam.

Alat tipe 2: 100 rpm dilengkapi *"singker"* terbuat dari kawat baja berlapis teflon 20 gauge dengan panjang lebih kurang 13 cm yang dibuat menjadi gulungan dengan panjang lebih kurang 22 mm *(lihat Gambar 1)*.

Waktu : 1, 3 dan 7 jam.

Lakukan penetapan zat terlarut menggunakan *Spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku tahap asam Timbang sejumlah *Nitrofurantoin BPFI*, larutkan dalam *Media asam* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL.

Larutan baku tahap dapar Timbang sejumlah *Nitrofurantoin BPFI*, larutkan dalam *Media dapar pH 7,5* hingga kadar lebih kurang 0,075 mg per mL.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 375 nm.

Toleransi Lihat *Tabel 2* berikut.

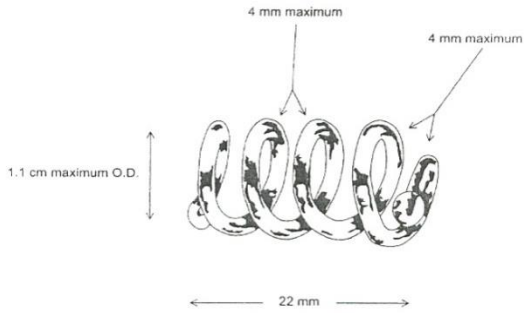
Tabel 2

Waktu (jam)	Jumlah zat terlarut (individual)	Jumlah zat terlarut (rata-rata)
1	2% - 16%	5% - 13%
3	27% - 69%	39% - 56%
7	Tidak kurang dari 68%	Tidak kurang dari 81%

Persentase $C_8H_6N_4O_5$ yang harus larut pada waktu tertentu sesuai dengan *Tabel 3* berikut.

Tabel 3

Tahap	Jumlah uji	Kriteria
L_1	12	Rata-rata zat terlarut terletak pada rentang yang ditetapkan pada tiap interval dan pada akhir uji memenuhi tidak kurang dari nilai yang ditetapkan. Semua individual zat terlarut terletak pada rentang yang ditetapkan pada tiap interval dan pada akhir uji semua individual zat terlarut memenuhi tidak kurang dari nilai yang ditetapkan.
L_2	12	Rata-rata zat terlarut terletak pada rentang yang ditetapkan pada tiap interval dan pada akhir uji memenuhi tidak kurang dari nilai yang ditetapkan. Tidak lebih 2 dari 24 nilai individual terletak diluar rentang yang ditetapkan pada tiap interval, dan tidak lebih 2 dari 24 nilai individual kurang dari nilai yang ditetapkan.



Gambar 1

Uji 3 (Jika pada etiket tertera mengandung nitrofurantoin makrohablur monohidrat).

Media asam, Media dapar 7,5, Alat tipe 2, Waktu, Larutan baku tahap asam, Larutan baku tahap dapar, Larutan uji dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Uji 2*.

Toleransi Lihat *Tabel 4*. Persentase $C_8H_6N_4O_5$ yang harus larut pada waktu tertentu sesuai dengan *Tabel penerimaan 2* pada *Disolusi* <1231>.

Tabel 4

Waktu (jam)	Jumlah zat terlarut (individual)	Jumlah zat terlarut (rata-rata)
1	2% - 16%	5% - 13%
3	50% - 80%	55% - 75%
7	Tidak kurang dari 85%	Tidak kurang dari 90%

Uji 4 (Jika pada etiket dicantumkan mengandung nitrofurantoin makrohablur monohidrat).

Media asam 900 ml *asam hidroklorida 0,01 N*, untuk waktu 1 jam, awaudarakan.

Media dapar pH 7,5 Buat konsentrat dapar pH 7,5 dengan menimbang 62,2 g *kalium hidroksida P* dan 129,3 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 mL. Setelah 1 jam, ubah *Media asam* dengan menambahkan 50 mL konsentrat dapar pH 7,5 dan lanjutkan pengujian selama 9 jam.

Alat tipe 2: 100 rpm dilengkapi "*sinker helix*"

Waktu : 1, 3 dan 10 jam

Lakukan penetapan zat terlarut menggunakan *Spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Nitrofurantoin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Tambahkan 7,5 mL *dimetilformamida P*, sonikasi hingga larut. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda.

Larutan baku tahap asam Pipet 2 mL *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media asam* sampai 200 mL.

Larutan baku tahap dapar Pipet 3 mL *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media dapar pH 7,5* sampai 100 mL.

Blangko persediaan cangkang kapsul Tempatkan 10 kapsul kosong bersih dalam labu tentukur 900-mL, tambahkan 800 mL *Media asam*. Panaskan perlahan pada 37 ± 0,5°, aduk hingga kapsul terlarut. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *Media asam* sampai tanda.

Blangko cangkang kapsul tahap dapar Pipet 100 mL *Blangko persediaan cangkang kapsul*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 56 mL *Media dapar pH 7,5*, encerkan dengan *Media asam* sampai tanda dan campur. Saring, gunakan penyaring yang sama seperti pada *Larutan uji*.

Larutan uji Saring larutan disolusi melalui penyaring gelas dengan porositas 1,2 µm atau polietersulfon dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa mL filtrat pertama.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku tahap asam* atau *Larutan baku tahap dapar* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 375 nm. Lakukan koreksi dengan mengukur blangko cangkang kapsul.

Toleransi Lihat *Tabel 5*. Persentase $C_8H_6N_4O_5$, yang terlarut pada waktu tertentu harus sesuai dengan kriteria pada *Tabel penerimaan 2* pada *Disolusi* <1231>.

Tabel 5

Waktu (jam)	Jumlah zat terlarut
1	Tidak lebih dari 25%
3	25%-50%
10	Tidak kurang dari 80%

Uji 5 (Jika pada etiket tertera mengandung nitrofurantoin makrohablur monohidrat).

Media asam 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*, untuk waktu 1 jam, awaudarakan.

Konsentrat dapar Timbang 60,0 g *kalium hidroksida P* dan 129,3 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Media dapar pH 7,5 Pipet 890 mL *Media asam*, encerkan dengan 60 mL *Konsentrat dapar*.

Alat tipe 2: 100 rpm dilengkapi "*sinkers*"

Waktu: 1, 3, dan 7 jam

Lakukan penetapan zat terlarut menggunakan *Spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Nitrofurantoin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P*. Sonikasi menggunakan 50% volume akhir *asetonitril P* untuk mengencerkan. Gunakan labu tentukur amber. Kadar larutan lebih kurang 2,48 mg per mL.

Larutan baku tahap asam Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media asam* hingga kadar lebih kurang 24,8 µg per mL. Gunakan labu tentukur amber.

Larutan baku tahap dapar Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media dapar pH 7,5* hingga kadar lebih kurang 74,4 µg per mL. Gunakan labu tentukur amber.

Larutan uji tahap asam Setelah 1 jam, saring 10 mL alikot melalui penyaring PVDF (*polyvinylidene fluoride*) dengan porositas 0,45 µm, buang 5 mL filtrat pertama.

Larutan uji tahap dapar Buang 10 mL *Media asam*, tambahkan 60 mL *Media dapar pH 7,5*. Lanjutkan disolusi selama 2 dan 6 jam. Pada tiap waktu pengumpulan, ambil 10 mL alikot saring melalui penyaring PVDF (*polyvinylidene fluoride*) dengan porositas 0,45 µm, buang 5 mL filtrat pertama.

Blangko tahap asam Gunakan *Media asam*.

Blangko tahap dapar Gunakan *Media dapar pH 7,5*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku tahap asam, Larutan baku tahap dapar, Larutan uji tahap asam, Larutan uji tahap dapar, Blangko tahap asam* dan *Blangko tahap dapar* pada panjang gelombang 375 nm menggunakan sel 0,5-cm untuk tahap asam dan 0,1-cm untuk tahap dapar. Hitung persentase nitrofurantoin ($C_8H_6N_4O_5$), pada tiap *Larutan uji* yang diambil dari bejana pada tiap waktu pengambilan dengan rumus:

$$Hasil_i = \left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S$$

A_U dan A_S masing-masing adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Larutan baku* dalam mg per mL.

Hitung persentase nitrofurantoin ($C_8H_6N_4O_5$), dalam etiket yang terlarut pada tiap waktu pengambilan dengan rumus:

$$Hasil_1 = C_1 \times V_1 \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Hasil_2 = [(C_2 \times V_2) + (C_1 \times V_S)] \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Hasil_3 = \{(C_3 \times V_3) + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

C_i adalah kadar nitrofurantoin dalam sampel yang diambil pada waktu tertentu dalam mg per mL; V_1 adalah volume media disolusi, 900 mL; L adalah kadar nitrofurantoin yang tertera pada etiket dalam mg per kapsul; V_2 adalah volume media disolusi, 950 mL; V_S adalah volume *Larutan uji* yang diambil pada waktu tertentu, 10 mL; V_3 adalah volume media disolusi, 940 mL.

Toleransi Lihat *Tabel 6* berikut.

Tabel 6

Waktu tertentu (*i*)	Waktu (jam)	Jumlah zat terlarut (individual)	Jumlah zat terlarut (rata-rata)
1	1	Tidak lebih dari 12%	Tidak lebih dari 12%
2	3	Tidak kurang dari 80%	80% - 100%
3	7	Tidak kurang dari 85%	Tidak kurang dari 90%

Persentase $C_8H_6N_4O_5$, yang terlarut pada waktu tertentu harus sesuai dengan *Tabel 7*.

Tabel 7

Tahap	Jumlah uji	Kriteria
L_1	12	Rata-rata zat terlarut terletak pada rentang yang ditetapkan pada tiap interval dan pada akhir uji memenuhi tidak kurang dari nilai yang ditetapkan. Semua individual zat terlarut terletak pada rentang yang ditetapkan pada tiap interval dan pada akhir uji semua individual zat terlarut memenuhi tidak kurang dari nilai yang ditetapkan.
L_2	12	Jika tidak memenuhi persyaratan pada tahap *L1*, uji kembali menggunakan 12 kapsul. Memenuhi persyaratan jika persentase jumlah zat terlarut rata-rata dari semua 24 kapsul yang diuji terletak pada rentang rata-rata yang ditetapkan pada tiap interval dan pada akhir uji memenuhi tidak kurang dari nilai yang ditetapkan. Tidak lebih 2 dari 24 nilai individual terletak diluar rentang yang ditetapkan pada tiap interval, dan tidak lebih 2 dari 24 nilai individual kurang dari nilai yang ditetapkan.

Uji 6 (Jika pada etiket tertera mengandung nitrofurantoin makrohablur monohidrat).

Media asam 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*.

Konsentrat dapar pH 7,5 Timbang 62,2 g *kalium hidroksida P* dan 129,3 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Media dapar pH 7,5 Pipet 900 mL *Media asam*, encerkan dengan 50 mL *Konsentrat dapar*.

Alat tipe 2: 100 rpm dilengkapi *"sinker"*

Waktu

Tahap asam: 1 jam

Tahap dapar: 3, 4, dan 7 jam

Lakukan penetapan zat terlarut menggunakan *Spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku persediaan tahap asam Timbang saksama sejumlah *Nitrofurantoin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *N,N-dimetilformamida P* sebanyak 2,5% dari volume labu. Sonikasi untuk melarutkan sempurna. Encerkan dengan *Media asam* sampai tanda, kadar larutan lebih kurang 0,11 mg per mL.

Larutan baku tahap asam Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan tahap asam*, encerkan dengan *Media asam* hingga kadar lebih kurang 4,4 µg per mL.

Larutan baku persediaan tahap dapar Timbang saksama sejumlah *Nitrofurantoin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *N,N-dimetilformamida P* sebanyak 2,5% dari volume labu. Sonikasi untuk melarutkan sempurna. Encerkan

dengan *Media dapar pH 7,5* sampai tanda, kadar larutan lebih kurang 0,11 mg per mL.

Larutan baku tahap dapar Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan tahap dapar*, encerkan dengan *Media dapar pH 7,5* hingga kadar lebih kurang 4,4 µg per mL.

Larutan uji tahap asam Saring alikot melalui penyaring yang sesuai dan buang beberapa mL filtrat pertama. Jika perlu, encerkan dengan *Media asam*.

Larutan uji tahap dapar Saring alikot melalui penyaring yang sesuai dan buang beberapa mL filtrat pertama. Jika perlu, encerkan dengan *Media dapar pH 7,5*.

Prosedur Pipet 10 mL larutan setelah 1 jam dalam *Media asam*. Tambahkan 10 mL *Media asam* yang telah dipanaskan sebelumnya hingga suhu 37 ± 0,5°. Tambahkan 50 mL *Konsentrat dapar pH 7,5* yang telah dipanaskan hingga suhu 37 ± 0,5° dan lanjutkan uji selama 6 jam kemudian. Pada waktu tertentu, pipet 10 mL larutan dan tukarkan dengan 1 mL *Media dapar pH 7,5* yang telah dipanaskan hingga suhu 37 ± 0,5°. Ukur serapan *Larutan baku tahap asam*, *Larutan baku tahap dapar*, *Larutan uji tahap asam*, dan *Larutan uji tahap dapar* pada panjang gelombang 375 nm. Lakukan koreksi dengan mengukur blangko cangkang kapsul dan media sebagai blangko. Hitung persentase nitrofurantoin ($C_8H_6N_4O_5$), dari jumlah yang tertera pada etiket.

Toleransi Lihat *Tabel 8*. Persentase $C_8H_6N_4O_5$, yang terlarut pada waktu tertentu harus sesuai dengan *Tabel penerimaan 2* pada *Disolusi* <1231>.

Tabel 8

Waktu (jam)	Jumlah zat terlarut (individual)	Jumlah zat terlarut (rata-rata)
1	2% - 16%	3% -11%
3	15% - 45%	22% - 37%
4	45% - 95%	65% - 85%
7	Tidak kurang dari 80%	Tidak kurang dari 85%

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Fase gerak*, *Larutan baku internal*, *Larutan baku*, *Sistem kromatografi* dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan uji Masukkan isi satu kapsul dalam wadah yang sesuai, larutkan dan encerkan dalam sejumlah *dimetilformamida P* hingga diperoleh kadar nitrofurantoin lebih kurang 1,2 mg per mL. Kocok selama 15 menit. Jika perlu homogenkan sampel menggunakan "disperser". Untuk kapsul dengan kekuatan 50 atau 100 mg, pipet 40 mL larutan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 50,0 mL *Larutan baku internal*, campur, dan dinginkan sampai suhu ruang. Saring sebagian campuran melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa mL filtrat pertama. Untuk kapsul dengan kekuatan 25 mg, pipet 20 mL larutan, masukkan dalam labu yang sesuai, tambahkan 25,0 mL *Larutan baku internal*, selanjutnya lakukan seperti tertera pada kapsul 50 atau 100 mg.

Nitrofurazon Tidak lebih dari 0,01%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Campuran *Larutan A – tetrahidrofuran P* (90:10). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nitrofurazon BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P*, hingga kadar lebih kurang 5,0 µg per mL. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 20,0 mL air, campur.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Nitrofurazon BPFI* dan *Nitrofurantoin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P*, hingga kadar masing-masing 0,5 µg per mL. Encerkan larutan dengan *Fase gerak* (1:10).

Larutan uji Timbang sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg nitrofurantoin, masukkan dalam labu bersumbat kaca 25-mL, tambahkan 2,0 mL *dimetilformamida P*, kocok selama 5 menit. Tambahkan 20,0 mL air, campur dan biarkan selama 15 menit. Saring sebagian campuran melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 375 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, atur parameter percobaan hingga waktu retensi puncak nitrofurantoin lebih kurang 10,5 menit dan tinggi lebih kurang 0,1 skala penuh resolusi; resolusi, *R*, antara puncak nitrofurazon dan nitrofurantoin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (60 µL sampai 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Respons puncak kromatogram *Larutan uji* pada waktu retensi yang sama tidak lebih dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 500 mL air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan sejumlah volume (lebih kurang 30 mL) *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Campuran *Larutan A – asetonitril P* (22:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *asetanilida P*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah lebih kurang 50 mg *Nitrofurantoin BPFI*, larutkan dalam 40,0 mL *dimetilformamida P*, tambahkan 50,0 mL *Larutan baku internal*.

Larutan uji Keluarkan secara saksama isi 20 kapsul, masukkan dalam labu tentukur 500-mL. Tempatkan cangkang kapsul pada gelas piala, tambahkan 25 mL *dimetilformamida P* dan kocok selama 1 menit. Enap tuangkan ke dalam labu berisi serbuk kapsul. Bilas cangkang kapsul 2 kali dengan 25 mL *dimetilformamida P* dan enap tuangkan ke dalam labu yang sama. Tambahkan *dimetilformamida P* secukupnya hingga mendekati 250 mL. Tutup labu, kocok secara mekanik selama 15 menit. Encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda. Jika perlu lakukan homogenisasi menggunakan "disperser". Saring melalui penyaring dengan porositas sedang ke dalam labu yang sesuai. Pipet sejumlah filtrat setara dengan lebih kurang 50 mg nitrofurantoin ke dalam labu yang sesuai. Tambahkan saksama *dimetilformamida P* sehingga diperoleh tepat sejumlah 40,0 mL larutan. Tambahkan 50,0 mL *Larutan baku internal*, campur dan dinginkan hingga suhu ruang. Saring sebagian campuran melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, atur parameter percobaan sehingga waktu retensi puncak nitrofurantoin lebih kurang 8 menit dan tinggi lebih kurang 0,5 skala penuh. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%; resolusi, *R*, antara asetanilida dan nitrofurantoin tidak kurang dari 3,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (lebih kurang 5 µL hingga 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$, dalam serbuk isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Nitrofurantoin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar nitrofurantoin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan jika kapsul mengandung nitrofurantoin bentuk makrohablur. Cantumkan uji disolusi yang digunakan jika tidak menggunakan *Uji 1*.

TABLET NITROFURANTOIN
Nitrofurantoin Tablets

Tablet Nitrofurantoin mengandung nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nitrofurantoin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Nitrofurazon BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Hindarkan paparan sinar matahari langsung, cahaya fluoresensi kuat, panas berlebih dan bahan alkali.

Identifikasi

A. Pada sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg nitrofurantoin, tambahkan 10 mL *asam asetat 6 N*, didihkan beberapa menit, saring selagi panas. Dinginkan hingga suhu ruang, kumpulkan endapan nitrofurantoin, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nitrofurantoin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat pH 7,2* (lihat *Larutan dapar* pada *Pereaksi, Indikator dan Larutan*)

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu : 60 dan 120 menit

Lakukan penetapan jumlah nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$, terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Nitrofurantoin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *dimetilformamida P* 5% dari volume akhir dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda hingga kadar 0,1 mg per mL.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar akhir lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Saring sejumlah alikot menggunakan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 375 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase $C_8H_6N_4O_5$ yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)100V$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Nitrofurantoin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah yang tertera pada etiket dalam mg per tablet; *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 25% (Q) $C_8H_6N_4O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket dan dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_8H_6N_4O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Nitrofurazon Tidak lebih dari 0,01%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Campuran *Tetrahidrafuran P-Dapar* (10:90). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama masing-masing sejumlah *Nitrofurazon BPFI* dan *Nitrofurantoin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P*, hingga kadar masing-masing 5,0 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan* ke dalam labu tentukur, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *Nitrofurazon BPFI* dan *Nitrofurantoin BPFI* masing-masing 0,5 µg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Nitrofurazon BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P*, hingga kadar lebih kurang 5,0 µg per mL.

Larutan baku Pipet 2 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 20,0 mL air, campur.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg nitrofurantoin, masukkan dalam labu bersumbat kaca 25 mL, tambahkan 2,0 mL *dimetilformamida P*, kocok selama 5 menit. Tambahkan 20,0 mL air, campur dan biarkan selama 15 menit. Saring sebagian campuran melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 375 nm dan kolom 3,9 mm × 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem [Catatan Atur parameter percobaan hingga waktu retensi puncak nitrofurantoin lebih kurang 10,5 menit dan tinggi puncak lebih kurang 0,1 skala penuh resolusi]*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak nitrofurazon dan nitrofurantoin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 60 µL dan 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak: respons puncak *Larutan uji* pada waktu retensi yang sesuai dengan *Larutan baku* tidak lebih tinggi dari puncak utama pada *Larutan baku*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 500 mL air. Tambahkan lebih kurang 30 mL *natrium hidroksida 1 N* hingga pH 7,0, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (12:88). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah asetanilida, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah lebih kurang 50 mg *Nitrofurantoin BPFI*, larutkan dalam 40,0 mL *dimetilformamida P*, tambahkan 50,0 mL *Larutan baku internal*. Kadar nitrofurantoin lebih kurang 0,56 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg nitrofurantoin, tambahkan 40,0 mL *dimetilformamida P* dan kocok secara mekanik selama 15 menit. Tambahkan 50,0 mL *Larutan baku internal*, kocok, dinginkan pada suhu ruang. Saring sebagian campuran melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa mL filtrat pertama. Kadar nitrofurantoin lebih kurang 0,56 mg per mL berdasarkan kandungan nitrofurantoin per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm × 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, [Catatan Atur parameter percobaan sehingga waktu retensi puncak nitrofurantoin lebih kurang 8 menit*

dan tinggi lebih kurang 0,5 skala penuh] rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara asetanilida dan nitrofurantoin tidak kurang dari 3,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

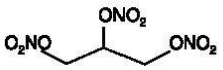
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 5 µL dan 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase $C_8H_6N_4O_5$, dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak nitrofurantoin terhadap asetanilida pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Nitrofurantoin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar nitrofurantoin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

NITROGLISERIN ENCER
Diluted Nitroglycerin



Nitrogliserin [55-63-0]
$C_3H_5N_3O_9$ BM 227,09

Nitrogliserin Encer adalah suatu campuran nitrogliserin, $C_3H_5N_3O_9$, dengan laktosa, dekstrosa, etanol, propilen glikol, atau bahan tambahan inert lainnya yang sesuai untuk penanganan yang aman. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_3H_5N_3O_9$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Biasanya mengandung tidak lebih 10% nitrogliserin.

[Peringatan Harus diperhatikan kadar dan jumlah nitrogliserin dalam nitrogliserin encer, penanganan harus dilakukan secara sangat hati-hati karena bersifat sangat mudah meledak dan dapat meledak karena benturan atau panas yang berlebihan. Jangan mengisolasi nitrogliserin ($C_3H_5N_3O_9$)]

Pemerian Serbuk; putih; tidak berbau jika diencerkan dengan laktosa; larutan jernih, tidak berwarna atau kuning pucat jika diencerkan dengan propilen glikol atau etanol. *[Catatan Nitrogliserin yang tidak diencerkan adalah cairan kental putih hingga kuning muda, mudah terbakar dan mudah meledak.]*

Kelarutan Nitrogliserin yang tidak diencerkan sukar larut dalam air; larut dalam metanol, dalam etanol, dalam karbon disulfida, dalam aseton, dalam etil eter, dalam etil asetat, dalam asam asetat glasial, dalam benzen, dalam toluen, dalam nitrobenzen, dalam fenol, dalam kloroform, dan dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Nitrogliserin Encer BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam ampul tertutup dalam lemari pendingin; biarkan pada suhu ruang sebelum membuka ampul. Ketika dibuka, lindungi dari kelembapan, gunakan segera. Buang sisa yang tidak digunakan.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan uji A* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Cemaran organik*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *toluena P-etil asetat P* (4:1).

Penampak bercak Larutan *difenilamin P* dalam *metanol P* (1 dalam 100).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nitrogliserin Encer BPFI*, larutkan, dan encerkan secara kuantitatif dengan *metanol P* hingga kadar setara dengan lebih kurang 400 µg per mL nitrogliserin.

Larutan uji A Buat larutan jernih zat dalam *metanol P* hingga kadar setara dengan lebih kurang 400 µg per mL nitrogliserin.

Larutan uji B Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar 20 mg per mL nitrogliserin. Jika perlu sentrifus sejumlah larutan untuk mendapatkan cairan jernih.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji A* dan *Larutan uji B* ; 5 µL, 10 µL, 15 µL, dan 20 µL *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap dan semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm dan 366 nm selama lebih kurang 15 menit. Rekam kromatogram: tiap bercak selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji B* tidak lebih intensif daripada bercak yang diperoleh dari 20 µL *Larutan baku*. Bandingkan intensitas bercak lain pada kromatogram *Larutan uji B* dengan bercak utama pada *Larutan baku* (berturut-turut sesuai dengan 0,5%; 1,0%, 1,5% dan 2,0%); jumlah intensitas bercak selain

bercak utama yang diperoleh pada *Larutan uji B* tidak lebih dari 3%. *[Catatan Nitrat dari gliserin biasanya mempunyai harga R_f berturut-turut lebih kurang 0,21; 0,37; dan 0,61 untuk mono-, di- dan tri-substitusi gliserin.]*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P*-air (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nitrogliserin Encer BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar nitrogliserin lebih kurang 0,075 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 7,5 mg nitrogliserin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam lebih kurang 75 mL *Fase gerak*. Jika perlu sonikasikan selama 2 menit atau hingga padatan terdispersi seluruhnya, kemudian kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 *[Catatan Jika perlu gunakan pra-kolom pendek berisi bahan pengisi L1]*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, nitrogliserin, $C_3H_5N_3O_9$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak nitrogliserin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar nitrogliserin dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan hindarkan dari panas berlebih, simpan pada 25º, masih diperbolehkan antara 15º dan 30º.

INJEKSI NITROGLISERIN
Nitroglycerin Injection

Injeksi Nitrogliserin adalah larutan steril yang dibuat dari nitrogliserin encer; pelarut dapat mengandung etanol, propilen glikol dan *Air untuk Injeksi*. Injeksi nitrogliserin mengandung nitrogliserin, $C_3H_5N_3O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nitrogliserin Encer BPFI*; *[Perhatian Perlakukan dengan hati-hati; dapat meledak karena benturan atau panas yang berlebih]* tidak boleh dikeringkan; tiap ampul mengandung lebih kurang 200 mg dari larutan nitrogliserin 1,00% b/b dalam propilen glikol. Simpan dalam ampul tertutup pada suhu 4º; biarkan pada suhu ruang sebelum membuka ampul. Ketika dibuka, lindungi dari kelembapan dan cahaya, gunakan segera. Buang bagian yang tidak dipakai. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,1 unit Endotoksin FI per µg nitrogliserin.

pH <1071> Antara 3,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan menambahkan 5 mL air dan 1 tetes larutan *kalium klorida P* jenuh ke dalam 5 mL injeksi.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Kandungan etanol <1041> *Metode II* Antara 90,0% dan 110,0% C_2H_5OH dari jumlah yang tertera pada etiket; gunakan *isopropil alkohol* sebagai baku internal.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Nitrogliserin encer*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 7,5 mg nitrogliserin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nitrogliserin, $C_3H_5N_3O_9$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak nitrogliserin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar nitrogliserin dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca tipe 1 atau 2.

Penandaan Jika perlu pada etiket tertera harus diencerkan sebelum digunakan.

TABLET SUBLINGUAL NITROGLISERIN
Nitroglycerin Sublingual Tablets

Tablet Sublingual Nitrogliserin mengandung Nitrogliserin, $C_3H_5N_3O_9$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Nitrogliserin Encer BPFI [Perhatian Perlakukan dengan hati-hati; dapat meledak karena benturan atau panas yang berlebih]* tidak boleh dikeringkan; tiap ampul mengandung lebih kurang 200 mg larutan nitrogliserin 1,00% b/b dalam propilen glikol. Simpan dalam ampul tertutup pada suhu 4º; biarkan pada suhu ruang sebelum membuka ampul. Jika sudah dibuka, lindungi dari kelembapan dan cahaya, gunakan segera. Buang bagian yang tidak dipakai.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *toluena P-etil asetat P-asam asetat glasial P* (16:4:1).

Penampak bercak Buat larutan *difenilamina P* dalam *metanol P* (1:100).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nitrogliserin Encer BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg nitrogliserin, masukkan ke dalam wadah bersumbat kaca, tambahkan 1 mL *aseton P*, kocok secara mekanik selama 30 menit, saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap. Semprot dengan *Penampak bercak*, sinari lempeng dengan cahaya ultraviolet 254 nm dan 365 nm selama 10 menit: Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 2 menit; lakukan penetapan seperti tertera pada *Tablet sublingual*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Nitrogliserin Encer*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,075 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, nitrogliserin, $C_3H_5N_3O_9$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)CV$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak nitrogliserin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Nitrogliserin Encer BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Fase gerak* yang digunakan dalam mL pada pembuatan *Larutan uji*. Kandungan masing-masing dari 10 tablet terletak antara 75,0% sampai 135,0% dari yang tertera pada etiket. Jika tidak lebih dari 1 tablet mempunyai kandungan di luar rentang 75,0% dan 135,0% dan tidak ada yang di luar 60,0% dan 150,0%, lakukan uji tambahan terhadap 20 tablet. Uji memenuhi syarat jika kandungan masing-masing dari 20 tablet tambahan terletak antara 75,0% dan 135,0% dari yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Nitrogliserin Encer.*

Larutan uji Larutkan tidak kurang dari 20 tablet sublingual dalam *Fase gerak*, dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,075 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg nitrogliserin, $C_3H_5N_3O_9$ dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

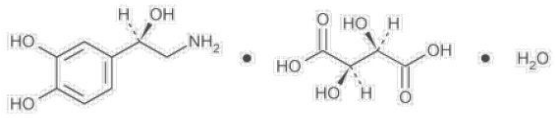
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{100}{TDC}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; T* adalah jumlah tablet sublingual yang digunakan*; D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji; C* adalah kadar *Nitrogliserin Encer BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dari kaca, pada suhu ruang terkendali. Tiap wadah berisi tidak lebih dari 100 tablet.

Penandaan Pada etiket dicantumkan tablet untuk penggunaan sublingual, langsung digunakan sebagaimana bentuknya. Pada etiket yang dapat dibaca oleh pengguna dicantumkan "Peringatan: Untuk menghindari penurunan potensi, simpan tablet dalam kemasan asli atau kemasan khusus tambahan tablet sublingual nitrogliserin. Tutup rapat segera setiap kali setelah digunakan".

NOREPINEFRIN BITARTRAT
Norepinephrine Bitartrate



(-)-α-Aminometil)-3,4-dihidroksibenzil alkohol tartrat (1:1)(garam), monohidrat [108341-18-0]
$C_8H_{11}NO_3.\ C_4H_6O_6\ .H_2O$ BM 337,28
$C_8H_{11}NO_3.\ C_4H_6O_6$ (anhidrat) [51-40-1] BM 319,27

Norepinefrin bitartrat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_8H_{11}NO_3.\ C_4H_6O_6$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau agak abu-abu; tidak berbau; perlahan berwarna gelap jika terpapar udara dan cahaya. Memberikan reaksi asam terhadap *lakmus P*, pH lebih kurang 3,5. Meleleh pada suhu antara 98° dan 104° tanpa pengeringan sebelumnya, lelehan menjadi keruh.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Norepinefrin Bitartrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Norepinefrin Bitartrat BPFI.*

B. Larutkan sejumlah zat hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL, tambahkan 1 tetes larutan *besi (III) klorida LP* : terjadi warna hijau intensif.

C. Larutkan sejumlah zat hingga kadar lebih kurang 0,01 µg per mL. Pada 10 mL larutan tambahkan 1,0 mL *iodin 0,10 N*, diamkan selama 5 menit, tambahkan 2,0 mL *natrium tiosulfat 0,10 N:* larutan tidak berwarna atau agak merah muda atau agak ungu (epinefrin dan isoproterenol pada pH yang sama, 3,5 berwarna coklat merah atau ungu).

Rotasi optik <1081> Antara -10º dan -12º. Lakukan penetapan menggunakan larutan zat 50 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,5% dan 5,8%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Cemaran organik

Arterenon Tidak lebih dari 0,2. Ukur serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 310 nm menggunakan larutan zat 2 mg per mL.

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asam asetat glasial P* hingga kadar lebih kurang 25 mg per mL, jika perlu hangatkan. Tambahkan 2 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV.* Lakukan penetapan blangko dan koreksi bila perlu.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 31,93 mg $C_8H_{11}NO_3.C_4H_6O_6$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali.

INJEKSI NOREPINEFRIN BITARTRAT
Norepinephrine Bitartrate Injection

Injeksi Norepinefrin Bitartrat adalah larutan steril norepinefrin bitartrat dalam *Air untuk injeksi*. Mengandung setara dengan norepinefrin, $C_8H_{11}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Norepinefrin Bitartrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi *Identifikasi* cara *B* seperti tertera dalam *Norepinefrin Bitartrat.*

B. Encerkan sejumlah volume injeksi dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg dalam 5 mL. Pada 10 mL, tambahkan 2,0 mL *iodin 0,1 N*, diamkan selama 5 menit, kemudian tambahkan 3,0 mL *natrium tiosulfat 0,1 N*: larutan tidak berwarna atau berwarna agak merah muda atau berwarna ungu *[Catatan epinefrin dan isoproterenol pada pH yang sama, 3,5 memberikan warna coklat merah atau warna ungu]*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 83,4 unit Endotoksin FI per mg norepinefrin.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan lebih kurang 1,1 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 800 mL air, tambahkan 200 mL *metanol P*, atur pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat 1 M*. Saring melalui penyaring membran dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Norepinefrin Bitartarat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan larutan *asam asetat P* (1 dalam 25) yang dibuat segar, jika perlu secara bertahap hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, setara dengan lebih kurang 5 mg norepinefrin, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan larutan *asam asetat P* (1 dalam 25) sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah isoproterenol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar *Norepinefrin Bitartrat BPFI* dan isoproterenol hidroklorida masing-masing 0,4 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 2,5; resolusi, *R*, antara norepinefrin dan isoproterenol tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg norepinefrin, $C_8H_{11}NO_3$ dalam injeksi dengan rumus:

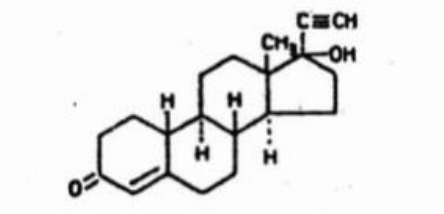
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{25C}{V}\right)\left(\frac{169{,}18}{337{,}29}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; ; *C* adalah kadar *Norepinefrin Bitartrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi dalam mL; 169,18 dan 337,29 berturut-turut adalah bobot molekul norepinefrin dan norepinefrin bitartrat monohidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan kadar norepinefrin dalam mg per mL, jika perlu dicantumkan harus diencerkan sebelum digunakan. Pada etiket harus dicantumkan dilarang digunakan jika larutan berwarna kemerah-merahan atau lebih gelap dari kuning muda atau terbentuk endapan.

NORETISTERON
Noretindron
Norethindrone



17-Hidroksi-19-nor-17α-pregn-4-en-20-in-3-on [68-22-4]
$C_{20}H_{26}O_2$ BM 298,42

Noretisteron mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{26}O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai putih krem; tidak berbau; stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam kloroform dan dalam dioksan; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam eter.

Kesempurnaan melarut Larutan untuk uji rotasi jenis, jernih dan bebas padatan yang tidak larut.

Baku pembanding *Noretisteron BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Noretisteron BPFI.*

Jarak lebur <1021> Antara 202° dan 208°.

Rotasi jenis <1081> Antara –30º dan –38º; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 200 mg per 10 mL *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 3 jam.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P* (95:5).

Penampak bercak Campuran *metanol P-asam sulfat P* (7:3).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 10 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Noretisteron BPFI*, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 10 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku A, B, C* dan *D* dalam *kloroform P* hingga kadar berturut-turut 150 µg; 50 µg; 30 µg dan 10 µg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 kali, tiap kali 5 µL *Larutan uji dan Enceran larutan baku A, B, C* dan *D* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, kemudian panaskan pada suhu 100º selama 5 menit. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f bercak utama *Enceran larutan baku A*. Intensitas bercak lain *Larutan uji* tidak lebih kuat dari intensitas bercak *Enceran larutan baku B (0,5%).* Jumlah intensitas semua bercak lain *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Enceran larutan baku A* (1,5%).

Gugus etinil Tidak kurang dari 8,18% dan tidak lebih dari 8,43%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 200 mg zat dalam lebih kurang 40 mL *tetrahidrofuran P*, tambahkan 10 mL larutan *perak nitrat P* (1 dalam 10). Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*; tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode kalomel dan kaca dengan elektrolit larutan kalium nitrat. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 2,503 mg gugus etinil, $-C\equiv CH$

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *etanol P*, hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Noretisteron BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *etanol P*, hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 240 nm menggunakan *etanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)10C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Noretisteron BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET NORETISTERON
Tablet Noretindron
Norethisterone Tablets

Tablet Noretisteron mengandung noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Noretisteron BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Campur sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg noretisteron dengan 15 mL *heksana P*, aduk sesekali selama 15 menit. Sentrifus, enaptuangkan dan buang larutan heksana. Ekstraksi residu 2 kali, tiap kali dengan 10 mL *heksana P*. Sentrifus, enaptuangkan dan buang larutan heksana. Tambahkan 25 mL *kloroform P* pada residu, kocok selama 1 sampai 2 menit, dan saring. Uapkan hingga lebih kurang 3 mL, tambahkan beberapa mL *heksana P* untuk mempercepat penghabluran dan uapkan hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Noretisteron BPFI*.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 500 mL *natrium lauril sulfat P* 0,09% dalam *asam hidroklorida 0,1 N* yang diawaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*–air (2:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Noretisteron BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,07 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi untuk membantu melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (*L*/500) mg per mL. *L* adalah jumlah noretisteron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku*dan *Larutan uji*ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$,yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak noretisteron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar noretisteron dalam mg per mL *Larutan baku;* *V* adalah volume *Media disolusi,* 500 mL; *L* adalah jumlah noretisteron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi *Uji 2 Disolusi.*

Media disolusi: 500 mL *natrium lauril sulfat P* 0,09% dalam *asam hidroklorida 0,1 N* yang diawaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P - dapar fosfat* 0,02 M *pH 6,0* (35:65). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Noretisteron BPFI,* larutkan dan encerkan dengan*metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,028 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi untuk membantu melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (*L*/500) mg per mL. *L* adalah jumlah noretisteron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau sentrifus paling kurang 10 mL alikot dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Gunakan salah satu sistem berikut:

Sistem kromatografi 1 Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit.

Sistem kromatografi 2 Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 atau 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku*dan *Larutan uji* pada *Uji 1* atau *Uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$,yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak noretisteron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar noretisteron dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi,* 500 mL; *L* adalah jumlah noretisteron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 3

Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi *Uji 3 Disolusi.*

Media disolusi: 500 mL *natrium lauril sulfat P* 0,5% dalam *asam hidroklorida 0,1 N* yang diawaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 20 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (50:50). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Noretisteron BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,028 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi untuk membantu melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (*L*/500) mg per mL. *L* adalah jumlah noretisteron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau sentrifus alikot dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,3 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$,yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak noretisteron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar noretisteron dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi,* 500 mL; *L* adalah jumlah noretisteron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan A Larutkan 1,0 g *isoniazid P* dalam 1000 mL *metanol anhidrat P*, tambahkan 1,3 mL *asam hidroklorida P*, dan campur.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Noretisteron BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 14 µg per mL.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* tambahkan 2,0 mL *Larutan A*. Campur, tutup dan biarkan selama 30 menit.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 0,7 mg noretisteron, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan *metanol anhidrat P* sampai tanda. Campur dan biarkan selama 10 menit sambil sesekali dikocok, dan saring. Gunakan filtrat.

Larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan*, tambahkan 2,0 mL *Larutan A*, campur, tutup dan biarkan selama 30 menit.

Blangko larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan*, tambahkan 2,0 mL *metanol P* dan campur.

Blangko larutan pereaksi Pipet 10 mL *metanol P* tambahkan 2,0 mL *Larutan A*, campur, tutup dan biarkan selama 30 menit.

Prosedur Ukur serapan *Blangko larutan uji* menggunakan *metanol P* sebagai blangko, kemudian ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan *Blangko larutan pereaksi* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm. Hitung persentase noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

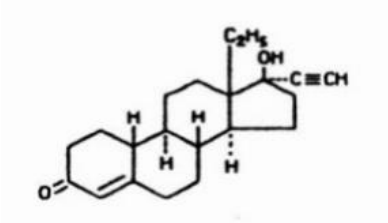
$$\frac{(A_U - A_{UB})}{A_S} \times \frac{C_S}{C_U} \times 100$$

A_U, A_{UB} dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji*, *Blangko larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Noretisteron BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar noretisteron dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Disolusi Uji 1*, cantumkan uji disolusi yang digunakan.

NORGESTREL
Norgestrel



(±)-13-Etil-17-hidroksi-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-in-3-on [6533-00-2]
$C_{21}H_{28}O_2$ BM 312,45

Norgestrel mengandung, tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{28}O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Norgestrel BPFI*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105º selama 3 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Norgestrel BPFI*. Jika terdapat perbedaan, larutkan zat uji dan baku pembanding dalam *etil asetat P*, uapkan larutan di atas tangas uap sampai kering, ulangi uji menggunakan residu bebas pelarut.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 205° dan 212°; jarak antara awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 4º.

Rotasi optik <1081> Antara –0,1º dan +0,1º, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 5% dalam *kloroform P* dalam tabung 100 mm.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Cemaran organik Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah diaktifkan dengan memanaskan pada suhu 100º selama 15 menit.

Fase gerak Campuran *kloroform P-etanol P* (96:4).

Pereaksi asam fosfomolibdat Tambahkan 10 g *asam fosfomolibdat P* pada 100 mL *etanol P*, aduk campuran selama tidak kurang dari 30 menit. Saring sebelum digunakan.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 10,0 mg per mL.

Larutan baku Timbang sejumlah *Norgestrel BPFI* larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 10 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri enceran *Larutan baku* dengan *kloroform P* dengan kadar 0,20; 0,10; 0,05; 0,02; dan 0,01 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku*, *Larutan uji* dan lima *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap, Semprot dengan *Pereaksi asam fosfomolibdat*, panaskan pada suhu 105º selama 10 sampai 15 menit. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f dari *Larutan baku*. Jika terdapat bercak lain kecuali bercak utama pada *Larutan uji*, perkirakan kadar masing-masing dengan membandingkan terhadap *Enceran larutan baku*. Bercak yang diperoleh dari 0,20 mg; 0,10 mg; 0,05 mg; 0,02 mg dan 0,01 mg per mL *Enceran larutan baku* setara dengan berturut-turut 2,0%; 1,0%; 0,5%; 0,2% dan 0,1% cemaran.

Gugus etinil Tidak kurang dari 7,81% dan tidak lebih dari 8,18%; lakukan penetapan seperti tertera pada uji *Gugus etinil* dalam Noretisteron.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam *etanolP*, jika perlu encerkan secara bertahap dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Norgestrel BPFI*, larutkan dalam *etanol P*, jika perlu encerkan secara bertahap dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

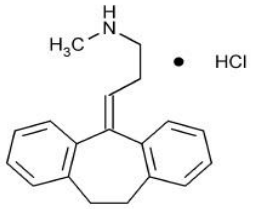
Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 241 nm terhadap blangko *etanol P*. Hitung jumlah dalam mg norgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)10C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Norgestrel BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

NORTRIPTILIN HIDROKLORIDA
Nortriptyline Hydrochloride



10,11-Dihidro-N-metil-5H-dibenzo[a,d]sikloheptena-Δ5,γ-propilamina hidroklorida [894-71-3]
$C_{19}H_{21}N.HCl$ BM 299,84

Nortriptilin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{19}H_{21}N.HCl$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih hingga hampir putih; bau khas lemah. Larutan (1 dalam 100) mempunyai pH lebih kurang 5.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam metanol; praktis tidak larut dalam eter, dalam benzen dan dalam pelarut organik lainnya.

Baku pembanding *Nortriptilin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan dilarutkan dalam *kloroform P* (1 dalam 20) menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Nortriptilin Hidroklorida BPFI;*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat yang telah dikeringkan dalam *metanol P* (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nortriptilin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 239 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B*, dan *C* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 215° dan 220°; jarak antara awal dan akhir melebur tidak lebih dari 3º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Campuran *silika gel P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-metanol P-amonium hidroksida P* (10:1:1).

Penampak bercak Gunakan *Dragendroff LP*

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Nortriptilin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 mg per mL.

Larutan baku B, C, D, E, F Encerkan *Larutan baku A* dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut 125; 75; 50; 25 dan 12,5 µg per mL. Kadar akhir *Larutan baku B, C, D, E,* dan *F* berturut-turut adalah 0,5%; 0,3%; 0,2%; 0,1%; dan 0,05% dari *Larutan baku A*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku A, B, C, D, E,* dan *F*, seperti tertera pada *Cemaran umum* <481>. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak.* Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan lempeng. Amati lempeng pada cahaya ultraviolet 254 nm,

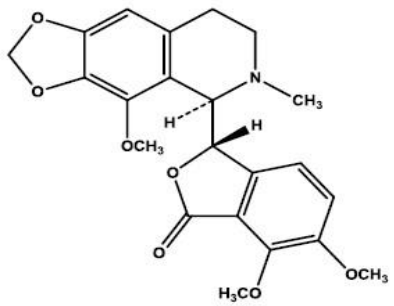
kemudian semprot dengan *Penampak bercak*, keringkan lempeng dengan *nitrogen P* dan semprot dengan *hidrogen peroksida LP*: bercak lain dengan harga R_f 0,78 relatif terhadap bercak nortriptilin pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak utama pada *Larutan baku D*; bercak lain pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari 0,1% dan total bercak lain tidak lebih dari 0,5%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 mL *raksa(II) asetat LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 29,98 mg $C_{19}H_{21}N.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat.

NOSKAPIN
Noscapine



Narkotin [128-62-1]
$C_{22}H_{23}NO_7$ BM 413,42

Noskapin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{22}H_{23}O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur halus, putih atau praktis putih.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform; larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol dan dalam eter; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Noskapin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Noskapin BPFI*;

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (60 µg per mL) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Noskapin BPFI*.

C. Pada lebih kurang 100 mg zat dalam cawan porselen kecil, tambahkan beberapa tetes *asam sulfat P*, dan aduk: terjadi larutan berwarna kuning kehijauan, dan pada penghangatan menjadi merah kemudian berubah menjadi ungu.

Jarak lebur <1021> Antara 174° dan 176°.

Rotasi jenis <1081> Antara +42º dan +48º, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 200 mg zat per 10 mL dalam *asam hidroklorida 0,1 N*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan menggunakan 700 mg zat dan bandingkan kekeruhan dengan 0,20 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Morfin Larutkan 100 mg zat dalam 10 mL *asam hidroklorida 0,1 N*. Pada 1,0 mL larutan ini tambahkan 5,0 mL pereaksi *besi(III) sianida encer* (dibuat sebagai berikut: larutkan 500 mg *kalium besi(III) sianida P* dalam 50 mL air, tambahkan 0,50 mL *besi(III) klorida LP*, encerkan 5,0 mL larutan ini secukupnya hingga 25,0 mL): tidak boleh terjadi warna biru atau hijau tua dalam waktu 1 menit.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut *kloroform P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *kloroform P*.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-eter P* (80:20).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 17*; amati lempeng dengan segera.

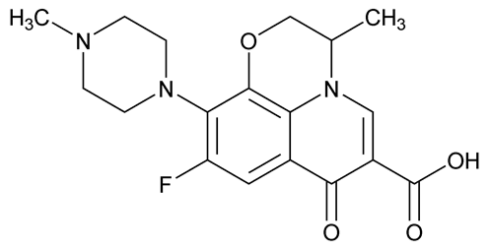
Batas Jumlah intensitas semua bercak lain *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, larutkan dalam 25 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 25 mL *dioksan P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, menggunakan indikator 5 tetes *kristal violet LP* hingga terjadi warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 41,34 mg $C_{22}H_{23}NO_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

OFLOKSASIN
Ofloxacin



Asam (±)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-okso-7H-pirido [1,2,3-de]-1,4-benzoksasin-6-karboksilat [82419-36-1].
$C_{18}H_{20}FN_3O_4$ BM 361,37

Ofloksasin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{18}H_{20}FN_3O_4$,dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur putih kekuningan pucat sampai putih kekuningan terang.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol, dalam metanol, dan dalam air; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Ofloksasin BPFI,* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ofloksasin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ofloksasin BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 6,7 µg per mL dalam *asam hidroklorida 0,1 N*, menunjukan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ofloksasin BPFI.*

Rotasi jenis <1081> Antara +1° dan -1°; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL dalam *kloroform P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 1 bpj.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3%; dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Abaikan cemaran kurang dari 0,02%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran air-*asetonitril P* (6:1).

Dapar Larutkan 3,1 g *amonium asetat P* dan 5,4 g *natrium perklorat P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 2,2 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (240:1300). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ofloksasin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing 0,4 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 0,4 µg per mL.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 294 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1*, pertahankan suhu pada 45°. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara ofloksasin dan senyawa sejenis A ofloksasin tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram hingga 2,5 kali waktu retensi puncak ofloksasin dan ukur respons dari semua puncak setelah puncak pelarut. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan respons puncak yang lebih besar dari 0,1 respons puncak rata-rata *Ofloksasin BPFI* dari *Larutan baku* dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons masing-masing puncak dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak ofloksasin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ofloksasin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar ofloksasin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Metanol dan etanol Metanol tidak lebih dari 0,005% dan etanol tidak lebih dari 0,05%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutan *n-propilalkohol P* 5,6 nl per mL dalam *natrium hidroksida P* 1 dalam 100.

Larutan baku Buat larutan *metanol P* dan *etanol mutlak P* 10 µg per mL dalam *Larutan baku internal*.

Masukkan 2 mL ke dalam vial bertutup. Panaskan vial pada 90° selama 2 menit, kocok selama 6 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat ke dalam vial bertutup, tambahkan 2 mL *Larutan baku internal*. Panaskan vial pada 90° selama 2 menit, kocok selama 6 menit.

Blangko Masukkan 2 mL *Larutan baku internal* ke dalam vial bertutup. Panaskan vial pada 90° selama 2 menit, kocok selama 6 menit.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m berisi fase diam *G43* dengan ukuran partikel 3,0 µm dan prakolom leburan silika. Pertahankan suhu injektor pada 170° dan suhu detektor pada 250°. Kolom dikondisikan pada suhu 200° selama 2 jam sampai garis dasar stabil. Suhu kolom diatur dengan kenaikan suhu 20° per menit mulai 35° sampai 90°, 40° per menit dari 90° sampai 200°, pertahankan suhu selama 2 menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 7 mL per menit. Lakukan kromatografi dengan sistem injeksi "*headspace"* terhadap *Larutan baku*, rekam kromatografi dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif metanol, etanol dan n-propilalkohol berturut-turut adalah 0,5; 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak metanol dan etanol tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Gunakan vial untuk injeksi *"headspace"*. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1,0 mL) *Larutan baku*, *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase metanol dan etanol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_i}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_i dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metanol atau etanol terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar metanol atau etanol dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ofloksasin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 275 mL *asetat anhidrat P* dalam gelas piala 400 mL, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektroda kaca-perak klorida (Lihat *Titrimetri <711>)*. Gunakan loncatan pertama dari dua loncatan potensial. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 36,138 mg $C_{18}H_{20}FN_3O_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

TABLET OFLOKSASIN
Ofloxacin Tablets

Tablet Ofloksasin mengandung ofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ofloksasin BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Disolusi <1231>
Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.
Alat tipe 1: 100 rpm
Waktu: 30 menit
Lakukan penetapan persentase ofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,44 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 8,8 µg per mL.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 8,8 µg per mL.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 294 nm. Hitung persentase, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S \times D \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL; *L* adalah kekuatan tablet dalam mg.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) ofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Larutkan 2,72 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 3,3 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat encer LP*.

Larutan A Campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (88:12), saring dan awaudarakan.

Larutan B Campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (40:60), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg ofloksasin, masukkan ke dalam labu tentuku 100-mL. Tambahkan 70 mL *metanol P*, sonikasi selama 20 menit. Encerkan dengan *methanol P* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus, buang 5 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 294 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
8	100	0
25	40	60
26	100	0
40	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak ofloksasin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ofloksasin dalam mg per mL dalam *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Cemaran A	0,5	1	0,3
Cemaran B	3,6	0,22	0,3
Cemaran lain	-	1	0,2
Total cemaran	-	-	1,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 2,72 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 3,3 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat encer LP*.

Fase gerak Campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (88:12), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer 1 Campuran *metanol P-asam asetat glacial P* (75:25).

Pengencer 2 Campuran air-*asetonitril P* (90:10).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ofloksasin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer 1* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer 2* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg ofloksasin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 70 mL *Pengencer 1*, sonikasi selama 20 menit dan encerkan dengan *Pengencer 1* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus. Masukkan 2,0 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Pengencer 2* sampai tanda. Larutan ini mengandung ofloksasin lebih kurang 20 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 294 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

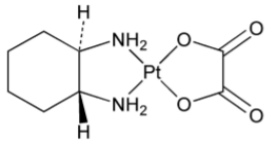
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, ofloksasin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar ofloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali.

OKSALIPLATIN
Oxaliplatin



Cis-[(1R,2R)-1,2-Sikloheksandiamin-N,N'][oksalat(2-)-O,O']platinum [61825-94-3]
$C_8H_{14}N_2O_4Pt$ BM 397,29

Oksaliplatin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_8H_{14}N_2O_4Pt$, dihitung terhadap zat kering.
[Perhatian Hati-hati bekerja dengan oksaliplatin karena bersifat sitotoksik.]

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air, sangat sukar larut dalam metanol, praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Oksaliplatin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis A Oksaliplatin BPFI; Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI; Senyawa Sejenis C Oksaliplatin BPFI; Senyawa Sejenis D Oksaliplatin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Oksaliplatin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Perak Tidak lebih dari 5 bpj.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 50 mL air hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan,* encerkan dengan *asam nitrat 0,5 M* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku persediaan Ukur saksama sejumlah *Larutan baku perak nitrat untuk serapan atom* (tersedia komersil) yang mengandung 1000 bpj perak dalam *asam nitrat 0,5 M,* encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asam nitrat 0,5 M,* hingga kadar lebih kurang 10 bpm.

Larutan baku 1 Campuran 20 µL *Larutan uji persediaan* dan 8 µL *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *asam nitrat 0,5 M* hingga 40 µL.

Larutan baku 2 Campuran 20 µL *Larutan uji persediaan* dan 16 µL *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *asam nitrat 0,5 M* hingga 40 µL.

Blangko Gunakan *asam nitrat 0,5 M*.

Prosedur Ukur serapan secara berturut-turut *Larutan baku 1, Larutan baku 2* dan *Larutan uji* pada garis emisi perak 328,1 nm dengan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu *hollow* katoda perak dan pembakar grafit. Ukur serapan *Larutan blangko* dan lakukan koreksi. Buat kurva yang menggambarkan hubungan antara serapan *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* terhadap kadar perak dalam bpm dan tarik garis lurus yang sesuai dengan 3 titik yang mendekati garis lurus. Dari kurva yang diperoleh, tentukan kadar perak dalam *Larutan uji*. Hitung kadar perak dalam bpj dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{W}\right) \times 100$$

C adalah nilai absolut intersep dalam bpm perak pada sumbu x; *W* adalah bobot oksaliplatin dalam mg *Larutan uji persediaan*.

Platinum Antara 48,1% dan 50,1% oksaliplatin yang digunakan pada zat kering.

Pijarkan wadah porselen kosong dilengkapi tutup dalam tanur pada suhu 800° selama 30 menit. Dinginkan dalam desikator dan timbang. Masukkan lebih kurang 200 mg zat ke dalam wadah porselen, dan pijarkan secara bertahap sebagai berikut: masukkan ke dalam tanur dan panaskan pada suhu 200° selama 15 menit, kemudian 400° selama 15 menit, kemudian 600° selama 15 menit, dan terakhir 800° selama 15 menit, lanjutkan selama 30 menit. Angkat, dinginkan dalam desikator, dan timbang. Hitung persentase platinum dalam oksaliplatin yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{W_2}{W_1}\right) \times 100$$

W_2 adalah bobot residu dalam mg setelah pemijaran; W_1 adalah bobot zat yang ditimbang.

Keasaman Larutkan 100 mg zat dalam 50 mL *air bebas karbon dioksida,* dan tambahkan 0,5 mL *fenolftalein LP*: larutan tidak berwarna, dan untuk merubah warna menjadi merah muda diperlukan tidak lebih dari 0,6 mL *natrium hidroksida 0,01 M*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,0 unit Endotoksin FI per mg oksaliplatin.

Batas mikroba <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 20 koloni per g; total angka kapang dan khamir tidak lebih dari 5 koloni per g.

Rotasi optik <1081> +74,5º sampai +78° diukur pada suhu 20°. Lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; pada suhu 100°-105° selama 2 jam, mengunakan 1 g zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. *[Catatan Gunakan pengaduk yang kuat dan sonikasi secara singkat untuk melarutkan zat yang diuji. Suntikkan Larutan uji dalam 20 menit sesudah dibuat. Gunakan vial polipropilen HPLC autosampler.]*

Prosedur 1 Batas asam oksalat Tidak lebih dari 0,1%.

Dapar Tambahkan 1,36 g *kalium dihidrogen fosfat P* ke dalam 10 mL larutan 10% *tetrabutilamonium hidroksida P* dalam air, encerkan dengan air sampai 1000 mL. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (1:4). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Oksaliplatin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *larutan baku persediaan,* encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 15 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *natrium nitrat P* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. Pipet 2 mL larutan ini dan 25 mL *Larutan baku persediaan* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan air hingga kadar senyawa sejenis A oksaliplatin lebih kurang 1,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam oksalat dan natrium nitrat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *signal to noise* tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif asam oksalat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Urutan elusi adalah natrium nitrat diikuti asam oksalat.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam oksalat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{90{,}03}{126{,}07}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam oksalat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Oksaliplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *90,03* dan *126,07* berturut-turut adalah bobot molekul dari asam oksalat akhirat dan *Senyawa Sejenis A Oksaliplatin BPFI* (asam oksalat dihidrat).

Prosedur 2 Batas *(SP-4-2-)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum; Senyawa sejenis C oksaliplatin* dan Cemaran tidak spesifik

Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku persediaan senyawa sejenis B oksaliplatin, Larutan baku persediaan senyawa sejenic C oksaliplatin, dan *Larutan kesesuaian sistem* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan, Larutan baku persediaan senyawa sejenis B oksaliplatin* dan *Larutan baku persediaan senyawa sejenic C oksaliplatin,* encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut 0,01 mg per mL, 0,01 mg per mL dan 0,004 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap

Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak oksaliplatin dan senyawa sejenis C oksaliplatin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk oksaliplatin antara 0,8 dan 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif untuk oksaliplatin, senyawa sejenis B oksaliplatin dan senyawa sejenis C oksaliplatin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{345{,}30}{433{,}28}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *345,30* dan *433,28* berturut-turut adalah bobot molekul dari (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum dan *Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI. [Catatan Pada pembuatan larutan terjadi konversi dari Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI menjadi (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N'] platinum.]*

Hitung persentase senyawa sejenis C oksaliplatin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C oksaliplatin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis C Oksaliplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hitung persentase diakuodiaminsikloheksan-platinum dimer dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{345{,}30}{433{,}28}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak diakuodiaminsikloheksanplatinum dimer dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak *Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI* dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *345,30* dan *433,28* berturut-turut adalah bobot molekul (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum dan *Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI*; dan *F* adalah faktor respons relatif untuk diakuodiamin-sikloheksanplatinum dimer, yang diukur dengan *Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI*, 2,5.

Hitung persentase masing-masing cemaran tidak spesifik dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran tidak spesifik dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak oksaliplatin dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis C oksaliplatin	0,8	-	0,1
Oksaliplatin	1,0	-	-
(SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinium	2,7	-	0,1
diakuodiaminsikloheksanplatinum dimer	6	2,5	0,1
Cemaran lain	-	-	0,10
Total cemaran[a]	-	-	0,30

Catatan:
[a] total cemaran termasuk asam oksalat (dari Prosedur 1) dan total cemaran dari Prosedur 2.

Prosedur 3 Batas senyawa sejenis D oksaliplatin Tidak lebih dari 0,1%.

Fase gerak Campuran *metanol P-etanol P* (7:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis D oksaliplatin Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Oksaliplatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan baku senyawa sejenis D oksaliplatin Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan senyawa sejenis D oksaliplatin,* encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 15 µg per mL.

Larutan baku persediaan oksaliplatin Timbang saksama sejumlah *Oksaliplatin BPFI,* larutkan dan

encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,75 mg per mL.

Larutan baku oksaliplatin Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan oksaliplatin,* encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 37,5 µg per mL.

Larutan blangko oksaliplatin Pipet 40 mL *Larutan baku persediaan oksaliplatin*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 40 mL *Larutan baku persediaan oksaliplatin,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL terpisah. Tambahkan 1,0; 3,0 dan 5,0 mL *Larutan baku senyawa sejenis D oksaliplatin* ke dalam masing-masing labu, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Kadar oksaliplatin lebih kurang 0,6 mg per mL. Kadar senyawa sejenis D oksaliplatin berturut-turut 0,3; 0,9 dan 1,5 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 5 mL *Larutan baku oksaliplatin* dan 4 mL *Larutan baku persediaan senyawa sejenis D oksaliplatin*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L70* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,3 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak oksaliplatin dan senyawa sejenis D oksaliplatin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap 0,9 µg per mL *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif perbandingan puncak tertinggi senyawa sejenis D oksaliplatin terhadap jumlah oksaliplatin dan senyawa sejenis D oksaliplatin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Kurangi tinggi puncak senyawa sejenis D oksaliplatin yang diperoleh dari *Larutan blangko oksalipatin* dengan tinggi puncak senyawa sejenis D yang diperoleh dari *Larutan baku. [Catatan Oksaliplatin BPFI mungkin mengandung sejumlah senyawa sejenis D oksaliplatin.]* Plot kurva kalibrasi *Larutan baku* dengan perbandingan tinggi puncak senyawa sejenis D oksaliplatin terhadap jumlah oksaliplatin dan senyawa sejenis D oksaliplatin pada sumbu y dan perbandingan kadar senyawa sejenis D oksaliplatin dalam µg per mL terhadap kadar jumlah oksaliplatin dan senyawa sejenis D oksaliplatin dalam mg per mL pada sumbu x. Baca perbandingan kadar senyawa sejenis D oksaliplatin dalam µg per mL terhadap kadar jumlah oksaliplatin dan senyawa sejenis D oksaliplatin dalam mg per mL dalam *Larutan uji* pada kurva kalibrasi. Hitung persentase senyawa sejenis D oksaliplatin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R}{10}\right)$$

R adalah perbandingan kadar senyawa sejenis D oksaliplatin dalam µg per mL terhadap jumlah oksaliplatin dan senyawa sejenis D oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* dari kurva kalibrasi.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan pengaduk yang kuat dan sonikasi secara singkat untuk melarutkan zat yang diuji. Suntikkan Larutan uji dalam 20 menit sesudah pembuatan. Gunakan vial polipropilen HPLC autosampler.]*

Dapar Timbang 2,72 g *natrium fosfat monobasa P* (anhidrat) dan 1,80 g *natrium 1-pentansulfonat P*, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 2000 mL air dan aduk hingga terlarut sempurna. Masukkan 0,5 mL *trietilamin P* ke dalam larutan dapar dan kocok kuat. Atur pH hingga 4,30±0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (3:17). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan oksaliplatin Timbang saksama sejumlah *Oksaliplatin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis B oksaliplatin Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* hingga 25% volume akhir dan sonikasi selama lebih kurang 2 menit untuk dispersi padatan. Tambahkan *asam nirat 0,001 M* lebih kurang hingga 65% volume akhir labu dan sonikasi selama 30 menit. Diamkan hingga dingin jika diperlukan. Encerkan dengan *asam nirat 0,001 M* sampai tanda. Larutan mengandung kadar lebih kurang 0,125 mg per mL. *[Catatan Pada pembuatan larutan terjadi konversi dari Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI menjadi (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N'] platinum.]*

Larutan baku persediaan senyawa sejenis C oksaliplatin Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Oksaliplatin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,005 M* hingga kadar 2 mg per mL. Diamkan larutan pada suhu ruang selama lebih kurang 5 hari. Pipet 10 mL larutan ini, 10 mL *Larutan baku persediaan senyawa sejenis B oksaliplatin,* 5 mL

Larutan baku persediaan senyawa sejenis C oksaliplatin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Persiapan Larutan kesesuaian sistem membentuk diakuodiamin-sikloheksanplatinum dimer.]*

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persedian oksaliplatin,* encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak oksaliplatin dan puncak senyawa sejenis C oksaliplatin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk oksaliplatin adalah antara 0,8 dan 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis C oksaliplatin, senyawa sejenis B oksaliplatin dan diakuodiaminsikloheksanplatinum dimer yang diukur terhadap oksaliplatin berturut-turut adalah 0,8; 2,7; dan 6.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase oksaliplatin, $C_8H_{14}N_2O_4Pt$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Oksaliplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu ruang.

INJEKSI OKSALIPLATIN
Oxaliplatin Injection

Injeksi Oksaliplatin adalah larutan steril mengandung oksaliplatin dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung oksaliplatin, $C_8H_{14}N_2O_4Pt$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Oksaliplatin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis A Oksaliplatin BPFI; Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 100 µg per mL dalam air menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Oksaliplatin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Sterilitas <*71*> *Memenuhi syarat.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,0 unit Endotoksin FI per mg oksaliplatin.

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,0. Gunakan elektroda polimer kombinasi.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>. [Catatan Gunakan vial polipropilen HPLC autosampler.]*

Batas asam oksalat Tidak lebih dari 0,6%.

Larutan A Larutkan 1,36 g *kalium fosfat monobasa P* ke dalam 10 mL larutan *tetrabutilamonium hidroksida P* 10%, encerkan dengan air sampai 1000 mL. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A* (1:4). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Oksaliplatin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 35 µg per mL. *[Catatan Senyawa Sejenis A Oksaliplatin BPFI tersedia sebagai asam oksalat dihidrat.]*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *asam suksinat P* larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku,* encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 3,5 µg per mL.

Larutan uji Campuran tidak kurang dari 3 vial isi injeksi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam suksinat dan asam oksalat tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk puncak asam oksalat antara 0,5 dan 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *signal to noise* tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk asam suksinat dan asam oksalat berturut-turut adalah 0,8 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam oksalat dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{90{,}03}{126{,}07}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam oksalat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Oksaliplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *90,03* dan *126,07* berturut-turut adalah bobot molekul asam oksalat anhidrat dan *Senyawa Sejenis A Oksaliplatin BPFI*.

Batas (SP-4-2-)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum dan *Cemaran tidak spesifik*.

Larutan A Larutkan 1,36 g *kalium fosfat monobasa P* dan 0,55 g *natrium heptansulfonat P* dalam 1 L air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan B Campuran *metanol P-Larutan A* (19:81). Saring dan awaudarakan.

Larutan C Campuran *metanol P-Larutan A* (50,5:49,5). Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan B* dan *Larutan C* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Oksaliplatin BPFI* larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,005 M* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. Diamkan larutan pada suhu ruang selama lebih kurang 5 hari. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Pada pembuatan Larutan kesesuaian sistem membentuk (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N'] platinum dan diakuodiaminsikloheksanplatinum dimer.]*

Larutan baku persediaan Masukkan sejumlah *Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* hingga 25% volume akhir, dan sonikasi selama lebih kurang 2 menit sampai terlarut. Tambahkan *asam nitrat 0,01 M* setara dengan 65% volume akhir dan sonikasi selama lebih kurang 30 menit. Diamkan hingga dingin jika diperlukan, dan encerkan dengan *asam nitrat 0,01 M* hingga kadar lebih kurang 0,125 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *asam nitrat 0,01 M* hingga kadar lebih kurang 31,25 µg per mL. *[Catatan Pada pembuatan larutan terjadi konversi dari Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI menjadi (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N'] platinum.]*

Larutan uji Campuran tidak kurang dari 3 vial isi injeksi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 7,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 10°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	100	0
45,0	0	100
45,5	100	0
53,0	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *(SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum* dan *diakuodiaminsikloheksanplatinum dimer* tidak kurang dari 8,0; faktor ikutan untuk puncak *(SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum* tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{345{,}30}{433{,}28}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *(SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum* dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *345,30* dan *433,28* berturut-turut adalah bobot molekul (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum dan *Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI*; dan *F* adalah faktor respons relatif untuk masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
(SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum	1,0	1,0	0,65
Diakuodiaminsikloheksan-platinum dimer[a]	1,4	2,5	0,50
Cemaran lain	-	4,0	0,2
Total cemaran[b]	-	-	2,45

[a]*(SP-4-2)-Di-μ-oksobis[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-kN,kN']diplatinum.*

[b]*Termasuk asam oksalat, (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum dan cemaran tidak spesifik.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan vial polipropilen HPLC autosampler.]*

Air yang diasamkan Gunakan air yang diatur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Air yang diasamkan* (1:99). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Oksaliplatin BPFI* dan *Oksaliplatin Kesesuaian Sistem BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL. *[Catatan Oksaliplatin Kesesuaian Sistem BPFI mengandung [SP-4-2-(1R-trans)]-(1,2-sikloheksandiamin-N,N')-dikloridoplatinum (II).]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Oksaliplatin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Campur tidak kurang dari 3 vial injeksi, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak oksaliplatin kesesuaian sistem dan oksaliplatin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk oksaliplatin adalah tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang oksaliplatin tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif oksaliplatin kesesuaian sistem dan oksaliplatin berturut-turut adalah 0,9 dan 0,1.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase oksaliplatin, $C_8H_{14}N_2O_4Pt$, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Oksaliplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung dari cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali. Tidak boleh dibekukan.

Penandaan Pada etiket tertera harus diencerkan dengan larutan dekstrosa 5%. Injeksi oksaliplatin tidak dapat diencerkan dengan larutan natrium klorida atau larutan mengandung klorida.

OKSALIPLATIN UNTUK INJEKSI
Oxaliplatin for Injection

Oksaliplatin untuk Injeksi adalah campuran terliofilisasi steril dari oksaliplatin dan laktosa monohidrat, mengandung oksaliplatin, $C_8H_{14}N_2O_4Pt$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Oksaliplatin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan

dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis A Oksaliplatin BPFI; Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI; Senyawa Sejenis C Oksaliplatin BPFI.*

Larutan konstitusi Pada saat pemakaian, larutan terkonstitusi yang disiapkan dari oksaliplatin untuk injeksi memenuhi syarat *Larutan konstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,0 unit Endotoksin FI per mg oksaliplatin.

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,0. Gunakan elektroda polimer kombinasi, tentukan larutan konstitusi seperti tertera pada etiket.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>. [Catatan Gunakan pengaduk yang kuat dan sonikasi secara singkat untuk melarutkan zat yang diuji. Suntikkan Larutan uji dalam 20 menit sesudah pembuatan. Gunakan vial polipropilen HPLC autosampler.]*

Batas asam oksalat Tidak lebih dari 0,5%.

Dapar Tambahkan 1,36 g *kalium dihidrogen fosfat P* ke dalam 10 mL larutan *tetrabutilamonium hidroksida P* 10% dalam air, encerkan dengan air sampai 1000 mL. Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (1:4). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Oksaliplatin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL. *[Catatan Senyawa Sejenis A Oksaliplatin BPFI tersedia sebagai asam oksalat dihidrat.]*

Larutan baku Pipet sejumlah *larutan baku persediaan,* encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 15 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *natrium nitrat P* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dan *Larutan baku persediaan* encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,0 µg per mL dan 15 µg per mL.

Larutan sensitivitas Pengenceran 1 dalam 10 *Larutan baku* dalam air.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam oksalat dan natrium nitrat tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *signal to noise* untuk puncak sekitar pada waktu retensi yang sama pada *Larutan baku* tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif asam oksalat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk natrium nitrat dan asam oksalat berturut-turut adalah 0,6 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam oksalat dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{90{,}03}{126{,}07}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam oksalat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Oksaliplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *90,03* dan *126,07* berturut-turut adalah bobot molekul asam oksalat anhidrat dan *Senyawa Sejenis A Oksaliplatin BPFI.*

Batas (SP-4-2-)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum Tidak lebih dari 0,5%.

Dapar Larutkan 1,36 g *kalium dihidrogen fosfat P* dan 1 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 1 L air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (1:4). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Oksaliplatin BPFI* larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,005 M* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. Diamkan larutan pada suhu ruang selama lebih kurang 5 hari. *[Catatan Sonikasi jika diperlukan.]* Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Pembuatan Larutan kesesuaian sistem membentuk diakuodiaminsikloheksanplatinum dimer dan (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N'] platinum.]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* hingga 25% volume akhir, dan sonikasi selama lebih kurang 30 menit sampai larut. Diamkan hingga dingin jika perlu, dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,0125 mg per mL. *[Catatan Pada pembuatan larutan terjadi konversi dari Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI menjadi (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N'] platinum.]*

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Batas asam oksalat.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *(SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum* dan *diakuo-diaminsikloheksanplatinum dimer* tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin N,N']-platinum dan diakuodiaminsikloheksanplatinum dimer berturut-turut 1,0 dan 1,5.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{345{,}30}{433{,}28}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *345,30* dan *433,28* berturut-turut adalah bobot molekul (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum dan *Senyawa Sejenis B Oksaliplatin BPFI*, 433,28.

Batas senyawa sejenis C oksaliplatin dan Cemaran tidak spesifik

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Okasliplatin BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Oksaliplatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Oksaliplatin Kesesuaian Sistem BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Sonikasi selama lebih kurang 10 menit.

Larutan kesesuaian sistem Pipet masing-masing sejumlah 10 mL *Larutan baku persediaan* dan *Larutan kesesuaian sistem persediaan* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Batas asam oksalat.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *[SP-4-2-(1R-trans]-(1,2-sikloheksandiamin-N,N')diklordoplatinum (II)* dan oksaliplatin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk puncak oksaliplatin tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif untuk oksaliplatin dan senyawa sejenis C oksaliplatin pada penyuntikan ulang masing-masing tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis C oksaliplatin dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C oksaliplatin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis C Oksaliplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hitung persentase masing-masing cemaran tidak spesifik dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak oksaliplatin dalam *Larutan uji;* C_S adalah kadar *Oksaliplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis C oksaliplatin[a]	0,6	0,3
[SP-4-2-(1R-trans)]-(1,2-sikloheksandiamin-N,N')dikloridoplatinum (II)[b]	0,8	-
Oksaliplatin	1,0	-
Cemaran lain	-	0,2
Total cemaran[c]	-	1,5

[a] *[1R-trans-1,2-Sikloheksandiamin-N,N')]-trans-dihidroksida-[oksalato(2-)-O,O']platinum(IV).*

[b] *Waktu retensi relatif [SP-4-2-(1R-trans)]-(1,2-sikloheksandiamin-N,N') diklordoplatinum (II) sudah termasuk untuk kesesuaian sistem*

[c] *Termasuk asam oksalat, (SP-4-2)-diakua[(1R,2R)-sikloheksan-1,2-diamin-N,N']platinum, senyawa sejenis C, dan total cemaran tidak spesifik*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan pengaduk yang kuat dan sonikasi secara singkat untuk melarutkan zat yang diuji. Suntikkan Larutan uji dalam 20 menit sesudah pembuatan. Gunakan vial polipropilen HPLC autosampler.]*

Air yang diasamkan, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi oksaliplatin.*

Larutan uji Larutkan sejumlah oksaliplatin untuk injeksi dengan sejumlah air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase oksaliplatin, $C_8H_{14}N_2O_4Pt$, dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji dan Larutan baku*; C_S adalah kadar *Oksaliplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar oksaliplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam Wadah untuk *Padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*, simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket tertera harus diencerkan dengan pelarut parenteral yang sesuai sebelum digunakan secara infus intravena.

OKSIGEN
Oxygen

Oksigen [7782-44-7]

O_2 BM 32,00

Oksigen mengandung tidak kurang dari 99,0% O_2 dalam volume.

[Catatan Oksigen yang dihasilkan dari pencairan udara, bebas dari persyaratan uji untuk Karbon dioksida dan Karbon monoksida].

Pemerian Gas tidak berwarna; tidak berbau; tidak berasa; daya membakar lebih besar dari pada udara. Bobot 1 l pada suhu 0° dan tekanan 760 mmHg lebih kurang 1,429 g.

Kelarutan Larut dalam lebih kurang 32 bagian air dan dalam 7 bagian etanol pada suhu 20° dan tekanan 760 mmHg.

Identifikasi

A. Jika diuji seperti tertera pada *Penetapan kadar* gas yang tertingggal tidak lebih dari 1,0 mL.

B. Alirkan 100 mL ± 5 mL gas dari tabung oksigen ke dalam *tabung detektor karbon dioksida* pada kecepatan tertentu: tidak terjadi perubahan warna. (Untuk membedakan dari karbon dioksida).

Bau Buka katup wadah dengan hati-hati hingga diperoleh aliran sedang; tidak boleh mengarahkan aliran gas langsung ke wajah, tetapi arahkan sebagian aliran ke hidung: bau tidak tajam.

Karbon dioksida Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan dengan mengalirkan 1000 mL ± 50 mL ke dalam *tabung detektor karbon dioksida* pada kecepatan tertentu: terjadi perubahan pada penunjuk.

Karbon monoksida Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan mengalirkan 1000 mL ± 50 mL ke dalam *tabung detektor karbon monoksida* pada kecepatan tertentu: terjadi perubahan pada penunjuk.

Penetapan kadar Masukkan sejumlah volume larutan *amonium klorida-amonium hidroksida LP*, yang dibuat dengan mencampur volume sama banyak air dan *amonium hidroksida P*, dan jenuhkan dengan *amonium klorida P* pada suhu ruang. Ke dalam alat uji yang terdiri dari buret 100-mL yang telah dikalibrasi, dilengkapi dengan kran dua arah, pipet absorpsi gas dan pelampung, keduanya dengan kapasitas dan sambungan yang sesuai. Isi pipet absorpsi gas dengan logam tembaga berbentuk kawat kumparan, dengan ukuran mesh atau ukuran lain yang sesuai. Hilangkan semua gelembung gas dari cairan dalam alat uji. Aktifkan larutan uji dengan melakukan pengujian 2 sampai 3 kali, tidak untuk dicatat. Isi dengan cairan buret yang telah dikalibrasi, semua pipa penghubung, kedua arah kran pembuka, dan pipa penghubung.

Prosedur Alirkan 100,0 mL oksigen ke dalam buret dengan cara menurunkan pelampung. Buka kran yang berhubungan dengan pipet absorpsi. Dengan cara menaikkan pelampung. Oksigen ditekan masuk ke dalam pipet absorpsi. Goyangkan pipet dengan kuat hingga sering terjadi kontak yang merata antara cairan, gas dan kawat tembaga. Lanjutkan penggoncangan yang kuat hingga tidak terjadi penyusutan volume lebih lanjut. Alirkan kembali sisa gas ke dalam buret yang telah dikalibrasi dan ukur volume: tidak lebih dari 1,0 mL gas yang tertinggal.

Wadah dan penyimpanan Dalam tabung atau dalam tangki bertekanan. Wadah yang digunakan harus bebas dari setiap zat toksik, penyebab tidur, atau senyawa penyebab narkosis, dan senyawa yang dapat menyebabkan iritasi pada saluran pernapasan.

[Catatan Jika disimpan dalam silinder, kurangi tekanan dalam wadah menggunakan pengatur aliran gas. Ukur gas menggunakan volume meter gas dengan arah ke bawah dari tabung detektor untuk memperkecil kontaminasi atau perubahan pada contoh).

OKSIGEN 93%
Oxygen 93%

Oksigen 93% mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 96,0% O_2 dalam volume, dihasilkan dari udara melalui proses penyaringan molekul; yang tertinggal sebagian besar terdiri dari argon dan nitrogen.

Identifikasi

A. Jika diuji seperti tertera pada *Penetapan kadar*, gas yang tertinggal tidak lebih dari 10,0 mL dan tidak kurang dari 4,0 mL.

B. Alirkan 100 mL ± 5 mL gas dari tabung oksigen 93% ke dalam *tabung detektor karbon dioksida* pada kecepatan tertentu; tidak terjadi perubahan warna (untuk membedakan dari karbon dioksida).

Bau Buka katup wadah atau sistem saluran keluar dengan hati-hati hingga diperoleh aliran sedang. Tidak boleh mengarahkan aliran gas langsung ke wajah, tetapi arahkan sebagian aliran ke hidung: tidak berbau.

Karbon dioksida Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapn dengan mengalirkan 1000 mL ± 50 mL ke dalam *tabung detektor karbon dioksida* pada kecepatan tertentu: terjadi perubahan indikator.

Karbon Monoksida Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan mengalirkan 1000 mL ± 50 mL ke dalam *tabung detektor karbon monoksida* pada kecepatan tertentu: terjadi perubahan indikator.

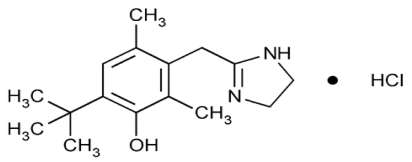
Penetapan kadar Masukkan sejumlah volume larutan *amonium klorida-amonium hidroksida LP* yang dibuat dengan campuran volume sama banyak air dan *amonium hidroksida P*, dan jenuhkan dengan *amonium klorida P* pada suhu ruang, ke dalam alat uji yang terdiri dari buret 100 mL yang telah dikalibrasi, dilengkapi dengan sebuah kran dua arah, pipet absorpsi gas, dan pelampung, keduanya dengan kapasitas dan sambungan yang sesuai. Isi pipet absorpsi gas dengan logam tembaga berbentuk kumparan kawat, dengan ukuran mesh atau ukuran lain yang sesuai. Hilangkan semua gelembung gas dari cairan pada alat uji. Aktifkan larutan uji dengan melakukan pengujian 2 sampai 3 kali, tidak untuk dicatat. Isi dengan cairan buret yang telah dikalibrasi, semua pipa penghubung, ke dua arah kran pembukan, dan tabung pengisi.

Prosedur Alirkan 100,0 mL oksigen ke dalam buret dengan cara menurunkan pelampung. Buka kran yang berhubungan dengan pipet absorpsi. Dengan cara menaikkan pelampung, oksigen 93% ditekan masuk ke dalam pipet absorpsi. Goyangkan pipet dengan kuat hingga sering terjadi kontak yang merata antara cairan, gas dan kawat tembaga. Lanjutkan penggoncangan yang kuat hingga tidak terjadi penyusutan volume lebih lanjut. Alirkan kembali sisa gas ke dalam buret yang telah dikalibrasi, dan ukur volume: tidak lebih dari 10,0 mL dan tidak kurang dari 4,0 mL gas yang tertinggal.

Wadah dan penyimpanan Dalam tabung atau tangki bertekanan rendah. Wadah yang digunakan harus bebas dari setiap zat toksik, penyebab tidur, atau senyawa penyebab narkosis, atau senyawa yang dapat menyebabkan iritasi pada saluran pernafasan.

[Catatan Jika disimpan dalam silinder, kurangi tekanan dengan menggunakan pengatur aliran gas. Ukur gas menggunakan volume meter gas dengan arah ke bawah dari tabung detektor untuk memperkecil kontaminasi atau perubahan pada contoh].

OKSIMETAZOLIN HIDROKLORIDA
Oxymetazoline Hydrochloride



6-tert-Butil-3-(2-imidazolin-2-ilmetil)-2,4-dimetilfenol monohidroklorida [2315-02-8]
$C_{16}H_{24}N_2O.HCl$ BM 296,84

Oksimetazolin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{16}H_{24}N_2O.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus, putih sampai praktis putih; higroskopik. Melebur pada suhu lebih kurang 300º disertai penguraian.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam benzen, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*; menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 10.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI*, daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 279 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Pada larutan lebih kurang 50 mg zat dalam 3 mL air tambahkan 1 mL *amonium hidroksida 6 N*, saring, asamkan filtrat dengan *asam nitrat P*, larutan menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%, lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P-natrium asetat 1 M-asam asetat glasial P* (46:40:10:4), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 0,25 m berisi bahan pengisi L9. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg oksimetazolin hidroklorida, $C_{16}H_{24}N_2O.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 50C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TETES HIDUNG OKSIMETAZOLIN HIDROKLORIDA
Oxymetazoline Hydrochloride Nasal Solution

Tetes Hidung Oksimetazolin Hidroklorida adalah larutan oksimetazolin hidroklorida dalam air yang

diatur tonisitasnya. Mengandung Oksimetazolin Hidroklorida, $C_{16}H_{24}N_2O.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksimetazolin Hidroklorida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah O*ksimetazolin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang sesuai dengan kadar tetes hidung yang tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan *Tetes Hidung Oksimetazolin Hidroklorida*.

Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam O*ksimetazolin Hidroklorida*, kecuali dalam menghitung jumlah dalam mg oksimetazolin hidroklorida, $C_{16}H_{24}N_2O.HCI$, dalam tiap mL tetes hidung yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TETES MATA OKSIMETAZOLIN HIDROKLORIDA
Oxymetazoline Hydrochloride Ophthalmic Solution

Tetes mata Oksimetazolin Hidroklorida adalah larutan steril dari oksimetazolin hidroklorida dalam air dengan dapar dan diatur tonisitasnya. Mengandung Oksimetazolin Hidroklorida, $C_{16}H_{24}N_2O.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung bahan pengawet yang sesuai.

Baku pembanding *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5,8 dan 6,8.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksimetazolin Hidroklorida*

Larutan baku Buat larutan *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar setara dengan *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan tetes mata.

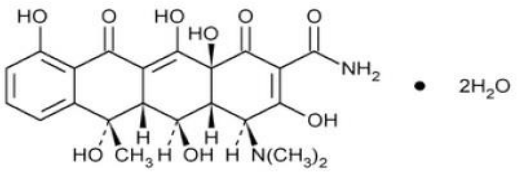
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksimetazolin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg oksimetazolin hidroklorida, $C_{16}H_{24}N_2O.HCl$ dalam setiap mL tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C adalah kadar *Oksimetazolin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

OKSITETRASIKLIN
Oxytetracycline



4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,5,6,10,12,12a-heksahidroksi-6-metil-1,11-diokso-2-naftasena-karboksamida dihidrat [6153-64-6]
$C_{22}H_{24}N_2O_9.2H_2O$ BM 496,47
Anhidrat [79-57-2] BM 460,44

Oksitetrasiklin mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 832 µg $C_{22}H_{24}N_2O_9$ per mg.

Pemerian Serbuk hablur, kuning muda sampai coklat muda; tidak berbau, stabil di udara, oleh pengaruh cahaya matahari kuat warna berubah menjadi gelap. Dalam larutan dengan pH kurang dari 2, potensi turun; cepat rusak oleh pengaruh alkali hidroksida.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; mudah larut dalam *asam hidroklorida 3 N* dan dalam larutan alkali.

Baku pembanding *Oksitetrasiklin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per mL dalam *asam hidroklorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Oksitetrasiklin BPFI,* daya serap dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 353 nm adalah antara 96,0% dan 104,0% dari *Oksitetrasiklin BPFI,* potensi *Baku pembanding* diperhitungkan.

B. Campur 1 mg zat dengan 2 mL *asam sulfat P:* terjadi warna merah terang.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi dengan kadar 10 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 6,0% dan 9,0%.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan bahwa oksitetrasiklin steril, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas* dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Oksitetrasiklin untuk Injeksi.* Jika pada etiket dinyatakan bahwa oksitetrasiklin hidroklorida mengalami proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi harus memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Oksitetrasiklin untuk Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan tetrabutilamonium hidrogen sulfat Larutkan 1 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* dalam 100 mL air. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Larutan dinatrium edetat Larutkan 40 mg *dinatrium edetat P* dalam 100 mL air. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Dapar fosfat pH 7,5 Buat campuran *kalium fosfat dibasa P* 0,33 M dan *natrium fosfat monobasa P* 0,33 M (85:15). Jika perlu atur pH hingga 7,5 dengan penambahan salah satu komponen yang sesuai.

Fase gerak Masukkan 50 g *butil alkohol tersier P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 200 mL air. Tambahkan 60 mL *Dapar fosfat pH 7,5,* 50 mL *Larutan tetrabutil amonium hidrogen sulfat* dan 10 mL *Larutan dinatrium edetat,* encerkan dengan air sampai tanda, awaudarakan sebelum digunakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Oksitetrasiklin BPFI,* larutkan dalam *asam hidroklorida 0,01 N* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,22 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 44 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan lebih kurang 25 mL *asam hidroklorida 0,01 N*, goyang hingga larut, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan tetrasiklin hidroklorida dalam *asam hidroklorida 0,01 N* dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Campur 3 mL larutan ini dengan 1,5 mL *Larutan baku,* encerkan dengan air hingga 25 mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L21*, pertahankan suhu kolom pada 60º ± 2°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk oksitetrasiklin dan tetrasiklin berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak oksiterasiklin dan puncak tetrasiklin tidak kurang dari 5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 1,25 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$, per mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{CP}{W}\right)200$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak oksitetrasiklin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Oksitetrasiklin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Oksitetrasiklin BPFI,* dalam µg per mg; *W* adalah bobot dalam mg oksitetrasiklin dalam *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

OKSITETRASIKLIN HIDROKLORIDA
Oxytetracycline Hydrochloride

4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,5,6,10,12,12a-heksahidroksi-6-metil-1,11-diokso-2-naftasenakarboksamida monohidroklorida [2058-46-0]
$C_{22}H_{24}N_2O_9$.HCl BM 496,89

Oksitetrasiklin Hidroklorida mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 835 µg $C_{22}H_{24}N_2O_9$ per mg, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, kuning; tidak berbau; rasa pahit; higroskopik. Oleh pengaruh cahaya matahari kuat atau suhu lebih dari 90° pada udara lembab, warna berubah menjadi gelap. Terurai pada suhu lebih dari 180°. Dalam larutan dengan pH kurang dari 2, potensi turun; cepat rusak oleh pengaruh larutan alkali hidroksida.

Kelarutan Mudah larut dalam air, tetapi terhidrolisa menjadi hablur oksitetrasiklin dan hidroklorida; agak sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Oksitetrasiklin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultaviolet larutan 20 µg per mL dalam *asam hidroklorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Oksitetrasiklin BPFI*. Daya serap dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 353 nm adalah antara 88,2% dan 96,8% dari *Oksitetrasiklin BPFI*, potensi baku pembanding diperhitungkan.

B. Tambahkan 2 mL *asam sulfat P* pada 1 mg zat: terjadi warna merah terang.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,0 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg dan suhu 60° selama 3 jam menggunakan 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan bahwa oksitetrasiklin hidroklorida steril, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas* dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Oksitetrasiklin untuk Injeksi.* Jika pada etiket dinyatakan bahwa oksitetrasiklin hidroklorida mengalami proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi harus memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Oksitetrasiklin untuk Injeksi.* Jika dimaksudkan untuk pembuatan sediaan obat mata tidak harus memenuhi uji *Endotoksin bakteri*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan tetrabutilamonium hidrogen sulfat Larutkan 1 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* dalam 100 mL air. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Larutan dinatrium edetat Larutkan 40 mg *dinatrium edetat P* dalam 100 mL air. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Dapar fosfat pH 7,5 Buat campuran *kalium fosfat dibasa P* 0,33 M-*natrium fosfat monobasa P* 0,33 M (85:15). Jika perlu atur pH hingga 7,5 dengan penambahan salah satu komponen yang sesuai.

Fase gerak Masukkan 50 g *butil alkohol tersier P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, dengan bantuan 200 mL air. Tambahkan 60 mL *Dapar fosfat pH 7,5;* 50 mL *Larutan tetrabutil amonium hidrogen sulfat* dan 10 mL *Larutan dinatrium edetat,* encerkan dengan air sampai tanda, awaudarakan sebelum digunakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Oksitetrasiklin BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar lebih kurang 0,22 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 44 mg zat ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan 25 mL *asam hidroklorida 0,01 N*, goyang hingga larut, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* sampai tanda dan campur. Larutan ini mengandung oksitetrasiklin hidroklorida lebih kurang 0,22 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan tetrasiklin hidroklorida dalam *asam hidroklorida 0,01 N* dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Campur 3 mL larutan ini dengan 1,5 mL *Larutan baku,* encerkan dengan air hingga 25 mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L21*, pertahankan suhu

kolom pada 60º ± 2°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk oksitetrasiklin dan tetrasiklin berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak oksiterasiklin dan puncak tetrasiklin tidak kurang dari 5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 1,25 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$, dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C \times P}{W}\right)200$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak oksitetrasiklin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Oksitetrasiklin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Oksitetrasiklin BPFI* dalam µg per mg; *W* adalah bobot dalam mg oksitetrasiklin hidroklorida dalam *Larutan uji.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Jika digunakan untuk sediaan injeksi atau sediaan untuk mata, pada etiket harus tercantum steril atau harus ditujukan untuk proses selanjutnya selama pembuatan sediaan injeksi atau sediaan untuk mata.

OKSITETRASIKLIN UNTUK INJEKSI
Oxytetracycline for Injections

Oksiterasiklin untuk Injeksi mengandung oksitetrasiklin hidroklorida setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Oksitetrasiklin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*; buat pada saat akan digunakan dengan melarutkan *Oksiterasiklin untuk Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,4 unit Endotoksin FI per mg oksitetrasiklin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas Sediaan*, dengan menggunakan *Cairan D* sebagai pengganti *Cairan A.*

pH <1071> Antara 1,8 dan 2,8; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 25 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam, menggunakan 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil.*

Syarat lain Memenuhi *Identifikasi B* seperti tertera pada *Oksitetrasiklin Hidroklorida*, dan memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan tetrabutilamonium hidrogen sulfat, Larutan dinatrium edetat, Dapar fosfat pH 7,5, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksitetrasiklin.*

Larutan uji 1 (Menggunakan wadah dosis tunggal). Konstitusikan oksitetrasiklin untuk injeksi dalam air, yang diukur saksama sesuai jumlah pelarut seperti tertera pada etiket. Keluarkan semua isi yang dapat dikeluarkan menggunakan alat suntik dengan jarum hipodermik yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dengan *asam hidroklorida 0,01 N*, hingga kadar oksitetrasiklin lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji 2 (Pada etiket dinyatakan jumlah oksitetrasiklin dalam sejumlah volume larutan konstitusi). Konstitusikan oksitetrasiklin untuk injeksi dalam air yang diukur saksama, sesuai jumlah pelarut seperti tertera pada etiket. Encerkan sejumlah volume larutan konstitusi yang diukur saksama secara kuantitatif dengan *asam hidroklorida 0,01 N*, hingga kadar oksitetrasiklin lebih kurang 0,2 mg per mL.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksitetrasiklin.* Hitung jumlah dalam mg oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$, yang dikeluarkan dari wadah atau dalam larutan konstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{L}{D}\right)CP$$

r_U dan r_S adalah respons puncak oksitetrasiklin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *L* adalah jumlah oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$ dalam mg seperti tertera pada etiket, dalam wadah atau dalam larutan konstitusi yang digunakan; *D* adalah kadar oksitetrasiklin dalam mg per mL *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket atau dalam larutan konstitusi yang digunakan dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Oksitetrasiklin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Oksitetrasiklin BPFI,* dalam µg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*, terlindung cahaya.

SALEP OKSITETRASIKLIN HIDROKLORIDA DAN HIDROKORTISON
Oxytetracycline Hydrochloride and Hydrocortisone Ointment

Salep Oksitetrasiklin Hidroklorida dan Hidrokortison mengandung Oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dan mengandung Hidrokortison, $C_{21}H_{30}O_5$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Oksitetrasiklin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat dingin. *Hidrokortison BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan menggunakan campuran 20 mL campuran *toluen P* dan *metanol P* (7:3) sebagai pengganti metanol dalam labu titrasi.

Penetapan kadar oksitetrasiklin

Larutan uji Timbang saksama dan masukkan sejumlah salep ke dalam corong pisah, tambahkan 50 mL *eter P*, kocok. Tambahkan 20 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, kocok dan biarkan memisah. Kumpulkan lapisan asam. Ulangi ekstraksi 3 kali tiap kali dengan 20 mL *asam hidroklorida 0,1 N*. Kumpulkan ekstrak asam dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda, campur. Encerkan sejumlah larutan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar oksitetrasiklin tidak kurang dari 150 µg per mL.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> dengan menggunakan sejumlah volume *Larutan uji* yang diukur saksama dan diencerkan secara kuantitatif dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar oksitetrasiklin setara dengan aras dosis tengah baku.

Penetapan kadar hidrokortison Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (500:500:1) sehingga waktu retensi hidrokortison antara 6 dan 10 menit. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison BPFI*, larutkan dan encerkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1) hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,5 g salep, masukkan ke dalam corong pisah. Tambahkan 3 mL *heksan P* dan hangatkan pada tangas uap, aduk perlahan hingga larut. Tambahkan 7 mL *heksan P*, campur dengan pengadukan, dan ekstraksi 4 kali tiap kali dengan 15 mL campuran *metanol P*-air (1:1). Kumpulkan ekstrak dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda dan campur. Saring larutan, buang 10 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. *[Catatan Puncak Larutan baku lebih kurang 0,6 kali skala puncak penuh]* Hitung persentase hidrokortison, $C_{21}H_{30}O_5$ dalam salep dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak hidrokortison dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Hidrokortison BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam g salep yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SALEP OKSITETRASIKLIN HIDROKLORIDA DAN POLIMIKSIN B SULFAT
Oxytetracycline Hydrochloride and Polymyxin B Sulfate Ointment

Salep Oksitetrasiklin Hidroklorida dan Polimiksin B Sulfat mengandung Oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dan Polimiksin B, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Oksitetrasiklin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat dingin. *Polimiksin B Sulfat BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60º selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan menggunakan campuran 10 mL campuran *toluen P* dan *metanol P* (7:3) sebagai pengganti metanol dalam labu titrasi.

Penetapan kadar oksitetrasiklin Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar oksitetrasiklin* dalam *Salep Oksitetrasiklin Hidroklorida dan Hidrokortison*.

Penetapan kadar polimiksin B Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 10.000 unit Polimiksin B FI, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 15 mL, tambahkan 10 mL *eter P*, aduk dan sentrifus selama 10 menit. Enap tuangkan dan buang lapisan eter yang jernih. Bilas residu dengan 10 mL *eter P*, sentrifus selama 10 menit, enap tuangkan dan buang lapisan eter yang jernih. Bilas residu beberapa kali tiap kali dengan 10 mL *aseton P*, sentrifus, enap tuangkan dan buang lapisan aseton sampai warna kuning hilang. *[Catatan Lakukan dengan hati-hati agar residu tidak hilang saat pembilasan]*. Tambahkan 0,2 mL *polisorbat 80 P*, campur. Masukkan campuran ke dalam labu tentukur 100-mL dengan bantuan *Dapar nomor 6*, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Polimiksin B Sulfat* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> dengan menggunakan sejumlah volume larutan yang diukur saksama dan diencerkan secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 6* hingga kadar polimiksin B setara dengan aras dosis tengah baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat atau dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

OKSITOSIN
Oxytocin



Oksitosin [50-56-6]
$C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ BM 1007,19

Oksitosin adalah hormon nonpeptida yang mempunyai sifat menyebabkan kontraksi otot polos uterin dan sel mioepitel kelenjar susu. Dibuat dengan cara sintesis. Aktivitas oksitosik tidak kurang dari 400 unit oksitosin FI per mg.

Baku pembanding *Oksitosin BPFI;* tidak boleh ditimbang. Simpan dalam lemari pembeku. *Oksitosin untuk Identifikasi BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlidung cahaya, dalam lemari pembeku. Bersifat higroskopik.

Batas mikroba <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 200 unit koloni per g. Uji terhadap *Salmonella sp* dan *Escherichia coli*, memberikan hasil negatif untuk produk berasal dari hewan.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak oksitosin pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

[Catatan Lakukan uji B atau C]

B. Resonansi magnetik inti (*Nuclear Magnetic Resonance/NMR*). *[Catatan Kadar oksitosin pada Larutan baku dan Larutan uji harus sama (masing-masing sekitar 5%) namun dapat diatur berdasarkan kualitas spektrum yang diperoleh. Spektrum harus diperoleh dari Larutan baku dan Larutan uji dengan kondisi yang sama. Spektrum yang diperoleh sudah memenuhi kualitas yang cukup untuk memungkinkan perhitungan integral dari resonansi spesifik. Integral dan spektrum dari kedua Larutan baku dan Larutan uji dapat diulang dan dirata-ratakan]*

Dapar natrium fosfat pH 5,0 Timbang saksama lebih kurang 27,6 g *natrium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1 L, Tambahkan 900 mL air. Atur pH hingga 5,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 10 N*. Encerkan dengan air sampai tanda dan campur.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Oksitosin untuk Identifikasi BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar natrium fosfat pH 5,0* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. Pipet 1 mL larutan ini, liofilisasi hingga kering, larutkan kembali dalam *deuterium oksida P* dan liofilisasi kembali, larutkan kembali dalam *deuterium oksida P* dan liofilisasi sekali lagi (untuk mengganti perubahan nitrogen dengan *deuterium*). Larutkan dalam 1 mL *deuterium oksida P* yang mengandung 0,5% v/v *garam natrium asam*

propionat-(2,2,3,3-(d4)-3-(trimetilsilil)) (TSP) sebagai pembanding *shift* kimia.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Dapar natrium fosfat pH 5,0* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. Pipet 1 mL larutan ini, lakukan seperti pada *Larutan baku.*

Prosedur Tentukan spektrum proton NMR dari *Larutan baku* dan *Larutan uji.* Spektrum dari kedua larutan ini secara kulitatif dan kuantitatif serupa, dan semua resonansi dari spektrum *Larutan baku* disajikan pada spektrum *Larutan uji* dan mempunyai nilai *shift* kimia yang sama (±0,1 bpj). Identifikasi masing-masing resonansi pada spektrum *Larutan uji* yang tidak disajikan pada spektrum *Larutan baku.* Integral puncak asetat dan *deuterium oksida P* masing-masing 1,9 bpj dan 4,9 bpj dapat berbeda secara kuantitatif pada spektrum *Larutan baku* dan *Larutan uji.*

C. Asam amino

Larutan baku Siapkan larutan dengan jumlah ekimolar yang diketahui dari *L-alanin, L-arginin, L-asam aspartat, L-asam glutamat, glisin, L-histidin, L-isoleusin, L-leusin, L-lisin, L-metionin, L-fenilalanin, L-prolin, L-serin, L-treonin, L-tirosin,* dan *L-valin* dengan setengah jumlah ekimolar *L-sistin.* Untuk validasi metode, gunakan baku internal yang sesuai seperti *norleusin.* Siapkan terpisah larutan ekimolar *L-triptopan.*

Larutan uji [Catatan Kondisi hidrolisis dan kadar berikutnya dapat dimodifikasi berdasarkan metoda analisis yang dipilih]. Timbang saksama 64 mg oksitosin, masukkan ke dalam wadah yang sesuai dan larutkan dengan 1,0 mL air. Pipet 0,10 mL larutan ini ke dalam tabung hidrolisat vakum, tambahkan 2,0 mL *asam hidroklorida 6 N*, pindahkan tabung dan panaskan selama 16 jam pada suhu 120º. Pipet 0,10 mL hasil hidrolisis yang diperoleh ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 1 mL air, dan liofilisasi. Larutkan dan encerkan sampai volume tertentu dalam larutan dapar yang sesuai untuk analisis asam amino.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam penganalisa asam amino, rekam dan hitung respons masing-masing asam amino dalam mol. Hitung perbandingan relatif dari asam amino, dengan mengambil 1/6 dari jumlah mol asam aspartat, asam glutamat, prolin, glisin, isoleusin dan leusin setara dengan 1. Nilainya berada pada batas: asam aspartat 0,90-1,10; asam glutamat 0,90-1,10; prolin 0,90-1,10; glisin 0,90-1,10; leusin 0,90-1,10; isoleusin 0,90-1,10; tirosin 0,7-1,05; *half-cystine* 1,4-2,1. Tidak terdapat cemaran asam amino lain.

Asam asetat Antara 6% dan 10%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan natrium hidroksida pekat Timbang saksama lebih kurang 42 g *natrium hidroksida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan A Masukkan 0,7 mL *asam fosfat P* ke dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *Larutan natrium hidroksida pekat.*

Larutan B Gunakan *metanol P*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Pengencer Campuran *Larutan A*-*Larutan B* (95:5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam asetat glasial BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. *[Catatan Kadar dapat diatur tergantung jumlah asetat atau asam asetat pada zat.]*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	95	5
5	95	5
10	50	50
20	50	50
22	95	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%; waktu retensi asam asetat antara 3 – 4 menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam asetat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam Asetat Glasial BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar asam asetat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Cemaran umum Jumlah respons cemaran dalam kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh dari *Penetapan kadar* tidak lebih dari 5% respons puncak oksitosin.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan dapar dari *natrium fosfat monobasa 0,1 M*.

Larutan B Campuran *asetonitril P*-air (1:1), saring dan awaudarakan. Lakukan penyesuaian seperti *kesesuaian sistem* tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Pengencer Larutkan 5,0 g *klorobutanol P* dalam 5,0 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 5,0 mL *etanol P*, 1,1 g *natrium asetat P* dan 1000 mL air, campur.

Larutan baku Larutkan seluruh isi vial *Oksitosin BPFI* dalam volume tertentu *Pengencer*. *[Catatan Jika perlu larutan dapat diencerkan sampai rentang kadar yang diperlukan untuk pengujian]*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 unit Oksitosin FI per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 12,0 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan kolom pada suhu ruang, laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0-20	70	30
>20	50	50

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara oksitosin dan puncak terdekat tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk oksitosin. *[Catatan Atur laju alir atau komposisi Fase gerak sehingga waktu retensi oksitosin lebih kurang 10 menit dan klorobutanol antara 15 dan 17 menit.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing 3 kali sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung potensi oksitosin, $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$, dalam unit Oksitosin FI per mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{V}{W}\right)C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah nilai rata-rata dari respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; V* adalah volume *Larutan uji; W* adalah jumlah dalam mg oksitosin dalam *Larutan uji*; *C* adalah kadar dalam unit Oksitosin FI per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dari kaca Tipe I, dalam lemari pendingin.

INJEKSI OKSITOSIN
Oxytocin Injection

Oksitosin [50-56-6]
$C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ BM 1007,19

Injeksi Oksitosin adalah larutan steril dalam pelarut yang sesuai. Tiap mL injeksi oksitosin mempunyai aktivitas oksitosik tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah unit oksitosin FI yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Oksitosin BPFI*; simpan pada suhu 0º atau dibawah 0º. Rekonstitusikan seluruh isi satu vial dalam air, pindahkan secara kuantitatif dengan air ke dalam labu tentukur 5-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Untuk uji *Kesesuaian sistem* tambahkan *klorobutanol* pada sebagian larutan akhir. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 35,7 unit Endotoksin FI per unit Oksitoksin.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

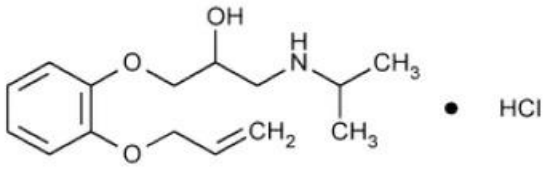
Penetapan kadar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksitosin*, kecuali pada *Larutan uji* menggunakan injeksi yang tidak diencerkan dan biarkan selama tidak kurang dari 25 menit antar penyuntikan. Hitung potensi oksitosin, $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$, dalam unit Oksitosin FI per mL injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah nilai rata-rata dari respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar dalam unit Oksitosin FI per mL *Larutan baku*;.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau dari wadah plastik yang sesuai. Jangan dibekukan.

OKSPRENOLOL HIDROKLORIDA
Oxprenolol Hydrochloride



1-(0-Aliloksifenoksi)-3-isopropilamino-2-propanol hidroklorida [6452-73-9]
$C_{15}H_{23}NO_3$.HCl BM 301,81

Oksprenolol Hidroksida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{15}H_{23}NO_3$.HCI, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam air; agak sukar larut dalam aseton; dan praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Oksprenolol Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Oksprenolol Hidroklorida BPFI.*

B. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Kejernihan larutan <881> Larutan jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 g zat dalam 10 mL air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60º selama 6 jam menggunakan lebih kurang 3 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *kloroform P – etanol mutlak P* (1:1).

Larutan baku A Buat larutan *Oksprenolol Hidroklorida BPFI* dalam *Pengencer* dengan kadar 20 mg per mL.

Larutan baku B Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, sejumlah volume *Larutan baku A* yang diukur saksama dengan *Pengencer* hingga kadar 0,08 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10 mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji*, *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm yang sebelumnya telah dibilas dengan *metanol P* hingga pelarut merambat sampai tepi atas lempeng. Keringkan di udara, kemudian pada suhu 100º selama 20 menit dan dinginkan dalam desikator. Biarkan bercak kering. Lapisi bejana kromatograf dengan kertas kering, jenuhkan dengan 100 mL fase gerak *etil asetat P-asam asetat glasial P*-air (15:5:5) dan diamkan selama lebih kurang 30 menit. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf hingga fase gerak merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat, dan keringkan pada suhu 100° selama 15 menit. Semprot lempeng dengan larutan penampak bercak yang dibuat segar, terdiri dari campuran volume sama banyak larutan *kalium besi(III) sianida P* (1 dalam 100) dan larutan *besi(III) klorida P* (1 dalam 5). Keringkan lempeng dengan aliran udara hangat selama lebih kurang 5 menit atau sampai bercak *Larutan baku B* terlihat. Amati kromatogram di bawah sinar biasa: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku A*. Tidak ada bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* yang lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku B* (0,4% sebanding dengan 0,2% senyawa sejenis dengan faktor respons lebih kurang 2 kali lebih besar dari oksprenolol hidroklorida).

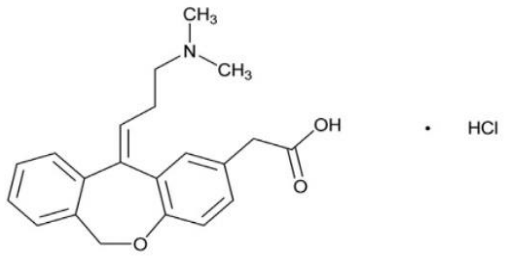
Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode I* Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* dengan kadar 20 mg per mL dan *Larutan baku* dengan kadar dua kali *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, larutkan dalam 100 mL *asam asetat glasial P*. Tambahkan 10 mL *raksa(II) asetat LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan sistem elektrode kalomel-kaca dengan jembatan garam larutan jenuh *litium klorida P* dalam *asam asetat glasial P*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 30,18 mg $C_{15}H_{23}NO_3$.HCI

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

OLOPATADIN HIDROKLORIDA
Olopatadine Hydrochloride



11-[(Z)-3-(Dimetilamino)propiliden]-6,11-dihidrodibenzo[b,e]oksepin-2-asam asetat, hidroklorida [140462-76-6]
$C_{21}H_{23}NO_3.HCl$ BM 373,87

Olopatadin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{23}NO_3.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; mudah larut dalam asam formiat; sangat sukar larut dalam etanol mutlak.

Baku pembanding *Olopatadin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Olopatadin BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Olopatadin Hidroklorida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

pH <1071> Antara 2,0 dan 4,0. Lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL dalam air.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]*

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Blangko Gunakan *Fase gerak*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Olopatadin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Olopatadin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,2 mg per mL dan 0,02 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara olopatadin dan senyawa sejenis B olopatadin tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk olopatadin dan senyawa sejenis B olopatadin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,2.]*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 30 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 2,5 kali waktu retensi puncak utama dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_T adalah total respons puncak dari *Larutan uji*; *F* adalah faktor respons relatif untuk masing-masing cemaran. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
α-Hidroksi olopatadin	0,4	1,0	0,2
Olopatadin *E*-isomer	0,7	1,3	0,1
Olopatadin	1,0	-	-
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,25

Abaikan respons puncak yang sesuai dengan *Blangko* dan respons puncak kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]*

Dapar Larutkan 13,6 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, tambahkan 1 mL *trietilamin P*. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (28:72). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Olopatadin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 299 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase olopatadin hidroklorida, $C_{21}H_{23}NO_3$.HCl, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Olopatadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar olopatadin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan pada suhu ruang.

TETES MATA OLOPATADIN HIDROKLORIDA
Olopatadine Hydrochloride Ophthalmic Solution

Tetes Mata Olopatadin Hidroklorida adalah larutan steril berbasis air olopatadin hidroklorida. Mengandung olopatadin, $C_{21}H_{23}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung zat antimikroba yang sesuai.

Baku pembanding *Olopatadin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Olopatadin BPFI*. *Senyawa Sejenis C Olopatadin BPFI*.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama *Larutan uji* pada panjang gelombang 270 sampai 370 nm menunjukkan maksimum dan minimum sesuai dengan *Larutan baku*. *Larutan uji* dan *Larutan baku* dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5,0 dan 8,0.

Osmolaritas <941> Antara 260 dan 340 mOsmol per kg.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Cemaran pada eluat awal. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]*

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Blangko Gunakan *Fase gerak*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Olopatadin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Olopatadin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,2 mg per mL dan 0,02 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Olopatadin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes mata, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 299 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, puncak antara olopatadin dan senyawa sejenis B olopatadin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µL) *Larutan baku* dan

Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 1,6 kali waktu retensi puncak utama dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{337{,}41}{373{,}87}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak olopatadin dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Olopatadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar olopatadin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *337,41* dan *373,87* berturut-turut adalah bobot molekul olopatadin dan olopatadin hidroklorida; dan *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran. Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*. Abaikan setiap puncak yang sesuai dengan *Blangko* dan setiap puncak dengan waktu retensi relatif terhadap olopatadin lebih besar dari 1,5. Abaikan setiap puncak yang kurang dari 0,1%.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Olopatadin *E*-isomer	0,7	1,3	0,5
Olopatadin	1,0	-	-
Senyawa sejenis B olopatadin	1,2	1,0	2,0
Olopatadin karbaldehid	1,3	4,5	0,5
Cemaran lain	-	1,0	0,5

Cemaran pada eluat akhir.

Dapar Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (1:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Blangko Gunakan *Fase gerak.*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Olopatadin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Olopatadin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,02 mg per mL dan 0,01 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Olopatadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Cemaran pada eluat awal.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 299 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, puncak antara olopatadin dan senyawa sejenis C olopatadin tidak kurang dari 7,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif olopatadin dan senyawa sejenis C olopatadin berturut-turut adalah 0,3 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 3 kali waktu retensi puncak senyawa sejenis C olopatadin dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak senyawa sejenis C olopatadin dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis C Olopatadin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar olopatadin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2.* Abaikan setiap puncak yang sesuai dengan *Blangko* dan setiap puncak dengan waktu retensi relatif terhadap senyawa sejenis C olopatadin, kurang dari 0,7. Abaikan puncak kurang dari 0,1%.

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Olopatadin	0,3	-
Senyawa sejenis C olopatadin	1,0	1
Cemaran lain	-	0,5
Total cemaran	-	3

Total cemaran adalah jumlah senyawa sejenis B olopatadin, senyawa sejenis C olopatadin, olopatadin *E*-isomer, olopatadin karbaldehid dan semua cemaran tidak spesifik dalam *Batas cemaran eluat awal* dan *Batas cemaran eluat akhir*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Olopatadin Hidroklorida*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes mata, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 299 nm atau *"diode array" [Catatan Gunakan detektor "diode array"untuk uji Identifikasi B.]* dan kolom 4,6 mm × 15 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 μm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

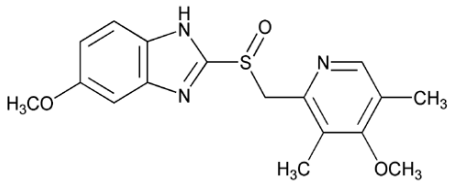
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Olopatadin Hidroklorida*. Hitung persentase olopatadin, $C_{21}H_{23}NO_3$, dalam larutan tetes mata yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{337{,}41}{373{,}87}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Olopatadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar olopatadin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 337,41 dan 373,87 berturut-turut adalah bobot molekul olopatadin dan olopatadin hidroklorida,.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan pada suhu antara 4° dan 25°.

OMEPRAZOL
Omeprazole



5-Metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil] sulfinil]benzimidazol [73590-58-6]
$C_{17}H_{19}N_3O_3S$ BM 345,42

Omeprazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam diklorometan, agak sukar larut dalam metanol dan dalam etanol.

Baku pembanding *Omeprazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terhindar dari kelembapan, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Omeprazol BPFI, Senyawa Sejenis E Omeprazol BPFI, Senyawa Sejenis I Omeprazol BPFI.*

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Omeprazol BPFI*.

Kesempurnaan melarut <901> Memenuhi syarat; menggunakan larutan 20 mg per mL dalam *metilen klorida P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Senyawa sejenis Omeprazol F dan G Tidak lebih dari 350 bpj.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metilen klorida P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Blangko Gunakan *metilen klorida P*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum 440 nm, terhadap blangko: serapan tidak lebih dari 0,10.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang 0,725 g *natrium fosfat monobasa P* dan 4,472 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 mL. Encerkan 250 mL larutan ini dengan air hingga 1000 mL. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan B Gunakan *Asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Buat campuran *Larutan A-Larutan B* (3:1).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Omeprazol BPFI, Senyawa Sejenis A Omeprazol BPFI, Senyawa Sejenis E Omeprazol BPFI, Senyawa Sejenis I Omeprazol BPFI* dan *5-metoksi-1H-benzimidazol-2-tiol,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *Omeprazol BPFI* lebih kurang 0,6 mg per mL; dan *Senyawa Sejenis A Omeprazol BPFI, Senyawa Sejenis E*

Omeprazol BPFI, Senyawa Sejenis I Omeprazol BPFI dan *5-metoksi-1H-benzimidazol-2-tiol* masing-masing 0,6 µg per mL. *[Catatan Larutan ini stabil dalam 14 jam bila disimpan pada suhu 4°].*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Omeprazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 6,0 µg per mL. *[Catatan Larutan ini stabil dalam 14 jam bila disimpan pada suhu 4°].*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL. *[Catatan Disuntikkan dalam 1 jam setelah disiapkan].*

Larutan sensitivitas Encerkan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0.3 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 264 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	75	25
12	75	25
22	50	50
45	50	50
45,1	75	25

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara omeprazol dan senyawa sejenis A omeprazol tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* untuk puncak omeprazol tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak omeprazol dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Omeprazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar omeprazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*; F* adalah faktor respons relatif. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel.

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
5-Metoksi-1*H*-benzimidazol-2-tiol	0,41	1,0	0,15
Omeprazol *N*-oksida (senyawa sejenis E omeprazol)	0,53	1,34	0,15
Omeprazol sulfon *N*-oksida (senyawa sejenis I omeprazol)	0,58	1,48	0,15
Desmetoksi omeprazol	0,97	1,0	0,15
Omeprazol	1,0	-	-
Omeprazol sulfon (senyawa sejenis A omeprazol)	1,07	1,0	0,15
Analog omeprazol 4-kloro	1,16	1,0	0,15
Ufiprazol	1,25	1,0	0,15
Analog omeprazol tiokso pirido	1,55 dan 1,64	-	-
Cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	1,0

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang 0,725 g *natrium fosfat monobasa P* dan 4,472 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 mL dan campur. Encerkan 250 mL larutan ini dengan air hingga 1000 mL. Jika perlu atur pH hingga 7,6 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (1:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-natrium borat 0,01 M* (1:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Omeprazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Encerkan sejumlah volume *Larutan baku* dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar *Omeprazol BPFI* 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak omeprazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.* C_S adalah kadar *Omeprazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar omeprazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat dingin, terlindung dari kelembapan.

KAPSUL LEPAS TUNDA OMEPRAZOL
Omeprazole Delayed-Release Capsules

Kapsul Lepas Tunda Omeprazol mengandung omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Omeprazol BPFI;* Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, pada tempat dingin dan terlindung dari kelembapan.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>
UJI 1
Tahap Asam
Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,1 N*
Alat tipe 2: 100 rpm
Waktu: 2 jam
Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.
Dapar fosfat pH 7,6; *Fase gerak* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Tahap Dapar*.
Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Omeprazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dalam 50 mL *etanol P* dan encerkan dengan *natrium borat 0,01 M* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 20 mL *etanol P* dan encerkan dengan *natrium borat 0,01 M* sampai tanda.
Larutan uji Gunakan larutan disolusi yang mengandung pelet yang disaring melalui ayakan dengan porositas tidak lebih dari 0,2 mm. Kumpulkan pelet pada ayakan dan bilas dengan air. Masukkan pelet secara kuantitatif dengan bantuan lebih kurang 60 mL *natrium borat 0,01 M*, ke dalam labu tentukur 100-mL. Sonikasi selama lebih kurang 20 menit sampai pelet pecah. Tambahkan 20 mL *etanol P* dan encerkan dengan *natrium borat 0,01 M* sampai tanda. Pipet sejumlah larutan ini dan encerkan dengan *natrium borat 0,01 M* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)T - CD$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *T* adalah jumlah dalam mg, omeprazol per kapsul seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Omeprazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran dalam pembuatan *Larutan uji*.
Toleransi Pada tahap *L1* tidak satu unitpun yang larut lebih dari 15%; pada tahap *L2* harga rata-rata dari 12 unit larut tidak lebih dari 20% dan tidak satu unitpun yang larut lebih dari 35%. Pada tahap *L3* harga rata-rata dari 24 unit larut tidak lebih dari 20%; tidak lebih dari 2 unit yang larut lebih dari 35% dan tidak satu unitpun yang larut lebih besar dari 45%.

Tahap Dapar
Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 6,8*.
Alat tipe 2: 100 rpm
Waktu: 30 menit
Dapar fosfat pH 6,8. Tambahkan 400 mL *natrium fosfat dibasa 0,235 M* ke dalam *Media disolusi tahap asam.* Jika perlu, atur pH hingga 6,8 ± 0,05 dengan penambahan *asam hidroklorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*.
Prosedur Lakukan seperti tertera pada tahap asam dengan kapsul baru dari bets yang sama. Setelah 2 jam, ganti media disolusi tahap asam dengan media disolusi tahap dapar dan lanjutkan uji selama lebih dari 30 menit. Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.
Natrium fosfat dibasa 0,235 M pH 10,4 Larutkan 33,36 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 1000 mL air dan atur pH hingga 10,4 ± 0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 2 N*.
Dapar fosfat pH 6,8 Tambahkan 400 mL *asam hidroklorida 0,1 N* ke dalam 320 mL *natrium fosfat dibasa 0,235 M pH 10,4* dan jika perlu atur pH hingga 6,8 ± 0,05 dengan penambahan *asam hidroklorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*.

Dapar fosfat pH 7,6 Larutkan 0,718 g *natrium fosfat monobasa P* dan 4,49 g *natrium fosfat dibasa P* dalam 1000 mL air. Jika perlu, atur pH hingga 7,6 ± 0,1 dengan penambahan *asam hidroklorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*. Encerkan 250 mL larutan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Masukkan 340 mL *asetonitril P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan *Dapar fosfat pH 7,6* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 (untuk kapsul 10 mg) Timbang saksama sejumlah *Omeprazol BPFI*, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Dapar fosfat pH 6,8* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL. Segera tambahkan 2 mL *natrium hidroksida 0,25 M* ke dalam 10,0 mL larutan dan campur. *[Catatan Larutan tidak boleh dibiarkan sebelum penambahan larutan natrium hidroksida]*.

Larutan baku 2 (untuk kapsul 20 mg dan 40 mg) Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku 1* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL sebelum ditambah dengan 2 mL *natrium hidroksida 0,25 M*.

Larutan uji 1 (untuk kapsul 10 mg dan 20 mg) Masukkan segera 5,0 mL larutan disolusi ke dalam tabung reaksi yang berisi 1,0 mL *natrium hidroksida 0,25 M*. Campur dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 1,2 µm atau lebih halus. Lindungi dari cahaya.

Larutan uji 2 (untuk kapsul 40 mg) Masukkan segera 5,0 mL larutan disolusi ke dalam tabung reaksi yang berisi 2,0 mL *natrium hidroksida 0,25 M* dan 5 mL *Dapar fosfat pH 6,8*. Campur dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 1,2 µm atau lebih halus. Lindungi dari cahaya.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, yang terlarut dengan rumus:

$$VCD\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL; *C* adalah kadar *Omeprazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran dalam pembuatan *Larutan uji.*

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel penerimaan* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (*Q*) $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, untuk kapsul 10 dan 20 mg dan 70% (Q) $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, untuk kapsul 40 mg dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2 Jika sediaan memenuhi uji ini pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji 2 Disolusi FI*.
Jika produk memenuhi persyaratan dengan uji ini, etiket menyatakan bahwa produk memenuhi syarat.

Tahap Asam

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*
Alat tipe 1: 100 rpm
Waktu: 2 jam

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Pengencer, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Gunakan alikot yang telah diencerkan secara kuantitatif hingga kadar ± 0,2 mg mg per mL dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*, dimulai dari "tambahkan lebih kurang 50 mL *Pengencer*".

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 mL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)T - CD$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *T* adalah jumlah dalam mg, omeprazol per kapsul seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Omeprazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran dalam pembuatan *Larutan uji*.

Toleransi Dalam waktu 2 jam omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, harus sesuai memenuhi *Tabel penerimaan* sebagai berikut:

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Keberterimaan
L_1	6	Rata-rata dari 6 unit larut tidak lebih dari 10%
L_2	6	Rata-rata dari 12 unit (L_1+L_2) larut tidak lebih dari 10%
L_3	12	Rata-rata dari 24 unit (L_1+L_2+L_3) larut tidak lebih dari 10%

Tahap Dapar

Media : 900 mL *dapar fosfat 0,05 M pH 6,8*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Tahap asam* dengan kapsul baru dari bets yang sama. Setelah 2 jam, ganti media asam dengan media dapar dan lanjutkan uji selama lebih dari 45 menit. Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ yang terlarut dengan mengukur serapan sejumlah larutan disolusi yang telah disaring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,2 µm, dan larutan baku *Omeprazol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 305 nm.

Toleransi Gunakan kriteria seperti tertera pada *Tabel penerimaan 1* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif (F)	Batas (%)
Produk konversi dari Tioksopirido[1]	0,33	1,6	0,5
5-metoksi-1-H-benzimidazol-2-tiol	0,64	3,1	0,5
Cemaran lain	-	1,0	0,5
Total cemaran	-	-	2,0

[1]dibentuk dalam larutan dari dua isomer:1,3-dimetil-8-metoksi-12-tioksopirido[1′,2′:3,4]imidazol[1,2-α]benzimidazol-2(12H)-on dan 1,3-dimetil-9-metoksi-12-tioksopirido[1′,2′:3,4]imidazol[1,2-α]benzimidazol-2(12H)-on

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C}{A}\right)\left(\frac{1}{F}\right)10$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak omeprazol dari *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Omeprazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *A* adalah jumlah dalam mg omeprazol dalam serbuk kapsul yang digunakan, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 7,6 g *natrium borat dekahidrat P* dalam lebih kurang 800 mL air. Tambahkan 1,0 g *dinatrium edetat P* dan atur pH hingga 11,0 ± 0,1 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50%.

Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 2000-mL, tambahkan 400 mL *etanol mutlak P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan A Timbang 6,0 g glisin, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-mL dan larutkan dalam 1500 mL air. Atur pH hingga 9,0 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50% dan encerkan dengan air sampai tanda, saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P- metanol P* (85 : 15), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Omeprazol BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* dan sonikasi. Encerkan secara kuantitatif, dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 20 mg omeprazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *Pengencer* dan sonikasi selama 15 menit. Dinginkan, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, kocok dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus. *[Catatan Kemungkinan terbentuk gelembung pada saat pengenceran sampai tanda. Jika gelembung tetap ada lebih dari beberapa menit, tambahkan beberapa tetes etanol mutlak P untuk menghilangkan gelembung]*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 305 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* yang dideaktivasi basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 - 20	88 → 40	12 → 60	gradien linier
20 - 21	40 → 88	60 → 12	gradien linier
21 - 25	88	12	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 20.000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak kurang dari 0,8 dan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) CD$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Omeprazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran dalam pembuatan *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan pada suhu antara 15º dan 30º. Jika tidak menggunakan *Disolusi Uji 1* cantumkan uji disolusi yang digunakan.

TABLET LEPAS TUNDA OMEPRAZOL
Gastro-resistant Omeprazole Tablets

Tablet Lepas Tunda Omeprazol mengandung Omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Omeprazol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari kelembapan, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis D Omeprazol BPFI.*

Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk halus tablet yang setara dengan lebih kurang 20 mg omeprazol dengan 50 mL *natrium hidroksida 0,1 N*. Encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga 100 mL, saring. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N* sampai tanda. Spektrum serapan ultraviolet larutan pada daerah panjang gelombang antara 230 nm dan 350 nm menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 276 nm dan 305 nm.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Larutan A Buat campuran *trinatrium fosfat 0,25 M-natrium fosfat dibasa anhidrat 0,5 M* - air (11:22:67). Jika perlu atur pH hingga 11,0 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 10 N.*

Larutan B Buat campuran *natrium hidroksida 10 N - dapar fosfat 0,05 M pH 4,5* (1:99).

Larutan C Buat campuran 5,2 mL *natrium fosfat monobasa anhidrat 1 M* dan 63,2 mL *natrium fosfat dibasa anhidrat 0,5 M*, encerkan dengan air hingga 1000 mL. Jika perlu atur pH hingga 7,6 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 10 N.*

TAHAP ASAM (pH 4,5)

Media disolusi: 700 mL *dapar fosfat 0,05 M pH 4,5.*

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Larutan uji tahap asam Pipet 5 mL alikot, saring, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Lanjutkan pengujian ke *Tahap dapar.*

TAHAP DAPAR (pH 6,8)

Larutan uji tahap dapar Dalam waktu 5 menit, tambahkan 200 mL *Larutan B* dengan suhu 37º. Setelah 45 menit, pipet 5 mL alikot, saring, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Omeprazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dengan sejumlah *Larutan A* dan encerkan dengan air hingga kadar omeprazol diperkirakan sama seperti kadar *Larutan uji.*

Fase gerak Buat campuran *Larutan C*-air-*asetonitril P* (25:35:40). Atur pH hingga 7,6 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 10 N.* Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 302 nm, kolom 2 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm dan kolom pelindung yang sesuai. Laju alir lebih kurang 0,25 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Eluasi hingga 8 kali waktu retensi omeprazol. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan omeprazol tidak lebih besar dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku, Larutan uji tahap asam* dan *Larutan uji tahap dapar* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ yang terlarut.

Toleransi Pada tahap asam harus larut tidak lebih dari 10% $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dan pada tahap dapar harus larut tidak kurang dari 65% (*Q*) $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik C omeprazol Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 20 bagian *isopropil alkohol P,* 40 bagian *diklormetan P* dan 40 bagian diklormetan yang telah dibuat sebagai berikut: kocok 100 mL *diklormetan P* dengan 30 mL *amonium hidroksida P* dalam corong pisah, biarkan lapisan memisah dan gunakan lapisan bawah.

Pengencer Campuran *metanol P - diklormetan P* (1:1).

Larutan uji 1 Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg omeprazol. Larutkan dalam 15 mL *Pengencer*, sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan *Pengencer* hingga 20 mL, kocok dan saring. Uapkan filtrat hingga kering dan larutkan residu dalam 1 mL *Pengencer*.

Larutan uji 2 Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji 1* dengan *Pengencer* hingga 50 bagian volume. Pipet 1 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µL *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* F_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan lempeng dengan aliran udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: bercak lain pada kromatogram *Larutan uji 1* dengan harga R_f lebih besar dari bercak utama tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan uji 2* (0,2%).

Cemaran organik D omeprazol Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 24 mg omeprazol. Masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 150 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok dan saring.

Larutan pembanding Pipet 5 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Eluasi hingga tiga kali dari waktu retensi omeprazol. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi omeprazol lebih kurang 9 menit dan resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis D omeprazol dan omeprazol tidak kurang dari 3,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µL) *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Pada kromatogram *Larutan uji*: respons puncak senyawa sejenis D omeprazol atau respons puncak lain tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,5%); total respons puncak selain puncak utama tidak lebih besar dari 4 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (2,0%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* dan larutan *natrium fosfat dibasa P* 0,14% yang sebelumnya telah diatur pHnya hingga 7,6 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing 10 mg *Omeprazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Omeprazol BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Omeprazol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 12 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 24 mg omeprazol, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan 150 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 30 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok dan saring. Pipet 10 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 305 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Eluasi hingga tiga kali dari waktu retensi omeprazol. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara

puncak senyawa sejenis D omeprazol dan omeprazol tidak kurang dari 3,0.

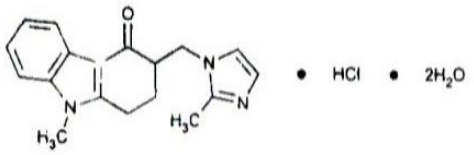
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak omeprazol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Omeprazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar omeprazol dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan pada suhu antara 15°-30°.

ONDANSETRON HIDROKLORIDA
Ondansetron Hydrochloride



(±)-2,3-dihidro-9-metil-3-(2-metilimidazol-1-il) metilkarbazol-4(1H)-on monohidroklorida dihidrat [103639-04-9]

$C_{18}H_{19}N_3O.HCl.2H_2O$ BM 365,85

Ondansetron hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam metanol; agak larut dalam isopropil alkohol dan dalam diklorometan; sukar larut dalam aseton, dalam kloroform, dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Ondansetron Hidroklorida BPFI;* merupakan bentuk dihidrat, tidak boleh dikeringkan, untuk penggunaan kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI. Campuran Resolusi Ondansetron BPFI. Senyawa Sejenis C Ondansetron BPFI. Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ondansetron Hidroklorida BPFI.*

B. Timbang 20 mg zat larutkan dalam 2 mL air, tambahkan 1 mL *asam nitrat 2M* dan saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji IdentifikasiUmum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Antara 9,0% dan 10,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa Sejenis D Ondansetron Tidak lebih dari 0,10%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Kalium fosfat monobasa 0,02M pH 5,4 Buat larutan *kalium fosfat monobasa 0,02 M*, atur pH hingga 5,4 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 M*.

Fase gerak Buat campuran *Kalium fosfat monobasa 0,02 M-asetonitril P* (80:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,4 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI*, dan *Senyawa Sejenis C Ondansetron BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,6 µg dan 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 328 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C ondansetron dan senyawa sejenis D ondansetron berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis C ondansetron dan senyawa sejenis D ondansetron tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 400 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam

kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis D ondansetron dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)10.000$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg zat *Larutan uji*.

Cemaran organik

Prosedur 1

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etil asetat P-metanol P-amonium hidroksida P* (90:50:40:1).

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi Ondansetron BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 12,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25mg per mL. Encerkan larutan dengan *metanol P* dengan komposisi berikut:

Larutan baku	Pengenceran	Kadar (µg per mL)	Persentase (%) untuk pembanding dengan Larutan uji
A	1 dalam 5	50	0,4
B	1 dalam 10	25	0,2
C	1 dalam 20	12,5	0,1

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 12,5 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji*, *Larutan baku*, dan *Larutan resolusi* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak.* Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: Ditemukan 3 bercak *Larutan resolusi* yang terpisah dengan sempurna. Bandingkan intensitas bercak sekunder dari kromatogram *Larutan uji* dengan *Larutan baku*: Bercak sekunder kromatogram *Larutan uji* dengan harga R_f yang sesuai dengan bercak sekunder paling atas dari *Larutan resolusi*, tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku A* (0,4%) dan tidak satu pun bercak sekunder lain dari kromatogram *Larutan uji* lebih besar ataulebih intensif dari bercak utama pada kromatogram *Larutan baku B* (0,2%).

Prosedur 2

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{C}{W}\right)50.000$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak ondansetron dari *Larutan baku*; *F* adalah faktor respons relatif cemaran seperti yang tertera dalam *Tabel*; *C* adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg zat *Larutan uji*; Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Nama senyawa	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis C Ondansetron	± 0,32	1,2	0,2
Senyawa sejenis D Ondansetron*	± 0,34	-	0,1
Imidazol	± 0,49	0,3	0,2
2- metilimidazol	± 0,54	0,4	0,2
Ondansetron	1,0	-	-
Senyawa sejenis A Ondansetron	± 1,10	0,8	0,2
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total	-	-	0,5

*dihitung dari uji batas *Senyawa sejenis D Ondansetron*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Natrium fosfat monobasa 0,02 M Buat larutan *natrium fosfat monobasa 0,02 M*. Atur pH larutan hingga 5,4 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 M*.

Fase gerak Buat campuran *Natrium fosfat monobasa 0,02 M-asetonitril P* (50:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap

dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 90 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI,* larutkan, encerkan secara kuantitatif, dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 90 µg dan 20µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 45 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ondansetron dan senyawa sejenis A ondansetron berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,1; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A ondansetron dan ondansetron tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)500C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan antara 15º dan 30º.

INJEKSI ONDANSETRON
Ondansetron Injection

Injeksi ondansetron adalah larutan steril ondansetron hidroklorida atau ondansetron dalam *Air untuk Injeksi* yang dibuat dengan penambahan asam hidroklorida. Dapat mengandung dapar dan/atau zat pengatur tonisitas yang sesuai. Mengandung ondansetron hidroklorida setara dengan ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ondansetron Hidroklorida BPFI;* merupakan bentuk dehidrat, tidak boleh dikeringkan, untuk penggunaan kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI. Campuran Resolusi Ondansetron BPFI. Senyawa Sejenis C Ondansetron. Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> tidak lebih dari 9,9 unit Endotoksin FI per mg Ondansentron hidroklorida.

pH <1071> Antara 3,3 dan 4,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Senyawa Sejenis D Ondansentron Tidak lebih dari 0,12%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis D Ondansentron* dalam *Ondansetron Hidroklorida.*

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 10 mg ondansetron, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis D ondasentron dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_A}\right)\left(\frac{2{,}5}{V}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar senyawa sejenis D ondansentron dalam µg per mL *Larutan baku*; C_A adalah kadar ondansetron dalam mg per mL injeksi, seperti yang diperoleh pada *Penetapan*

kadar; *V* adalah volume dalam mL injeksi yang digunakan.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran (termasuk senyawa sejenis D ondansetron) tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Senyawa sejenis D Ondansentron* dalam *Ondansentron Hidroklorida.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak, lakukan identifikasi terhadap puncak senyawa sejenis C ondansetron dan senyawa sejenis D ondansntron berdasarkan waktu retensi relatif keduanya, berturut-turut lebih kurang 0,35 dan 0,37.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak *[Catatan Abaikan puncak senyawa sejenis D ondansetron]* Hitung persentase masing-masing cemaran dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah seluruh respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Kalium fosfat monobasa 0,02 M Buat larutan *kalium fosfat monobasa 0,02 M*. Atur pH larutan hingga 5,4 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 M*.

Fase gerak Buat campuran *kalium fosfat monobasa 0,02 M-asetonitril P* (50:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ondasentron Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI,* larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per mL dan 50 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2 mg ondansetron, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif ondansetron dan senyawa sejenis A ondansetron berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,1; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A ondansetron dan ondansetron tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{25C}{V}\right)\left(\frac{293{,}36}{329{,}82}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* yang dihitung terhadap zat anhidrat dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL injeksi yang digunakan; *293,36* dan *329,82* berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansentron hidroklorida anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, pada suhu antara 2º dan 30º, terlindung cahaya.

LARUTAN ORAL ONDANSETRON
Ondansetron Oral Solution

Larutan Oral Ondansetron adalah larutan ondansetron hidroklorida dalam pembawa yang sesuai. Mengandung Ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, tidak kurang dari 95,0 % dan tidak lebih dari 105,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ondansetron Hidroklorida BPFI;* merupakan bentuk dihidrat, tidak boleh dikeringkan, untuk penggunaan kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI. Campuran Resolusi Ondansetron BPFI. Senyawa Sejenis C Ondansetron BPFI. Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI.*

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etil asetat P-metanol P- amonium hidroksida P* (90:50:40:1).

Larutan baku Larutan *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dalam *metanol P* setara dengan 0,25 mg per mL *Ondansetron Hidroklorida BPFI*.

Larutan uji Encerkan sejumlah larutan oral dengan campuran *metanol P*-air (50:50) hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Batas mikroba <51> Uji terhadap *Escherichia coli* memberikan hasil negatif. Angka total mikroba aerob tidak lebih dari 100 koloni per g, mengandung *Enterobacteriaceae* tidak lebih dari 10 koloni per g dan angka total kapang dan jamur tidak lebih dari 50 koloni per g.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,3 dan 4,0.

Senyawa sejenis D Ondansetron Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis D Ondansetron* dalam *Ondansetron Hidroklorida*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Ondansetron BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 µg per mL dan 2 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan oral, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar ondansetron lebih kurang 0,8 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 328 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis D ondansetron dan senyawa sejenis C ondansetron tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk senyawa sejenis D ondansetron tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis D ondansetron dalam larutan oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_A}\right)D \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis D ondansetron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis D Ondansetron BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_A adalah kadar ondansetron dalam µg per mL larutan oral yang ditetapkan pada *Penetapan kadar*; *D* adalah faktor pengenceran larutan oral dalam *Larutan uji*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ondansetron Hidroklorida*.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung jumlah dalam mg masing-masing cemaran organik dalam larutan oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_A}\right)\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{1}{V}\right)\left(\frac{293{,}36}{329{,}82}\right)10.000$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran organik dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak ondansetron dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* bentuk anhidrat dalam mg per mL *Larutan baku*; C_A adalah kadar ondansetron dalam mg per mL larutan oral; *F* adalah faktor respons relatif cemaran organik seperti yang tertera pada *Tabel*; *V* adalah volume dalam mL larutan oral yang digunakan; *293,36* dan *329,82* berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansetron hidroklorida anhidrat. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Cemaran organik	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif (F)	Batas (%)
Senyawa sejenis D Ondansetron*	0,34	-	0,1
Imidazol	0,40	0,46	0,2
2-metil imidazol	0,53	0,54	0,2

Cemaran organik	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif (F)	Batas (%)
Des-C-metil ondansetron hidroklorida	0,62	0,76	0,2
N-desmetil ondansetron maleat	0,83	0,73	0,2
Senyawa sejenis A Ondansetron	1,2	0,81	0,2
Cemaran lain	-	1,0	0,2
Total (termasuk Senyawa sejenis D Ondansetron)	-	-	0,5

*ditetapkan dari batas senyawa sejenis D ondansetron

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, dan *Larutan baku* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ondansetron Hidroklorida*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan oral setara dengan lebih kurang 9 mg ondansetron, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L10.* Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A ondansteron dan ondansteron berturut-turut lebih kurang 1,1 dan 1,0; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A ondansteron dan ondansteron tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, tiap mL larutan oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{293{,}36}{329{,}82}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* bentuk anhidrat dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL larutan oral yang digunakan; *293,36* dan *329,82* berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansetron hidroklorida anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET ONDANSETRON
Ondansetron Tablets

Tablet Ondansetron mengandung Ondansetron Hidroklorida setara dengan Ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ondansetron Hidroklorida BPFI;* Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI.*

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg ondansetron hidroklorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer. Tambahkan 50 mL *etanol P* dan goyang. Saring melalui penyaring PTFE dengan porositas 0,45 µm dan masukkan filtrat ke dalam gelas piala 50 mL. Uapkan pelarut diatas penguap berputar. Keringkan residu dalam oven pada 105º selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, pada bilangan gelombang 3800 hingga 650 cm^{-1} menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang 1681, 1481, 1281 dan 758 cm^{-1} yang sama seperti pada *Ondansetron Hidroklorida BPFI*. *[Catatan Disarankan Ondansetron Hidroklorida BPFI dilarutkan dalam etanol P hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL, sebelum penguapan diikuti dengan tahap pengeringan.]*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 500 mL air, awaudarakan

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 15 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar larutan mendekati kadar *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 310 nm dengan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times\left(\frac{293{,}36}{329{,}83}\right)\times V\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah ondansetron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *293,36* dan *329,83* berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansetron hidroklorida anhidrat dan *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi*, 500 mL.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), ondanserton, $C_{18}H_{19}N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Media disolusi, *Alat tipe 2*, *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Waktu: 30 menit

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), ondanserton, $C_{18}H_{19}N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 3

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,01 N*, awaudarakan.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar larutan mendekati kadar *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm dengan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times\left(\frac{293{,}36}{329{,}83}\right)\times V\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar ondansetron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *293,36* dan *329,83* berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansetron hidroklorida anhidrat dan *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi*, 500 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), ondanserton, $C_{18}H_{19}N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 4

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, awaudarakan

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,45 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Media disolusi*, jika perlu bertahap hingga kadar *L*/500 mg per mL, *L* adalah kadar ondansetron hidroklorida dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 249 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Gunakan sel 1-cm untuk tablet yang mengandung 4 mg atau 8 mg; sel 0,2-cm untuk tablet yang mengandung 16 mg atau 24 mg. Hitung persentase ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times\left(\frac{293{,}36}{329{,}83}\right)\times V\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar ondansetron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *293,36* dan *329,83* berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansetron hidroklorida anhidrat dan *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi*, 500 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), ondanserton, $C_{18}H_{19}N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 5

Media disolusi, *Alat tipe 2*, *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Waktu: 30 menit

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q), ondanserton, $C_{18}H_{19}N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 6

Media disolusi: 500 mL air, awaudarakan

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{19}N_3O$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *natrium fosfat dihidrat monobasa P* 3,12 mg per mL, atur pH hingga 5,4 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (2:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku

Untuk tablet ondansetron 4 mg atau 8 mg Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Untuk tablet ondansetron 24 mg Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji

Untuk tablet ondansetron 4 mg atau 8 mg Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Untuk tablet ondansetron 24 mg Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Encerkan 4 mL larutan dengan *Media disolusi* sampai 25 mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times\left(\frac{293{,}36}{329{,}83}\right)\times V\times D\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ondansetron Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar ondansetron dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *293,36* dan *329,83* berturut-turut adalah bobot molekul ondansetron dan ondansetron hidroklorida anhidrat*; V* adalah volume dalam mL *Media disolusi*, 500 mL dan *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{27}H_{36}N_2O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, dan *Larutan baku persediaan* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar ondansetron lebih kurang 1,5 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Ondansetron BPFI* dan *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per mL dan 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg ondansetron, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan lebih kurang 70 mL *Fase gerak* dan sonikasi selama lebih kurang 20 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus larutan dan saring melalui penyaring nilon yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak ondansetron dan senyawa sejenis A ondansetron tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* tidak kurang dari 45 menit, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{1}{F}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak ondansetron dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar ondansetron dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ondansetron dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; dan *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada

Tabel. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
2-metil imidazol*	0,22	0,53	0,2
Senyawa sejenis C Ondansetron	0,40	1,2	0,2
Senyawa sejenis D Ondansetron	0,47	1,3	0,1
Senyawa sejenis A Ondansetron	0,87	0,90	0,2
Desmetil ondansetron	0,90	0,91	0,2
Ondansetron	1,0	-	-
Cemaran lain	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	1,0

*Tidak termasuk dalam jumlah seluruh cemaran

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 2,7 mg per mL, atur pH hingga 5,4 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar - asetonitril P* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatograf i*<931>.

Pengencer Campuran *Dapar - asetonitril P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ondansetron Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pengencer*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar ondansetron lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg ondansetron, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 70 mL *Pengencer* dan sonikasi selama lebih kurang 20 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan.

Larutan uji Pipet sejumlah beningan *Larutan uji persediaan*, encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar ondansetron lebih kurang 0,05 mg per mL. Saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak ondansetron tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

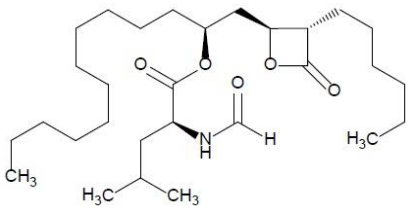
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar ondansetron dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar ondansetron dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

ORLISTAT
Orlistat



Ester N-formil-L-leusin dengan (3S, 4S)-3-heksil-4-[(2S)-2-hidroksitridesil]-2-oksetanon [96829-58-2]
$C_{29}H_{53}NO_5$ BM 495,73

Orlistat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{29}H_{53}NO_5$ dihitung terhadap zat anhidrat, bebas pelarut.

Pemerian Serbuk halus atau serbuk halus dengan gumpalan, putih sampai hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; sangat mudah larut dalam metanol dan dalam etanol.

Baku pembanding *Orlistat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Orlistat BPFI. Senyawa Sejenis B Orlistat BPFI. Senyawa Sejenis C Orlistat BPFI. Senyawa Sejenis D Orlistat BPFI. Senyawa Sejenis E Orlistat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Orlistat BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Air <1031> *Metode Ic* Tidak lebih dari 0,2%.

Rotasi optik <1081> Rotasi jenis antara –48,0° dan –51,0° pada suhu 20°; lakukan penetapan menggunakan larutan 30 mg per mL *etanol mutlak P*.

Senyawa sejenis

Prosedur 1:

Senyawa sejenis A Orlistat Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *toluen P- etil asetat P* (4:1).

Penampak bercak Timbang 2,5 g *asam fosfomolibdat P* dan 1 g *seri(II) sulfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Orlistat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *aseton P* hingga kadar 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar setara 50 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap, semprot lempeng dengan *Penampak bercak*; panaskan dalam oven pada suhu 120º selama 30 menit. Bercak sekunder pada kromatogram *Larutan uji* yang sesuai dengan bercak senyawa sejenis A orlistat tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku.*

Prosedur 2:

Senyawa sejenis B Orlistat Tidak lebih dari 0,05%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Orlistat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *diklorometan P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *diklorometan P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL.

Larutan "spike" Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,32 mm × 30 m dilapisi dengan *G27* setebal 0,25 µm. Gas pembawa *helium P*, laju alir lebih kurang 30 mL per menit. Perbandingan "*split"* lebih kurang 10:1. Pertahankan suhu injektor pada 270º dan detektor pada 280º. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Suhu awal (º)	Kenaikan suhu (º/menit)	Suhu akhir (º)	Lama suhu dipertahankan pada suhu akhir (menit)
50	4	170	-
170	30	300	30

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan "spike"* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis B orlistat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S - r_U}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_T}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis B orlistat dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak senyawa sejenis B orlistat dari *Larutan "spike";* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Orlistat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_T adalah kadar orlistat dalam mg per mL *Larutan "spike"*.

Prosedur 3:

Cemaran organik Tidak lebih dari yang tertera pada *Tabel 1*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Hindari penggunaan labu tentukur plastik saat membuat atau menyimpan larutan]*

Fase gerak, Larutan baku, dan *Larutan uji* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Orlistat BPFI, Senyawa Sejenis C Orlistat BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Orlistat BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 10 µg per mL, 0,1 µg per mL dan 0,25 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali penyuntikan *Larutan kesesuaian sistem*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise*" antara puncak senyawa sejenis C dan D orlistat tidak kurang dari 3 dan simpangan baku relatif untuk puncak orlistat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak orlistat dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Orlistat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar orlistat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif cemaran seperti tertera dalam *Tabel 1*. Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama senyawa	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Formileusin[a]	0,10	4,0	0,2
Senyawa sejenis C Orlistat	0,13	33	0,05
Epimer cincin terbuka orlistat[b]	0,44	1,0	0,2
Senyawa sejenis D Orlistat[*]	0,90	-	Dihitung dari prosedur 4
Amida cincin terbuka orlistat[c*]	0,90	-	Dihitung dari prosedur 4
Orlistat	1,0	-	-
D-Leusin orlistat[d]	1,18	1,0	0,2
Cemaran lain	-	1,0	0,1

[*]koeluasi dalam sistem kromatografi ditetapkan menggunakan prosedur 4

Prosedur 4:

Senyawa sejenis D Orlistat Tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*- air (83:17), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing sejumlah *Orlistat BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Orlistat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 4 mg per mL dan 2,4 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Orlistat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,0 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise*" untuk puncak senyawa sejenis D orlistat tidak kurang dari 3 dan simpangan baku relatif untuk puncak orlistat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak orlistat dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Orlistat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar orlistat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif cemaran seperti tertera dalam *Tabel 2*.

Tabel 2

Nama senyawa	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis D Orlistat	0,94	1,0	0,2
Orlistat	1,00	-	-
Amida cincin terbuka orlistat[a]	1,25	4,3	0,1

Prosedur 5:

Senyawa sejenis E Orlistat Tidak lebih dari 0,2%; total cemaran dari Prosedur 1, 2, 3, 4 dan 5 tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat *larutan borat 0,4 N*, atur pH hingga 10,2.

Zat penderivat larutan o-ftaldehid (OPA). *[Catatan Jika tidak dapat diperoleh dalam perdagangan, zat penderivat dapat disiapkan dengan larutan asam 3-*

merkaptopropionat dan o-ftaldialdehid 1% dalam Dapar larutan borat 0,4 M].

Larutan A Timbang 4,1 g *natrium asetat trihidrat P* dan 40 mg *asam etilendiamintetraasetat (EDTA) P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dalam 950 mL air dan atur pH hingga 7,2 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N*. Encerkan dengan air sampai tanda. Tambahkan 2,5 mL *tetrahidrofuran P* dan campur. Saring dan awaudarakan.

Larutan B Timbang 2,7 g *natrium asetat trihidrat P* dan 40 mg *asam etilendiamintetraasetat (EDTA) P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dalam 200 mL air dan atur pH hingga 7,2 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N*. Tambahkan 800 mL *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Tabel 3* dalam *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 0,2 mg *Senyawa Sejenis E Orlistat BPFI* masukkan ke dalam vial "*head-space"* 20-mL. Tambahkan 10 mL natrium hidroksida 4 N dan tutup vial. Panaskan vial pada suhu 100º selama 1 jam, dan biarkan hingga suhu ruang. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda. Ke dalam 0,5 mL larutan tambahkan 2,0 mL *Dapar* dan 0,5 mL *Zat penderivat*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, lakukan seperti yang tertera pada *Larutan baku* mulai dari "masukkan ke dalam vial "*head-space*" 20-mL".

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluoresensi 340 nm (eksitasi) dan 450 nm (emisi); kolom pelindung 2,1 mm × 2 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 50 µm dan kolom analitik 2,1 mm × 20 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	96,7	3,3
20	60	40
24	0	100
38	0	100
38	96,7	3,3
45	96,7	3,3

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif untuk puncak senyawa sejenis E orlistat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis E orlistat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S adalah respons puncak senyawa sejenis E orlistat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis E Orlistat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar orlistat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Hindari penggunaan labu tentukur plastik saat membuat atau menyimpan larutan pada prosedur ini]*

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam fosfat P*-air (860:0,05:140), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Orlistat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Suntikkan segera setelah dibuat atau simpan pada suhu 5º.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Suntikkan segera setelah dibuat atau simpan pada suhu 5º.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 195 nm dan kolom 3,9 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase orlistat, $C_{29}H_{53}NO_5$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Orlistat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar orlistat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu antara 2º dan 8º.

KAPSUL ORLISTAT
Orlistat Capsules

Kapsul Orlistat mengandung Orlistat, $C_{29}H_{53}NO_5$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Orlistat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis D Orlistat BPFI.*

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL larutan yang dibuat sebagai berikut: Larutan *natrium lauril sulfat P* 3% dan *natrium klorida P* 0,5% dalam air, ke dalam 10 liter larutan tambahkan 1-2 tetes *n-oktanol P* dan atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Alat tipe 2: 75 rpm, dengan kawat singker "*coil*"

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{29}H_{53}NO_5$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (860:140). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 13 mg *Orlistat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 2 mL *asetonitril P* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang disaring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0.2 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase $C_{29}H_{53}NO_5$ yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) C_S \left(\frac{V}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Orlistat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL; *L* adalah jumlah orlistat dalam mg per kapsul yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{29}H_{53}NO_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Tidak lebih dari yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Hindari penggunaan labu tentukur plastik saat membuat atau menyimpan larutan pada prosedur ini]*

Fase gerak, *Larutan baku*, dan *Larutan uji* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Orlistat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *Larutan baku* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara orlistat dan senyawa sejenis D orlistat tidak kurang dari 1,4 dan simpangan baku relatif untuk puncak orlistat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak orlistat dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Orlistat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar orlistat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif cemaran seperti yang tertera dalam *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama senyawa	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Epimer cincin terbuka orlistat[a]	0,45	1,0	1,5
Cincin terbuka orlistat[b]	0,5	1,0	0,3
Senyawa sejenis D Orlistat	0,9	1,0	1,0
Orlistat	1,0	-	-
Heksil undesil piranon[c]	2,0	1,0	0,2
Henikosenil leusinat[d]	4,7	2,3	0,3

Nama senyawa	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Cemaran lain yang teridentifikasi	-	-	0,3
Cemaran lain yang tidak teridentifikasi	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	3,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam fosfat P*-air (860:0,05:140), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Orlistat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 120 mg orlistat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan 140 mL *Fase gerak* dan sonikasi selama 1 menit. Kocok larutan secara mekanik selama 15 menit dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 195 nm dan kolom 3,9 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

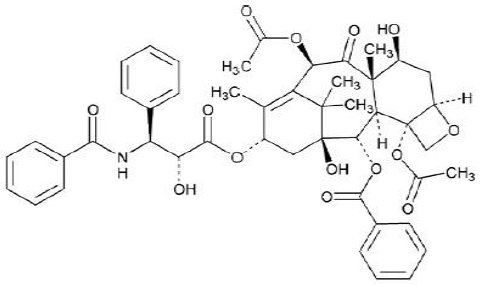
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase orlistat, $C_{29}H_{53}NO_5$, dalam isi kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Orlistat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar orlistat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu 25º, masih diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

PAKLITAKSEL
Paclitaxel



(2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-1,2a,3,4,4a,6,9,10,11,12,12a,12b-Dodekahidro-4,6,9,11,12,12b-heksahidroksi-4a,8,13,13-tetrametil-7,11-metano-5H-siklodeka[3,4]-benz[1,2-b]okset-5-on 6,12b-diasetat, 12-benzoat, 9 ester dengan (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserin [33069-62-4]
$C_{47}H_{51}NO_{14}$ BM 853,91

Paklitaksel mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{47}H_{51}NO_{14}$, dihitung terhadap zat anhidrat bebas pelarut.
[Perhatian Paklitaksel berpotensi sitotoksik. Lakukan dengan sangat hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel dan kontak dengan kulit.]

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol.

Baku pembanding *Paklitaksel BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat kering, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis A Paklitaksel BPFI. Senyawa Sejenis B Paklitaksel BPFI. Campuran Cemaran Paklitaksel BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Paklitaksel BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -49,0º dan -55,0º. Lakukan penetapan menggunakan 10 mg per mL zat

anhidrat bebas pelarut dalam *metanol P*, pada suhu 20°.

Batas mikroba <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 100 koloni per g. Uji terhadap *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Salmonella* sp, dan *Pseudomonas aeruginosa* memberikan hasil negatif.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,4 unit Endotoksin FI per mg paklitaksel.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 0,002%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Prosedur 1 (Untuk bahan yang diisolasi dari bahan alam) Jika bahan memenuhi prosedur ini, pada penandaan tertera memenuhi *Prosedur 1 Cemaran organik.*

Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan A Gunakan *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan air. Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Paklitaksel BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Paklitaksel BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 10 µg per mL. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Paklitaksel BPFI,* larutkan dalam *Pengencer*, dengan disonikasi dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm yang berisi bahan pengisi *L43* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,6 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-35	35	65	isokratik
35-60	35→80	65→20	gradien
60-70	80→35	20→65	gradien
70-80	35	65	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A paklitaksel dan senyawa sejenis B paklitaksel berturut-turut adalah 0,78 dan 0,86; resolusi, *R*, puncak antara senyawa sejenis A paklitaksel dan senyawa sejenis B paklitaksel tidak kurang dari 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk paklitaksel diperoleh dari Larutan uji.]*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 15 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_U}\right) \times F \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_U adalah respons puncak paklitaksel dari *Larutan uji*; *F* adalah faktor respons relatif untuk masing-masing cemaran. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel 1.*

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Bakkatin III	0,24	1,29	0,2
10-Deasetilpaklitaksel	0,53	1,00	0,5
7-Silosilpaklitaksel	0,57	1,00	0,2
Sepalomannin (Senyawa sejenis A paklitaksel)	0,78	1,26	a_1[1]
2”,3”-Dihidrosefalomannin	0,78	1,26	a_2[1]
10-Deasetil-7-epipaklitaksel (Senyawa sejenis B paklitaksel)	0,86	1,00	0,5
Analog Benzil[3]	1,10	1,00	b_1[2]
3”,4”-Dehidropaklitaksel C	1,10	1,00	b_2[2]
7-Episefalomannin	1,40	1,00	0,3
7-Epipaklitaksel	1,85	1,00	0,5

[1] Resolusi mungkin tidak lengkap untuk puncak ini, tergantung jumlah relatif; jumlah a_1 dan a_2 tidak lebih dari 0,5%

[2] Resolusi mungkin tidak lengkap untuk puncak ini, tergantung jumlah relatif; jumlah b_1 dan b_2 tidak lebih dari 0,5%

[3] Nama kimia untuk senyawa sejenis, analog benzil: Bakkatin III 13-ester dengan (2R,3S)-2-hidroksi-3-fenil-3-(2-fenilasetilamino)asam propanoat

[Catatan Jika ditemukan cemaran lain selain cemaran sejenis paklitaksel pada tabel 1, batas cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.]

Prosedur 2 (Untuk bahan yang diproduksi secara semisintetik) Jika bahan memenuhi prosedur ini, pada penandaan tertera memenuhi *Prosedur 2 Cemaran organik.*

Pengencer Gunakan *asetonitril P*.

Larutan A Campuran air-*asetonitril P* (3:2). Saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Paklitaksel BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Paklitaksel BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,96 mg per mL dan 0,008 mg per mL. Kocok dan sonikasi jika perlu.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, kocok dan jika perlu sonikasi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-20	100	0	isokratik
20-60	100→10	0→90	gradien
60-62	10→100	90→0	gradien
62-70	100	0	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis B paklitaksel dan paklitaksel berturut-turut adalah 0,94 dan 1,0; resolusi, *R*, puncak antara senyawa sejenis B paklitaksel dan paklitaksel tidak kurang dari 1,2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Pengencer* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Abaikan puncak yang dihasilkan *Pengencer*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times F \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah jumlah puncak dari *Larutan uji*; F adalah faktor respons relatif untuk masing-masing cemaran. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel 2.*

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
10-Deasetilbakkatin III	0,11	1,24	0,1
Bakkatin III	0,20	1,29	0,2
Fotodegradan[2]	0,42	1,39	0,1
10-Deasetilpaklitaksel	0,47	1,00	0,5
2-Debenzoilpaklitaksel-2-pentenoat	0,80	1,00	0,7
Migrasi oksetan cincin terbuka, asetil dan benzoil[2]	0,92[1]	1,00	x_1
10-Asetoasetilpaklitaksel	0,92[1]	1,00	x_2
10-Deasetil-7-epipaklitaksel (Senyawa sejenis B paklitaksel)	0,94[1]	1,00	x_3
7-Epipaklitaksel	1,37	1,00	0,4
10,13-Bissidekainpaklitaksel[2]	1,45	1,00	0,5
7-Asetilpaklitaksel	1,54	1,00	0,6
13-Tes-bakkatin III	1,80	1,75	0,1
7-Tes-paklitaksel	2,14	1,00	0,3

[1] Resolusi mungkin tidak lengkap untuk puncak ini, tergantung jumlah relatif; jumlah x_1, x_2 dan x_3 tidak lebih dari 0,4%.

[Catatan Jika ditemukan cemaran lain selain cemaran sejenis paklitaksel pada tabel 2, batas cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.]

Prosedur 3 (Untuk bahan yang diproduksi secara proses fermentasi sel tumbuhan) Jika bahan memenuhi prosedur ini, pada penandaan tertera memenuhi *Prosedur 3 Cemaran organik.*

Larutan A Campuran air-*asetonitril P* (3:2). Saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Cemaran Paklitaksel BPFI,*

larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Sonikasi jika perlu.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Paklitaksel BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Sonikasi jika perlu.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, jika perlu sonikasi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-28	100	0	isokratik
28-33	100→98	0→2	gradien
33-58	98→10	2→90	gradien
58-60	10	90	isokratik
60-63	10→100	90→0	gradien
63-70	100	0	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, puncak antara paklitaksel dan analog benzil tidak kurang dari 1,8. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Untuk tujuan identifikasi puncak, waktu retensi relatif diukur terhadap paklitaksel seperti tertera pada Tabel 3.]*

Prosedur Suntikkan lebih kurang 12 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_U adalah jumlah total puncak dari *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel 3.*

Tabel 3

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Analog profil	0,54	0,2
Sefalomannin (Senyawa sejenis A paklitaksel)	0,76	0,5
Analog *sec*-Butil	0,81	0,2
Analog n-Butil	0,89	0,1
Analog Benzil	1,10	0,4
Bakkatin VI	1,23	0,2
Analog Pentil	1,31	0,2
7-Epipaklitaksel	1,51	0,4

[Catatan Jika ditemukan cemaran lain selain cemaran sejenis paklitaksel pada tabel 3, batas cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.]

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P-asam asetat P* (200:1).

Fase gerak Campuran air- *asetonitril P* (11:9). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Paklitaksel BPFI,* larutkan dalam *Pengencer*, sonikasi jika perlu dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Larutkan dalam *Pengencer,* sonikasi jika perlu dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm yang berisi bahan pengisi *L43* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada prosedur: faktor ikutan antara 0,7 dan 1,3; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase paklitaksel, $C_{47}H_{51}NO_{14}$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Paklitaksel BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar paklitaksel dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket cantumkan proses yang digunakan untuk menghasilkan bahan dan memenuhi penetapan cemaran organik yang sesuai.

INJEKSI PAKLITAKSEL
Paclitaxel Injection

Injeksi Paklitaksel adalah larutan steril paklitaksel yang distabilkan, sesuai untuk pengenceran pemberian intravena. Mengandung paklitaksel, $C_{47}H_{51}NO_{14}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Paklitaksel BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat kering, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis B Paklitaksel BPFI.*

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Batas produk degradasi*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,67 unit Endotoksin FI per mg paklitaksel.

pH <1071> Antara 3,0 dan 7,0. Lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 10).

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Batas produk degradasi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Campuran air-*asetonitril P* (3:2). Saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Paklitaksel BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Paklitaksel BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,2 mg per mL dan 0,006 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P*, hingga kadar paklitaksel lebih kurang 1,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-26	100	0	isokratik
26-66	100→17	0→83	gradien
66-67	17→100	83→0	gradien
67-75	100	0	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, puncak antara paklitaksel dan senyawa sejenis B paklitaksel tidak kurang dari 1,2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing produk degradasi dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing produk degradasi dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis B paklitaksel dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Paklitaksel BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar paklitaksel dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing produk degradasi paklitaksel tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Bakkatin III	0,19	0,8
Etil ester rantai samping	0,21	0,4
10-Deasetilpaklitaksel	0,50	0,8
Senyawa sejenis B paklitaksel	0,95	0,5
7-Epipaklitaksel	1,40	0,6

[Catatan Jika ditemukan produk degradasi lain selain produk degradasi paklitaksel pada tabel, batas produk degradasi tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.]

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Pipet 200 µL *asam asetat glasial P,* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL berisi 500 mL *metanol P,* campur dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Fase gerak Campuran air-*asetonitril P* (11:9). Saring dan awaudarakan, Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Paklitaksel BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer*, hingga kadar paklitaksel lebih kurang 0,6 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,0 mm × 25 cm yang berisi bahan pengisi *L43* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi untuk puncak paklitaksel antara 6,0 dan 10,0 menit; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg paklitaksel, $C_{47}H_{51}NO_{14}$, dalam mg per mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Paklitaksel BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar paklitaksel dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket cantumkan harus diencerkan dengan pengencer parenteral yang sesuai sebelum digunakan secara infus intravena.

PANKREATIN
Pancreatin

Pankreatin [8049-47-6]

Pankreatin adalah senyawa yang mengandung enzim terutama amilase, lipase dan protease, diambil dari pankreas dari sapi jantan, *Bos taurus* Linné (Familia *Bovidae*).Tiap mg pankreatin mengandung tidak kurang dari 25 unit FI aktivitas amilase, tidak kurang dari 2,0 unit FI aktivitas lipase dan tidak kurang dari 25 unit FI aktivitas protease. Pankreatin dengan daya digesti lebih tinggi dapat ditandai dengan jumlah ketiga aktivitas minimal atau dapat diencerkan dengan penambahan laktosa atau sakarosa yang mengandung tidak lebih dari 3,25%, amilum, atau dengan pankreatin kekuatan digesti lebih rendah.

[Catatan Satu unit aktivitas Amilase FI adalah aktivitas yang terdapat dalam sejumlah pankreatin yang menguraikan amilum pada kecepatan awal, dengan 0,16µEq ikatan glukosida dihidrolisa per menit pada kondisi seperti tertera pada Penetapan aktivitas amilase.

Satu unit Aktivitas Lipase FI adalah aktivitas yang terdapat dalam sejumlah pankreatin yang membebaskan 1,00 µEq asam per menit pada pH 9,0 dan suhu 37° pada kondisi seperti tertera pada Penetapan aktivitas lipase.

Satu unit Aktivitas Protease FI adalah aktivitas yang terdapat dalam sejumlah pankreatin pada keadaan Penetapan aktifitas Protease hidrolisis kasein pada laju awal yang tiap menit membebaskan sejumlah peptida yang tidak mengendap dengan asam trikloroasetat yang memberikan absorban yang sama pada 280 nm sebagai tirosin pada 15 nmol]

Pemerian Serbuk amorf, berwarna krem, berbau khas lemah tetapi tidak menusuk. Menghidrolisa lemak menjadi gliserol dan asam-asam lemak, mengubah protein menjadi protease dan turunannya, mengubah pati menjadi dekstrin dan gula. Aktivitas terbesar pada media netral atau basa lemah; sedikit asam mineral dan alkali hidroksida dalam jumlah besar menjadikannya inert. Alkali karbonat berlebih menghambat kerjanya.

Baku pembanding *Garam empedu BPFI*; keringkan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat *[Catatan Cegah menghirup partikel-partikel yang berterbangan]*. *Pankreatin Amilase dan Protease BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Tidak boleh dibuka dalam keadaan dingin dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Pankreatin Lipase BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Tidak boleh dibuka dalam keadaan dingin dan tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Batas mikroba <51> Uji terhadap *Salmonella sp dan Escherichia coli* memberikan hasil negatif.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0 %; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60º selam 4 jam.

Lemak Masukkan 2,0 gram zat dalam labu 50 mL, tambahkan 20 mL *eter P*, tutup labu dan diamkan selama 2 jam, campur dengan memutar pada selang waktu tertentu, tuang beningan eter melalui batang

pengaduk ke dalam kertas saring dengan diameter lebih kurang 7 cm, yang sebelumnya telah dibasahi dengan *eter P*. Kumpulkan filtrat dalam gelas piala yang telah ditara. Ulangi ekstraksi dengan 10 mL *eter P*, lakukan seperti yang telah disebutkan di atas. Tambahkan lagi 10 mL *eter P*, kemudian pindahkan eter dan sisa ke dalam penyaring. Biarkan eter menguap, keringkan sisa pada suhu 105º selama 2 jam: bobot sisa lemak yang diperoleh dari pankreatin dengan aktivitas tiga kali atau lebih dari ketiga aktivitas minimal tidak lebih dari 120 mg (6,0%): bobot sisa lemak yang diperoleh dari pankreatin dengan aktivitas kurang dari 3 kali dari ketiga aktivitas minimal tidak lebih dari 60 mg (3,0%).

Penetapan aktivitas amilse (Daya digesti pati)

Dapar fosfat pH 6,8 Buat larutan segar dari 13,6 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 500 mL. Larutkan 14,2 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam air hingga 500 mL. Campur 51 mL larutan *kalium fosfat monobasa P* dengan 49 mL larutan *natrium fosfat dibasa P*. Jika perlu atur pH dengan penambahan larutan yang sesuai tetes demi tetes hingga pH 6,8.

Larutan substrat Buat larutan segar. Aduk sejumlah pati terlarut yang telah dimurnikan setara dengan 2,0 g zat kering dengan 10 mL air, tambahkan ke dalam 160 mL air mendidih. Bilas gelas piala dengan 10 mL air, tambahkan ke dalam larutan panas dan panaskan hingga mendidih, sambil terus diaduk. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan air hingga 200 mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Pankreatin Amilase dan Protease BPFI*, masukkan dalam mortir yang sesuai. Tambahkan lebih kurang 30 mL *Dapar fosfat pH 6,8* dan gerus selama 5 sampai 10 menit. Pindahkan campuran ke dalam labu tentukur 50 mL dengan bantuan *Dapar fosfat pH 6,8*, encerkan dengan *Dapar fosfat pH 6,8* sampai tanda. Hitung aktivitas larutan yang diperoleh dalam unit FI aktivitas amilase per mL dari potensi yang tertera pada etiket *Baku pembanding.*

Larutan uji Untuk pankreatin yang mempunyai aktivitas amilase lebih kurang sama seperti pada *Pankreatin BPFI*, timbang saksama lebih kurang 40 mg, masukkan ke dalam mortir yang sesuai. *[Catatan Untuk pankreatin mempunyai aktivitas amilase berbeda, timbang sejumlah zat yang diperlukan untuk memperoleh Larutan uji dengan aktivitas amilase per mL mendekati Larutan baku]*. Tambahkan lebih kurang 3 mL *Dapar fosfat pH 6,8*, gerus selama 5 sampai 10 menit. Pindahkan campuran ke dalam labu tentukur 100-mL dengan bantuan *Dapar fosfat pH 6,8*, encerkan dengan *Dapar fosfat pH 6,8* sampai tanda.

Prosedur Siapkan 4 labu Erlenmeyer 250 mL bersumbat, kemudian tandai *S, U, BS*, dan *BU*. Pipet ke dalam tiap labu 25 mL *Larutan substrat*, 10 mL *Dapar fosfat pH 6,8* dan 1 mL larutan *natrium klorida P* (11,7 dalam 1000), tutup, campur. Letakkan labu dalam tangas air pada suhu 25º±0,1º, diamkan hingga mencapai keseimbangan. Pada labu *BU* dan *BS* tambahkan 2 mL *asam hidroklorida 1 N*, campur, masukkan kembali labu pada tangas air. Pada labu *U* dan *BU* tambahkan 1,0 mL *Larutan uji* dan pada labu *S* dan *BS* tambahkan 1,0 mL *Larutan baku*, campur masing-masing dan masukkan kembali pada tangas air. Tepat 10 menit setelah penambahan enzim, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida 1 N* pada labu *S* dan *U*, campur. Pada tiap labu tambahkan 10,0 mL *iodium 0,1 N LV* sambil terus diaduk dan segera tambahkan 45 mL *natrium hidroksida 0,1 N*. Tempatkan labu di tempat gelap pada suhu antara 15º dan 25º selama 15 menit. Pada tiap labu tambahkan 4 mL *asam sulfat 2 N* dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* hingga warna biru hilang. Hitung aktivitas amilase dalam unit FI per mg zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{W_U}\right)\left(\frac{V_{BU}-V_U}{V_{BS}-V_S}\right)$$

C_S adalah aktivitas amilase dalam unit FI per mL *Larutan baku*; W_U adalah jumlah pankreatin dalam mg; V_U, V_S,V_{BU} dan V_{BS} berturut-turut adalah volume *natrium tiosulfat 0,1* N dalam mL yang diperlukan pada titrasi larutan dalam labu *U, S,* B_U dan B_S.

Penetapan aktivitas lipase (Daya digesti lemak)

Larutan akasia Sentrifus larutan akasia (1 dalam 10) hingga jernih, gunakan larutan jernih.

Substrat minyak zaitun Campur 165 mL *Larutan akasia*, 20 mL *minyak zaitun P* dan 15 g pecahan es, masukkan dalam blender listrik. Dinginkan campuran dalam tangas es sampai suhu 5º; homogenkan dengan kecepatan tinggi selama 15 menit, sesekali dinginkan dalam tangas es untuk mencegah suhu lebih dari 30º. Lakukan uji kesesuaian campuran sebagai berikut: Tempatkan satu tetes campuran homogen pada kaca objek, tekan hati-hati tutup kaca untuk menyebarkan cairan. Amati dengan mikroskop perbesaran tinggi (lensa objektif 43 x dan okuler 5x) yang dilengkapi mikrometer yang telah dikalibrasi. Substrat memenuhi syarat jika 90% partikel berdiameter tidak lebih dari 2 µm dan tidak ada satupun yang lebih dari 10 µm.

Larutan dapar Larutkan 60 mg *tris(hidroksimetil) aminometan* P dan 234 mg *natrium klorida P* dalam air hingga 100 mL.

Larutan garam empedu Larutkan sejumlah *Garam Empedu BPFI* hingga kadar 80 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 200 mg *Pankreatin Lipase BPFI*, suspensikan dengan lebih kurang 3 mL air dingin dalam mortir, gerus selama 10 menit, tambahkan air dingin dalam mortir, gerus selama 10 menit, tambahkan air dingin hingga aktivitas lipase 8 sampai 16 unit FI per mL berdasarkan potensi yang tertera pada etiket baku pembanding. Pertahankan suspensi pada suhu 4º dan campur sebelum digunakan. Untuk tiap penetapan ambil 5 mL hingga 10 mL suspensi dingin, biarkan

suhu mencapai 20º, sebelum pemipetan volume yang tepat.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, suspensikan dalam lebih kurang 3 mL air dingin dalam mortir, gerus selama 10 menit, tambahkan air dingin hingga aktivitas lipase 8 hingga 16 unit FI per mL berdasarkan pada potensi zat uji yang diperkirakan. Pertahankan suspensi pada suhu 4º, dan campur sebelum digunakan. Untuk tiap penetapan ambil 5 mL hingga 10 mL suspensi dingin, biarkan suhu mencapai 20º sebelum pemipetan volume yang tepat.

Prosedur Campur 10,0 mL *Substrat minyak zaitun*, 8,0 mL *Larutan dapar*, 2,0 mL *Larutan garam empedu*, dan 9,0 mL air dalam bejana kaca bermantel lebih kurang 50 mL. Bagian luar bejana dihubungkan dengan tangas air yang dilengkapi dengan termostat. Tutup campuran, aduk terus menerus dengan pengaduk mekanik. Pertahankan suhu campuran pada 37º±0,1º, tambahkan *natrium hidroksida 0,1 N LV* dari mikroburet yang dimasukkan melalui lubang pada penutup, atur pH 9,20 secara potensiometrik menggunakan elektrode kalomel dan kaca. Tambahkan 1,0 mL *Larutan uji*, tambahkan secara terus menerus *natrium hidroksida 0,1 N LV* selama 5 menit untuk mempertahankan pH pada 9,0. Hitung volume *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang ditambahkan setiap menit. Dengan cara yang sama, titrasi 1,0 mL *Larutan baku*.

Perhitungan potensi Buat kurva antara volume *natrium hidroksida 0,1 N LV* terhadap waktu. Gunakan hanya titik yang membentuk garis lurus pada kurva. Hitung rata-rata asam yang dibebaskan per menit oleh zat uji dan *Larutan baku.* Dengan memperhitungkan faktor pengenceran, hitung aktivitas lipase *Larutan uji* dalam unit FI dengan membandingkan aktivitas *Larutan baku* menggunakan aktivitas *Pankreatin Lipase BPFI* yang tertera pada etiket.

Penetapan aktivitas protease (Daya digesti kasein)

Substrat kasein Buat larutan segar. Masukkan 1,25 g serbuk halus *kasein P* ke dalam labu Erlenmeyer 100 mL yang berisi 5 mL air, kocok hingga terbentuk suspensi, tambahkan 10 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, kocok selama 1 menit, tambahkan 50 mL air, kocok lebih kurang 1 jam untuk melarutkan kasein, pH larutan harus lebih kurang 8. Jika perlu atur pH hingga lebih kurang 8, menggunakan *natrium hidroksida 1 N*, atau *asam hidroklorida 1 N*. Pindahkan larutan pada labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dan 1,8 g *natrium hidroksida P* dalam 950 mL air pada labu tentukur 1000-mL, atur pH hingga 7,5±0,2 menggunakan *natrium hidroksida 0,2 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Simpan larutan dalam lemari pendingin.

Larutan asam trikloroasetat Larutkan 50 g *asam trikloroasetat P* dalam 1000 mL air, simpan larutan dalam suhu ruang.

Kertas saring Tetapkan kesesuaian kertas saring dengan menyaring 5 mL *Larutan asam trikloroasetat* melalui kertas dan ukur serapan filtrat pada 280 nm menggunkana sejumlah volume yang sama *Larutan asam trikloroasetat* yang tidak disaring sebagai blangko: serapan tidak lebih dari 0,04. Jika serapan lebih dari 0,04 kertas saring dibilas berulang kali dengan *Larutan asam trikloroasetat* hingga serapan filtrat yang diamati tidak lebih dari 0,04.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Pankreatin Amilase dan Protease BPFI*, tambahkan 100 mL *Larutan dapar*, campur sambil sekali-sekali dikocok, pada suhu ruang selama lebih kurang 25 menit. Encerkan secara kuantitatif dengan *Larutan dapar* hingga aktivitas protease lebih kurang 2,5 unit FI per mL, berdasarkan potensi yang tertera pada etiket baku pembanding

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg pankreatin, masukkan dalam mortir yang sesuai. Tambahkan lebih kurang 3 mL *Larutan dapar*, gerus selama 5 hingga 10 menit. Pindahkan campuran dengan bantuan *Larutan dapar* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Larutan dapar* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dengan *Larutan dapar* hingga diperoleh pengenceran yang sesuai dengan aktivitas *Larutan baku.*

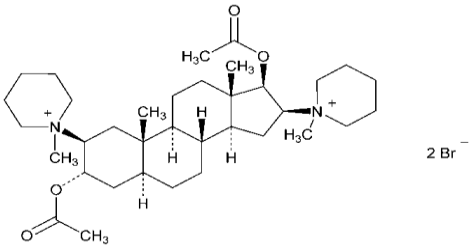
Prosedur Beri tanda pada masing-masing dua tabung reaksi: S_1, S_2 dan S_3 untuk seri baku, dan *U* untuk zat uji, Pipet *Larutan dapar* ke dalam tabung S_1 2,0 mL, ke dalam S_2 dan *U* 1,5 mL, dan ke dalam $S_3$1,0 mL. Pipet *Larutan baku* ke dalam tabung S_1 1,0 mL, ke dalam S_2 1,5 mL, dan ke dalam S_3 2,0 mL. Pipet ke dalam tabung *U* 1,5 mL *Larutan uji*. Pipet masing-masing 5,0 mL *Larutan asam trikloroasetat* ke dalam tiap tabung S_1, S_2, S_3, dan *U* campur. Tandai tabung masing-masing S_{1B}, S_{2B}, S_{3B}, dan U_B. Buat larutan blangko dengan mencampur 3 mL *Larutan dapar* dan 5 mL *Larutan asam trikloroasetat*, masukkan dalam tabung lain yang bertanda B. Tempatkan seluruh tabung dalam tangas air pada suhu 40º, masukkan pengaduk kaca dalam tiap tabung, biarkan hingga tercapai keseimbangan suhu. Pada waktu nol dengan mencatat interval waktu, tambahkan pada tiap tabung 2,0 mL *Substrat kasein* yang sebelumnya dipanaskan sampai suhu tangas, campur. Tepat 60 menit setelah penambahan *Substrat kasein* hentikan reaksi pada tabung S_1, S_2, S_3 dan *U* dengan penambahan 5,0 mL *Larutan asam trikloroasetat* dengan interval waktu yang sesuai. Aduk dan angkat seluruh tabung dari tangas air. Diamkan selama 10 menit pada suhu ruang, untuk mengendapkan protein dan saring. Filtrat tidak boleh berkabut. Tetapkan serapan filtrat pada 280 nm menggunakan filtrat dari tabung B sebagai blangko.

Perhitungan potensi Koreksi harga serapan filtrat tabung S_1, S_2, S_3 dengan mengurangi harga serapan filtrat S_1, S_2, S_3 dengan serapan filtrat tabung S_{1B}, S_{2B},

dan S_{3B}. Buat kurva harga serapan terkoreksi terhadap *Larutan baku* yang digunakan. Dari kurva dengan menggunakan harga serapan terkoreksi (U-U_{UB}) Pankreatin yang digunakan dan dengan memperhitungkan faktor pengenceran, hitung aktivitas protease dalam unit FI dari pankreatin yang digunakan dengan membandingkan terhadap baku menggunakan aktivitas protease yang tertera pada etiket *Pankreatin Amilase dan Protease BPFI.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu tidak lebih dari 30°.

PANKURONIUM BROMIDA
Pancuronium Bromide



2ß,16ß-Dipiperidino-5α-androstan-3α,17ß-dioldiasetatdimetobromida [15500-66-0]
$C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$ BM 732,67

Pankuronium bromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0 %, $C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih,putih kekuningan atau agak merah muda, higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam metilen klorida, dan dalam etanol.

Baku pembanding *Pankuronium Bromida BPFI*; *Pankuronium Bromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin, bersifat higroskopis. *Vekuronium Bromida BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pankuronium Bromida BPFI.*

B. Harga R_f bercak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku 2* pada *Cemaran organik.*

C. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan reaksi *Bromida* cara *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan larutan

Larutan hidrazin sulfat Masukkan 1,0 g *hidrazin sulfat P* ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan selama 4 sampai 6 jam sebelum digunakan.

Larutan metenamin Masukkan 2,5 g *metenamin P* ke dalam Erlenmeyer bersumbat kaca 100 mL, tambahkan 25 mL air, tutup dan campur hingga larut.

Suspensi opalesen primer [Catatan Campuran ini stabil selama 2 bulan, terutama disimpan dalam wadah kaca yang bebas dari kerusakan permukaan. Campuran ini harus tidak menempel pada gelas dan harus tercampur dengan baik sebelum digunakan]. Pipet 25 mL *Larutan hidrazin sulfat* ke dalam *Larutan metenamin* dalam Erlenmeyer bersumbat kaca 100 mL, campur dan diamkan selama 24 jam.

Baku opalesen [Catatan Suspensi ini sebaiknya tidak digunakan lebih dari 24 jam setelah pembuatan]. Pipet 15 mL *Suspensi opalesen primer* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Suspensi pembanding Pipet 5 mL *Baku opalesen* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda (*Suspensi pembanding A*). Pipet 10 mL *Baku opalesen* ke dalam labu tentukur 100-mL ke dua, encerkan dengan air sampai tanda (*Suspensi pembanding B*).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Masukkan secara terpisah sejumlah *Larutan uji, Suspensi pembanding A, Suspensi pembanding B* dan air ke dalam tabung reaksi tidak berwarna, transparan terbuat dari gelas netral dengan dasar datar, diameter dalam 15 sampai 25 mm dan tinggi 40 mm. Amati di bawah sinar matahari dari arah vertikal dengan latar belakang hitam seperti tertera pada *Perbandingan visual* dalam *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191>. *[Catatan Difusi cahaya harus seperti suspensi pembanding A yang dapat dibedakan dengan air dan suspensi pembanding B dapat dibedakan dengan suspensi pembanding A.]Larutan uji* sama atau lebih jernih dari *Suspensi pembanding A*.

Warna larutan

Larutan baku persediaan Buat campuran *besi(III)klorida LK-Kobalt(II)klorida LK-tembaga(II)sulfat LK-asam hidroklorida P* (10 g per liter) (3:3:2,4:1,6).

Larutan baku Pipet 1 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam hidroklorida P* (10 g per L). *[Catatan Siapkan larutan ini sesaat sebelum digunakan]*.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Kejernihan larutan.*

Prosedur Masukkan sejumlah *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam tabung reaksi seperti yang digunakan pada *Kejernihan larutan.* Amati secara

Perbandingan visual seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191>. Warna *Larutan uji* tidak lebih intensif dibandingkan *Larutan baku* dan air.

Rotasi jenis <1081> Antara +39° dan +43°, lakukan penetapan menggunakan larutan 30 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,0%.

Sisa pemijaran <301> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1 %.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *isopropil alkohol P*-*asetonitril P*-larutan *natrium iodida P* 40% b/v (85:10:5).

Larutan baku 1 Buat larutan *Vekuronium Bromida BPFI* dan *Pankuronium Bromida BPFI* dalam *metilen klorida P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per mL dan 10 mg per mL.

Larutan baku 2 Buat larutan *Pankuronium Bromida BPFI* dalam *metilen klorida P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dalam *metilen klorida P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Enceran larutan uji Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *metilen klorida P* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 20-mL dan encerkan dengan *metilen klorida P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P*. Masukkan segera lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak* dan tidak dijenuhkan. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot dengan larutan *natrium nitrit P* 2% b/v dan biarkan sampai kering lebih kurang 5 menit. Semprot lempeng dengan *Dragendorff LP* dan tutup lempeng dengan kaca transparan. Bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak vekuronium bromida yang diperoleh dari *Larutan baku 1:* setara dengan 1,0% vekuronium bromida. Bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji*, kecuali bercak utama dan bercak vekuronium bromida tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh dari *Enceran larutan uji:* setara dengan 0,1% untuk masing-masing cemaran. Uji ini absah jika kromatogram *Larutan baku* menunjukkan dua bercak yang terpisah jelas. Harga R_f pankuronium bromida dan vekuronium bromida berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 0,64.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara titrasi bebas air. Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan kedalam gelas piala, tambahkan 50 mL *asetat anhidrat P*, larutkan sambil diaduk, kemudian titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 36,63 mg $C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembapan. Simpan pada suhu antara 15° dan 25°.

INJEKSI PANKURONIUM BROMIDA
Pancuronium Bromide Injection

Injeksi pankuronium bromida adalah larutan steril yang mengandung pankuronium bromida, $C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$, dalam *Air untuk Injeksi* tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung bahan pengatur tonisitas yang sesuai.

Baku pembanding *Pankuronium Bromida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin, bersifat higroskopis. *Senyawa Sejenis A Pankuronium Bromida BPFI; Senyawa Sejenis B Pankuronium Bromida BPFI; Senyawa Sejenis C Pankuronium Bromida BPFI; Vekuronium Bromida BPFI*.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> 3,8 sampai 4,2.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 50 unit Endotoksin FI per mg pankuronium bromida.

Bahan partikulat dalam injeksi <751> Memenuhi syarat untuk *Injeksi volume kecil*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, *Larutan baku persediaan* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P–metanol P–asam hidroklorida 0,024 N* (125:180:695). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Pankuronium Bromida BPFI, Senyawa sejenis A Pankuronium Bromida BPFI, Senyawa sejenis B Pankuronium Bromida BPFI, Senyawa sejenis C Pankuronium Bromida BPFI,* dan *Vekuronium Bromida BPFI,* masukkan masing-masing ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* sejumlah 2% dari volume labu. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, sonikasi selama 3 menit. Larutan mengandung pankuronium bromida lebih kurang 1,0 mg per mL dan masing-masing senyawa sejenis pankuronium bromida A, senyawa sejenis pankuronium bromida B, senyawa sejenis pankuronium bromida C, dan vekuronium bromida lebih kurang 0,02 mg per mL

Larutan uji Pipet sejumlah larutan injeksi, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif tidak lebih dari 10,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur;* resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B pankuronium dan senyawa sejenis A pankuronium tidak kurang dari 1,5 dan antara senyawa sejenis C pankuronium dan vekuronium tidak kurang dari 1,5. Waktu retensi relatif masing-masing senyawa sejenis tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B pankuronium	0,70	3,0
Senyawa sejenis A pankuronium	0,78	0,4
Senyawa sejenis F vekuronium	0,90	-
Pankuronium	1,0	-
Senyawa sejenis C pankuronium	1,47	2,0
Vekuronium	1,69	-
Masing-masing produk degradasi lain	-	0,2
Total	-	5,0

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak pankuronium dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Pankuronium bromida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar pankuronium bromida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Gunakan *asam hidroklorida 0,0024 N*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P-Pengencer* (125:220:655). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Pankuronium Bromida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan sejumlah *asetonitril P* 2% dari volume labu. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, sonikasi selama 3 menit. Kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah larutan injeksi, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor *conductivity with suppression*, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35° dan detektor 40°. Supresor: gunakan membran supresor kationik 4 mm atau setara. *Larutan supression* gunakan *tetrabutil amonium hidroksida 0,15 N*. Laju alir lebih kurang 0,75 mL per menit. Laju alir supressor lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 2 kali waktu retensi pankuronium, rekam kromatrogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase pankuronium bromida, $C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$, dalam injeksi dengan rumus:

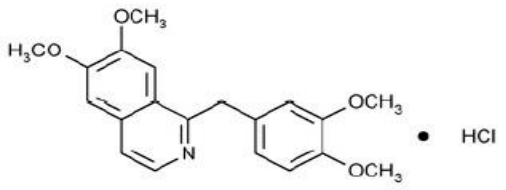
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Pankuronium Bromida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar pankuronium bromida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I,

bertutup rapat dan tidak tembus cahaya. Simpan dalam lemari pendingin pada suhu 2° sampai 8°, terlindung cahaya.

PAPAVERIN HIDROKLORIDA
Papaverine Hydrochloride



6,7-Dimetoksi-1-veratrilisokuinolina hidroklorida
[61-25-6]
$C_{20}H_{21}NO_4.HCl$ BM 375,85

Papaverin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur putih atau serbuk hablur putih; tidak berbau; terasa agak pahit; tidak memutar bidang polarisasi; larutannya bereaksi asam terhadap kertas *lakmus P*. Melebur pada suhu lebih kurang 220° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam kloroform: sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Papaverin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Kesempurnaan melarut Larutan (1 dalam 15) dalam *kloroform P*: jernih dan bebas dari padatan yang tidak larut.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Papaverin Hidroklorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 400.000) dalam *asam hidroklorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Papaverin Hidroklorida BPFI;* serapan jenis masing-masing, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 251 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,5 lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Kriptopin, tebain, atau cemaran zat organik lain Larutkan 50 mg zat dalam 2 mL *asam sulfat P* dalam tabung reaksi kecil; warna larutan yang terjadi tidak lebih intensif dari warna kuning coklat *Larutan padanan S* seperti tertera pada *Uji terhadap Zat Mudah Terarangkan* <411> dan tidak lebih intensif dari merah muda volume sama larutan 3 mL *kalium permanganat 0,1 N* yang diencerkan dengan air hingga 1000 mL.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, larutkan dalam 80 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 mL *raksa(II) asetat LP* dan 1 tetes *kristal violet LP*; titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LP* hingga titik akhir berwarna biru hijau. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 37,59 mg $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI PAPAVERIN HIDROKLORIDA
Papaverine Hydrochloride Injection

Injeksi Papaverin Hidroklorida adalah larutan steril papaverin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*, mengandung Papaverin Hidroklorida, $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Papaverin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Tambahkan 2 mL *etanol P* pada 1 mL injeksi, uapkan di atas tangas uap dengan aliran *nitrogen P* sampai kering. Keringkan residu pada suhu 105° selama 2 jam: menunjukkan reaksi *Identifikasi A* seperti yang tertera pada *Papaverin Hidroklorida.*

B. Menunjukkan reaksi *Identifikasi C* seperti tertera pada *Papaverin Hidroklorida***.**

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 2,9 unit *Endotoksin FI* per mg papaverin hidroklorida.

pH <1071> Tidak kurang dari 3,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Papaverin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 4,5 µg per mL.

Larutan uji Pipet 1 mL injeksi ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 3 mL larutan ke dalam corong pisah, tambahkan 10 mL air, basakan dengan *amonium hidroksida 6 N*. Ekstraksi beberapa kali, tiap kali dengan 5 mL *kloroform P* dan uapkan ekstrak hingga kering. Larutkan residu dalam *asam hidroklorida 0,1 N*, encerkan dengan pelarut yang sama hingga 100,0 mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 251 nm terhadap blangko *asam hidroklorida 0,1 N*. Hitung jumlah dalam mg papaverin hidroklorida, $C_{20}H_{21}NO_4$.HCl, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) 6{,}67C$$

A_U dan A_S berturut turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Papaverin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET PAPAVERIN HIDROKLORIDA
Papaverine Hydrochloride Tablets

Tablet Papaverin Hidroklorida mengandung papaverin hidroklorida, $C_{20}H_{21}NO_4$.HCl, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Papaverin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Masukkan serbuk tablet setara dengan lebih kurang 30 mg papaverin hidroklorida ke dalam corong pisah berisi 10 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, ekstraksi dengan 10 mL *kloroform P*. Saring ekstrak klorofrom melalui kertas saring, uapkan filtrat di atas tangas uap, keringkan residu pada suhu 105° selama 2 jam: menunjukkan *Identifikasi A* pada *Papaverin Hidroklorida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{21}NO_4$.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan alikot larutan uji yang telah diencerkan dengan asam hidroklorida 0,1 N, dan serapan larutan baku *Papaverin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama dan diencerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit, harus larut tidak kurang 80% (Q), papaverin hidroklorida, $C_{20}H_{21}NO_4$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Papaverin hidroklorida BPFI*, masukkan kedalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 50 mL air dan 3 mL *asam hidroklorida P*, campur dan biarkan selama 15 menit sambil sesekali digoyang dengan kuat. Encerkan dengan air sampai tanda, dan saring, buang 20 mL filtrat pertama. Jika perlu encerkan filtrat secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 2,4 µg per mL.

Larutan uji Masukkan 1 tablet yang telah digerus halus kedalam labu tentukur 250-mL, larutkan dalam 50 mL air dan 3 mL *asam hidroklorida P*, campur dan biarkan selama 15 menit sambil sesekali digoyang dengan kuat. Encerkan dengan air sampai tanda, dan saring, buang 20 mL filtrat pertama. Jika perlu encerkan filtrat secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 2,4 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_{20}H_{21}NO_4$.HCl, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{TC}{D}\right)$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *T* adalah kadar papaverin hidroklorida dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Papaverin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar dalam µg per mL *Larutan uji* sesuai jumlah yang tertera pada etiket dan tingkat pengencerannya.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 30 mg papaverin

hidroklorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan lebih kurang 100 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, kocok secara mekanik selama 15 menit. Saring ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Lanjutkan menurut cara yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Papaverin Hidroklorida*, mulai dengan "Pipet 3 mL larutan ini ke dalam corong pisah". Hitung jumlah dalam mg, $C_{20}H_{21}NO_4$.HCl dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) 6{,}67C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Papaverin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PARAFIN
Paraffin

Parafin adalah campuran hidrokarbon padat yang dimurnikan, yang diperoleh dari minyak tanah. Dapat mengandung antioksidan yang sesuai.

Pemerian Hablur tembus cahaya atau agak buram; tidak berwarna atau putih; tidak berbau; tidak berasa; agak berminyak.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam etanol; mudah larut dalam klorofrom, dalam eter, dalam minyak menguap, dalam hampir semua jenis minyak lemak hangat; sukar larut dalam etanol mutlak.

Baku pembanding *Parafin BPFI*; *NaftalenBPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah, gunakan lapis tipis parafin yang dilelehkan. *[Catatan Pastikan pelelehan sempurna untuk menghindari puncak ganda pada bilangan gelombang yang diamati lebih kurang pada 1460 cm^{-1} dan 730^{-1}].*

B. Memenuhi syarat seperti tertera pada *Jarak Beku* <1101>.

Jarak beku <1101>Antara 47° dan 65°.

KeasamanTimbang dan masukkan 15 g zat ke dalam corong pisah, tambahkan 30 mL air mendidih, kocok kuat selama 1 menit. Dinginkan dan saring lapisan air. Pada 10 mL filtrat tambahkan 0,1 mL *fenolftalein LP*: tidak terjadi warna merah muda. Tidak lebih dari dari 1,0 mL *natrium hidroksida 0,01 M* diperlukan untuk merubah warna indikator menjadi merah muda.

Kebasaan Pada 10 mL filtrat dari uji *Keasaman* tambahkan 0,1 mL *merah metil LP* : terjadi warna kuning. Tidak lebih dari 0,5 mL *asam hidroklorida 0,01 M* untuk mengubah warna indikator menjadi merah.

Zat mudah terarangkan <411> Gunakan tabung reaksi bersumbat kaca tahan panas, kering dan bersih dengan panjang 140 ± 2 mm, diameter antara 14,5 sampai 15,0 mm dan dikalibrasi setinggi 5 mL dan 10 mL. Kapasitas tabung bertutup antara 13,6 dan 15,6 mL. Masukkan 5 mL parafin pada suhu sedikit diatas suhu lebur, tambahkan 5 mL *asam sulfat P* 94,5 % sampai 94,9 %, dan panaskan di atas tangas air pada suhu 70º selama 10 menit. Setelah pemanasan 5 menit, dan tiap menit berikutnya, angkat tabung, tekan sumbat dengan jari, dan kocok kuat tiga kali secara vertikal dengan amplitudo lebih kurang 12 cm, letakkan kembali ke atas tangas air dalam waktu 3 detik sejak tabung diangkat. Pada akhir 10 menit sejak awal tabung diletakkan di atas tangas air, warna lapisan asam tidak lebih gelap dari warna campuran 3 mL *besi(III) klorida LK*, 1,5 mL *kobalt(II) klorida LK* dan 0,50 mL *tembaga(II) sulfat LK*, dilapis dengan 5 mL *minyak mineral P*. Warna emulsi asam sulfat yang terdispersi dalam parafin leleh, tidak lebih gelap dari warna campuran pembanding yang dikocok kuat.

Hidrokarbon aromatik polisiklik

Dimetilsulfoksida Gunakan *dimetilsulfoksida P* kualitas spektrofotometri.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Naftalen BPFI*, larutkan dalam *Dimetil sulfoksida* hingga kadar lebih kurang 7,0 µg. Tentukan serapan larutan dalam sel 1 cm pada panjang gelombang serapan maksimum 278 nm menggunakan *Dimetil sulfoksida* sebagai blangko.

Prosedur Timbang saksama 0,5 g zat, masukkan ke dalam corong pisah 125 mL tanpa pelicin pada sumbat kaca, campur dengan 25 mL *n-heptan P* Tambahkan 5,0 mL *Dimetilsulfoksida* dan kocok kuat selama 1 menit. Biarkan sampai terbentuk dua lapisan. Pindahkan lapisan bawah ke corong pisah 125 mL yang lain, tambahkan 2 mL *n-heptan P* kemudian kocok kuat. Biarkan sampai terbentuk dua lapisan. Pisahkan lapisan bawah dan ukur serapan dalam sel 1-cm pada panjang gelombang 265 nm sampai 350 nm. Gunakan campuran *Dimetilsulfoksida -n-heptan P* (1:5) yang sudah dikocok kuat selama 1 menit sebagai blangko. Serapan pada setiap panjang gelombang dalam rentang yang diukur tidak lebih dari sepertiga serapan *Larutan baku* pada 278 nm.

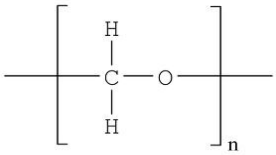
Kandungan sulfur Pada 4,0 g zat tambahkan 2 mL *etanol mutlak P*, kemudian tambahkan 2 tetes campuran larutan jenuh *timbal(II)oksida P* dalam

natrium hidroksida P(1:5). Panaskan campuran pada suhu 70º selama 10 menit sambil sering dikocok dan dinginkan. Tidak terjadi warna coklat gelap.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dan cegah pemaparan terhadap panas berlebih.

Penandaan Pada etiket tertera nama dan jumlah antioksidan.

PARAFORMALDEHID
Paraformaldehyde



$(CH_2O)_n$ [30525-89-4]

Paraformaldehid mengandung tidak kurang dari 95,0% HCHO.

Pemerian Serbuk putih dengan bau khas formaldehid.

Kelarutan dalam amonia Larutkan 5 g zat dalam 50 mL *amonia LP*: terjadi larutan yang jernih dan tidak berwarna.

Identifikasi Kocok 1 g zat dalam 20 mL air lebih kurang 1 menit, saring: filtrat bereaksi netral terhadap *lakmus P*.

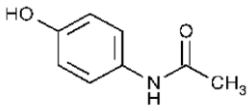
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL yang berisi 50,0 mL *natrium hidroksida1 N LV* dan kocok dengan cara diputar. Segera dan secara perlahan tambahkan 50 mL *hidrogrn peroksida LP,* yang sebelumnya telah dinetralkan terhadap *biru bromotimol LP* melalui corong kecil yang diletakkan di leher labu. Setelah reaksi berlangsung, bilas corong dan dinding labu dengan air, biarkan larutan selama 30 menit, tambahkan *biru bromotimol LP* dan titrasi kelebihan alkali dengan *asam sulfat 1 N LV*.

Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan 30,03 mg HCHO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PARASETAMOL
Asetaminofen
Paracetamol



4'-Hidroksiasetanilida [103-90-2]
$C_8H_9NO_2$ BM 151,16

Parasetamol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_9NO_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa sedikit pahit.

Kelarutan Larut dalam air mendidih dan dalam natrium hidroksida 1 N; mudah larut dalam etanol.

Baku pembanding *Parasetamol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *4-Aminofenol BPFI. Senyawa Sejenis B Parasetamol BPFI. Senyawa Sejenis C Parasetamol BPFI. Senyawa Sejenis D Parasetamol BPFI. Senyawa Sejenis J Parasetamol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Parasetamol BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

4-Aminofenol bebas Tidak lebih dari 0,005%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *4-Aminofenol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,25 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif 4-aminofenol dan parasetamol berturut-turut adalah 0,6 dan 1,0]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase 4-aminofenol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak 4-aminofenol dari *Larutan uji;* r_s adalah respons puncak dari *Larutan baku ;* C_S adalah kadar *4-Aminofenol BPFI* dalam µg per *Larutan baku;* dan C_U adalah kadar parasetamol dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (50:950:1).

Larutan B Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (500:500:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Parasetamol BPFI* dan *Senyawa Sejenis J Parasetamol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut 1,25 µg per mL dan 0,25 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Parasetamol BPFI*, *Senyawa Sejenis B Parasetamol BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Parasetamol BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 20, 80 dan 80 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,9 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	82	18
8	82	18
53	0	100
58	0	100
59	82	18
73	82	18

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antara puncak parasetamol dan senyawa sejenis B parasetamol tidak kurang dari 2,0, antara puncak senyawa sejenis B parasetamol dan senyawa sejenis C parasetamol tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak senyawa sejenis D parasetamol tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang senyawa sejenis D parasetamol tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis J parasetamol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis J parasetamol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis J Parasetamol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar parasetamol dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis B, C, dan D parasetamol dan cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak senyawa sejenis D parasetamol dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis D Parasetamol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar parasetamol dalam µg per mL *Larutan* uji berdasarkan bobot yang ditimbang dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor Responss Relatif	Batas (%)
Parasetamol	0,43	-	-
Senyawa sejenis B parasetamol	0,67	1,2	0,05
Senyawa sejenis C parasetamol	0,71	0,38	0,05
Senyawa sejenis D parasetamol	1,0	1,0	0,05
Senyawa sejenis J parasetamol	1,73	-	0,001
Cemaran lain	-	1,0	0,05
Total Cemaran	-	-	0,1

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan mengandung *kalium fosfat monobasa anhidrat P* 1,7 g per liter dan *natrium fosfat dibasa anhidrat P* 1,8 g per liter.

Larutan B Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Parasetamol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. *[Catatan Gunakan peralatan gelas aktinik rendah untuk Larutan uji]*.

Sistem kromatografi. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0,0	99	1
3,0	99	1
7,0	19	81
7,1	99	1
10,0	99	1

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase parasetamol $C_8H_9NO_2$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Parasetamol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar parasetamol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang, terlindung dari kelembapan dan panas.

INJEKSI PARASETAMOL
Injeksi Asetaminofen
Paracetamol Infusion

Injeksi Parasetamol adalah larutan dapar isotonik steril untuk injeksi intravena yang mengandung parasetamol dengan sejumah zat dan alkali atau asam yang sesuai. Mengandung parasetamol, $C_8H_9NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Parasetamol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *4-Aminofenol BPFI*. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,0 unit Endotoksin FI per mg parasetamol.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Pirogen <231> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan 0,115 g *tetrabutilamonium hidroksida P* 40% dalam *metanol P*.

Fase gerak Campuran *Larutan A-dinatrium hidrogen fosfat 0,05 M-natrium dihidrogen fosfat 0,05 M* (25:37,5:37,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Gunakan cairan injeksi.

Larutan baku A Pipet 1 mL *Larutan uji*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 100 mL.

Larutan baku B Timbang saksama sejumlah *4-Aminofenol BPFI* dan *Parasetamol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan baku C Timbang saksama sejumlah *4-Kloroasetanilid BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak utama tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji, larutan baku A* dan *Larutan baku C* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 12 kali waktu retensi puncak utama dan ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Batas
4-aminofenol	Tidak lebih dari 0,1 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,1%)
4-kloroasetanilid	tidak lebih dari 0,001 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (10 bpj)
Cemaran lain	Tidak lebih dari 0,25 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,25%)
Total cemaran selain senyawa sejenis A	Tidak lebih dari 2,5 kali respons puncak utama *Larutan 2* (0,5%)

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan *natrium butansulfonat 0,01 M* dalam campuran air-*metanol P-asam format P* (85:15:0,4) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Parasetamol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase parasetamol, $C_8H_9NO_2$, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Parasetamol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar parasetamol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah untuk sediaan steril seperti tertera pada *Injeksi*.

LARUTAN ORAL PARASETAMOL
Acetaminophen Oral Solution

Larutan oral parasetamol mengandung parasetamol, $C_8H_9NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Parasetamol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

B. Encerkan sejumlah larutan oral dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 1 mg parasetamol per mL. Larutan memenuhi uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>, gunakan fase gerak campuran *diklorometan P-metanol P* (4:1).

pH <1071> Antara 3,8 dan 6,1.

Etanol <1041> *Metode II* (bila ada) mengandung antara 90,0% dan 115,0% C_2H_5OH, dari jumlah yang tertera pada etiket; lakukan penetapan menggunakan prosedur *Kromatografi Gas Cair* dengan *aseton P* sebagai baku internal.

Keseragaman sediaan <911>Memenuhi syarat. Untuk larutan oral dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk larutan oral dalam wadah dosis ganda.

Tambahan persyaratan

4-Aminofenol Memenuhi syarat. Lakukan penetapan seperti tertera pada *4-Aminofenol dalam Sediaan Parasetamol* <310>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-metanol P* (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Parasetamol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji persediaan Ukur saksama sejumlah larutan oral setara dengan lebih kurang 500 mg parasetamol, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL. Saring larutan menggunakan penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, buang 10 mL filtrat pertama. Gunakan larutan jernih sebagai *Larutan uji.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 243 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah parasetamol, $C_8H_9NO_2$, dalam tiap mL larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Parasetamol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar parasetamol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada suhu ruang terkendali.

SUSPENSI ORAL PARASETAMOL
Acetaminophen Oral Suspension

Suspensi oral parasetamol adalah suspensi parasetamol dalam bahan pembawa berair yang cocok. Mengandung parasetamol, $C_8H_9NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Parasetamol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *4-Aminofenol BPFI.*

Identifikasi Masukkan sejumlah volume suspensi setara dengan lebih kurang 240 mg parasetamol ke dalam corong pisah, tambahkan 50 mL *etil asetat P* dan kocok. Saring ekstrak etil asetat melalui corong berisi wol kaca dan lebih kurang 10 g *natrium sulfat anhidrat P*. Kumpulkan filtrat dalam gelas piala dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Keringkan residu dalam hampa udara di atas *silika gel P*: Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Parasetamol BPFI.*

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,9.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral dalam wadah dosis ganda.

4-Aminofenol Memenuhi syarat. Lakukan penetapan seperti tertera pada *4-Aminofenol dalam Sediaan Parasetamol* <310>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Larutan Oral Parasetamol.*

Larutan uji persediaan Ukur saksama sejumlah volume suspensi yang telah dikocok setara dengan lebih kurang 100 mg parasetamol, masukan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 100 mL *Fase gerak*, kocok selama 10 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, buang 10 mL filtrat pertama. Gunakan larutan jernih sebagai *Larutan uji.*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan

Larutan uji ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah parasetamol, $C_8H_9NO_2$, dalam tiap mL suspensi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Parasetamol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar parasetamol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu ruang terkendali.

TABLET PARASETAMOL
Tablet Asetaminofen
Paracetamol Tablets

Tablet Parasetamol mengandung Parasetamol $C_8H_9NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Parasetamol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

B. Triturat sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg parasetamol dengan 50 mL *metanol P*, saring: filtrat memenuhi uji *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>, gunakan fase gerak campuran *diklorometan P-metanol P* (4:1).

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 5,8.*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_9NO_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Parasetamol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 243 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_8H_9NO_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk tablet kunyah

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 5,8.*

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_9NO_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Parasetamol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 243 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_8H_9NO_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

4-Aminofenol Memenuhi syarat. Lakukan penetapan seperti tertera pada *4-Aminofenol dalam Sediaan Parasetamol* <310>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P* (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Parasetamol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg parasetamol, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan lebih kurang 100 mL *Fase gerak*, kocok selama 10 menit menggunakan pengocok mekanik, sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, buang 10 mL filtrat pertama. Gunakan larutan jernih sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 243 nm dan kolom 3,9 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, parasetamol, $C_8H_9NO_2$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Parasetamol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar parasetamol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika pada etiket tertera tablet kunyah, kunyah sebelum ditelan.

TABLET PARASETAMOL DAN KOFEIN
Tablet Asetaminofen dan Kofein
Paracetamol and Caffeine Tablets

Tablet Parasetamol dan Kofein mengandung parasetamol, $C_8H_9NO_2$, dan kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Parasetamol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Kofein BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; *4-Aminofenol BPFI*.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_8H_9NO_2$, da,n $C_8H_{10}N_4O_2$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Pengencer, Larutan baku persediaan, *Sistem kromatografi*, dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet 20 mL *Larutan baku persediaan,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 3 mL *Larutan baku internal*, dan 20 mL air. Kocok dan biarkan selama 30 detik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan kocok. Gunakan larutan sebelum 8 jam.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 3 mL *Larutan baku internal* dan 20 mL *Pengencer,* campur dan biarkan selama 30 detik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda hingga kadar parasetamol dan kofein masing-masing berturut-turut adalah 0,1 mg per mL dan 0,1 *J* mg per mL, dimana *J* adalah *Larutan baku persediaan.*

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar,* kecuali suntikkan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam uji *Disolusi.* Hitung jumlah dalam mg parasetamol, $C_8H_9NO_2$, dan kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$ yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak parasetamol atau kafein terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Parasetamol BPFI* atau *Kofein BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar parasetamol atau kafein dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut masing-masing tidak kurang dari 75% (Q), $C_8H_9NO_2$, dan, $C_8H_{10}N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

4-Aminofenol Memenuhi syarat. Lakukan penetapan seperti tertera pada *4-Aminofenol dalam Sediaan Parasetamol* <310>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P* - *asam asetat glasial P* (69:28:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *asam benzoat P*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Pengencer Campuran *metanol P* - *asam asetat glasial P* (95:5).

Larutan baku persediaan Timbang saksama masing-masing sejumlah *Parasetamol BPFI* dan *Kofein BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar parasetamol dan kofein berturut-turut adalah 0,25 mg per mL dan 0,25 *J* mg per mL. *J* adalah perbandingan kadar kofein dengan parasetamol dalam mg per tablet dari yang tertera pada etiket.

Larutan baku Pipet 20 mL *Larutan baku persediaan,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 3 mL *Larutan baku internal,* encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan campur. Larutan mengandung berturut-turut 0,1 mg *Parasetamol BPFI* dan 0,1 *J Kofein BPFI* tiap mL.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 250 mg parasetamol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 75 mL *Pengencer,* kocok selama 30 menit menggunakan pengocok mekanik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, kocok. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL,

tambahkan 3 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, kocok.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45 ± 1°. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 1,4; faktor ikutan tidak lebih dari 1,2; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

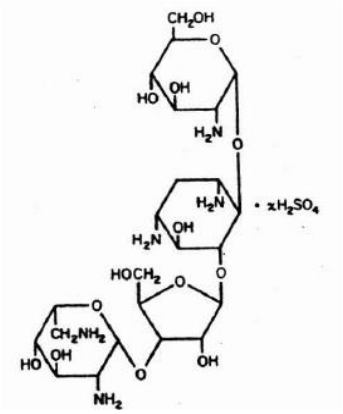
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif parasetamol, kofein, dan asam benzoat berturut-turut adalah 0,3; 0,5; dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, parasetamol, $C_8H_9NO_2$, dan kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak parasetamol atau kofein terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Parasetamol BPFI* atau *Kofein BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar parasetamol atau kafein dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

PAROMOMISIN SULFAT
Paromomycin Sulfate



Garam O-2,6-Diamino-2,6-dideoksi-β-L-idopiranosil-(1→3)-O-β-D-ribofuranosil-(1→5)-O-[2-amino-2-deoksi-α-D-glukopiranosil-(1→4)-2-deoksistreptamin sulfat [1263-89-4]

$C_{23}H_{45}N_5O_{14}.xH_2SO_4$
Basa [7542-37-2] BM 615,64

Paromomisin sulfat adalah garam sulfat zat antibiotika atau zat yang dihasilkan oleh *Streptomycesrimosus* var. *Paromomycinus* atau campuran dua atau lebih garam. Potensi paramomisin, $C_{23}H_{45}N_5O_{14}$, setara dengan tidak kurang dari 675 µg per mg dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih krem sampai kuning terang; tidak berbau atau praktis tidak berbau dan sangat higroskopik.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol, dalam klorofrom dan dalam eter.

Baku pembanding *Paromomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Lindungi dari cahaya. Simpan dalam tempat dingin.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran larutan *amonium asetat P* (4 dalam 100), *n-propil alkohol P* dan *amonium hidroksida P* (30:10:6) yang dibuat segar.

Penampak bercak Buat larutan *ninhidrin P* dalam *butanol P* (1 dalam 100).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Paromomisin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 10 mg per mL

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 25 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan di udara selama 10 menit hingga kering. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 1 jam, diamkan sampai dingin dan semprot dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 105° selama 5 menit: bercak paromomisin berwarna merah, harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +50° dan +55°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per mL.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (3 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan terhadap sisa pengarangan yang telah dibasahi dengan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Penetapan potensi Lakukan penetapan paromomisin sulfat seperti terta pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PATI BERAS
Rice Starch
Amylumoryzae

Pati beras adalah pati yang diperoleh dari biji *Oryza sativa* L. (Familia *Poaceae).*

Pemerian; Kelarutan; Identifikasi; Keasaman; Susut pengeringan; Bahan organik asing ; Batas mikroba; Wadah dan penyimpanan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Pati Singkong.*

Mikroskopik Butir bersegi banyak ukuran 2 µm sampai 5 µm, tunggal atau majemuk bentuk bulat telur ukuran 10 µm sampai 20 µm. Hilus di tengah, tidak terlihat jelas; tidak ada lamela konsentris. Amati di bawah cahaya terpolarisasi, tampak bentuk silang berwarna hitam, memotong pada hilus.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan mengunakan 1 g zat.

PATI GANDUM
Wheat Starch
Amylum tritici

Pati gandum adalah pati yang diperoleh dari biji *Triticum aestivum* L (*T vulgare* Vill.) (Familia *Poaceae*).

Pemerian; Kelarutan; Identifikasi; Keasaman; Susut pengeringan; Sisa pemijaran; Bahan organik asing; Batas mikroba; Wadah dan penyimpanan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Pati Singkong*.

Mikroskopik Butir, bentuk cakram besar atau seperti ginjal ukuran 10 µm sampai 45 µm; bentuk bulat telur, terbelah sepanjang poros utama; butir bersegi banyak atau bulatan kecil, ukuran 2 µm sampai 10 µm. Jarang ditemukan butiran dengan ukuran sedang. Hilus dan lamela sukar terlihat. Amati di bawah cahaya terpolarisasi, tampak bentuk silang berwarna hitam, memotong pada hilus.

PATI JAGUNG
Maize Starch
Amylum maydis

Pati jagung adalah pati yang diperoleh dari biji *Zeamays* L. (familia *Poacea*).

Pemerian; Kelarutan; Identifikasi; Keasaman; Susut pengeringan; Sisa pemijaran; Bahan organik asing; Batas mikroba; Wadah dan penyimpanan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Pati Singkong.*

Mikroskopik Butir bersegi banyak, bersudut, ukuran 2 µm sampai 23 µm atau butir bulat dengan diameter 25 µm sampai 32 µm. Hilus ditengah berupa rongga yang nyata atau celah berjumlah 2 sampai 5; tidak ada lamela. Amati dibawah cahaya terpolarisasi, tampak bentuk silang berwarna hitam, memotong pada hilus.

PATI KENTANG
Potato Starch
Amylum solani

Pati kentang adalah pati yang diperoleh dari umbi *Solanum tuberosum* L (Familia *Solanaceae*).

Pemerian; Kelarutan; Identifikasi; Keasaman; Sisa pemijaran; Bahan organik asing; Batas mikroba; Wadah dan penyimpanan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Pati Singkong.*

Mikroskopik Butir tunggal, tidak beraturan, atau bulat telur ukuran 30 µm sampai 100 µm; atau membulat ukuran 10 µm sampai 35 µm; butir majemuk jarang, jika ada terdiri dari majemuk 2 sampai 4; hilus berupa titik pada ujung yang sempit, dengan lamela konsentris jelas terlihat. Amati di bawah cahaya terpolarisasi, tampak bentuk silang berwarna hitam, memotong pada hilus.

Besi Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut : Kocok 1,5 g zat dengan 15 mL *asam hidroklorida 2 N*, saring; gunakan filtrat untuk penetapan selanjutnya seperti tertera pada *Uji Batas Besi* dalam *Magnesium Karbonat Berat* mulai dari ”masukkan ke dalam tabung Nessler”.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 20,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100º sampai 105º hingga bobot tetap, menggunakan 1 g zat.

PATI SINGKONG
Tapioca Starch
Amylum manihot

Pati singkong adalah pati yang diperoleh dari umbi akar *Manihot utilissima* Pohl (Familia *Euphorbiaceae).*

Pemerian Serbuk sangat halus, putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dingin dan dalam etanol.

Mikroskopik Butir tunggal, agak bulat atau bersegi banyak; butir kecil diameter 5 µm sampai 10 µm, butir besar bergaris tengah 20 µm sampai 35 µm; hilus di tengah berupa titik, garis lurus atau bercabang tiga; lamela tidak jelas, konsentris; butir majemuk sedikit, terdiri dari 2 atau 3 butir tunggal yang tidak sama bentuknya.

Identifikasi

A. Panaskan sampai mendidih selama 1 menit suspensi 1 g zat dalam 50 mL air, dinginkan: terbentuk larutan kanji yang encer.

B. Campur 1 mL larutan kanji yang diperoleh pada *Identifikasi A* dengan 0,05 mL *iodum 0,005 M*, terjadi warna biru tua yang hilang pada pemanasan dan timbul kembali pada pendinginan.

Keasaman Tambahkan 10 g zat pada 100 mL *etanol P* 70 % yang telah dinetralkan terhadap 0,5 mL larutan *fenolftalein P* 0,1% dalam *etanol P* 80%; kocok selama 1 jam, saring dan titrasi 50 mL filtrat dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 2,0 mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 15,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100º sampai 105º menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,6%; lakukan penetapan mengunakan 1 g zat.

Bahan organik asing Tidak lebih dari sesepora sel.

Batas mikroba <51> Uji terhadap *Escherichia coli* memberikan hasil negatif; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PEKTIN
Pectine

Pektin [9000-69-5]

Pektin adalah produk karbohidrat yang dimurnikan, diperoleh dari ekstrak asam encer dari bagian dalam kulit buah jeruk sitrus atau apel; terutama terdiri dari asam poligalakturonat termetoksilasi sebagian. Pektin mengandung tidak kurang dari 6,7% gugus metoksi (-OCH_3) dan tidak kurang dari 74,0% asam galakturonat ($C_6H_{10}O_7$), dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.
[Catatan Pektin yang ada di perdagangan untuk pembuatan produk makanan bersifat jeli dibakukan menjadi "derajat jeli 150", dengan penambahan dekstrosa atau gula lain dan kadang-kadang mengandung natrium sitrat atau garam dapar lain. Monografi pektin ini merujuk ke pektin murni tanpa penambahan zat tersebut.]

Pemerian Serbuk kasar atau halus, berwarna putih kekuningan; hampir tidak berbau; mempunyai rasa musilago.

Kelarutan Hampir larut sempurna dalam 20 bagian air, membentuk cairan kental, opalesen, larutan koloidal mudah dituang dan bersifat asam terhadap lakmus; praktis tidak larut dalam etanol atau pelarut organik lain. Pektin larut dalam air lebih cepat jika permukaan dibasahi dengan etanol, dengan gliserin, atau dengan sirup simpleks, atau jika permukaan dicampur dengan 3 bagian atau lebih sukrosa.

Identifikasi

A. Panaskan 1 g zat dengan 9 mL air di atas tangas uap hingga terbentuk larutan, ganti air yang hilang karena penguapan: terbentuk gel yang kaku pada pendinginan.

B. Pada larutan (1 dalam 100) tambahkan *etanol P* volume sama: terbentuk endapan bening, seperti gelatin (perbedaan dari kebanyakan gom).

C. Pada 5 mL larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 mL *natrium hidroksida 2 N*, biarkan pada suhu ruang selama 15 menit: terbentuk gel atau semigel (perbedaan dari tragakan).

D. Asamkan gel yang diperoleh dari pengujian terdahulu dengan *asam hidroklorida 3 N*, kocok: terbentuk endapan seperti gelatin, tidak berwarna dan ruah, yang menjadi putih dan bergumpal bila dididihkan (asam pektat).

Batas mikroba <51> Uji terhadap *Salmonella sp* memberikan hasil negatif.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 10,0%, lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Timbal <401> Tidak lebih dari 5 bpj. Masukkan 2,0 g zat ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL berisi 20 mL *asam nitrat P*, panaskan hati-hati sampai pektin larut. Lanjutkan pemanasan hingga volume berkurang menjadi lebih kurang 7 mL. Dinginkan cepat hingga suhu ruang, pindahkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda: 50,0 mL larutan ini mengandung tidak lebih dari 5 bpj timbal (jika ditetapkan secara *Uji Batas Timbal* <401>), gunakan 15 mL *Larutan amonium sitrat*, 3 mL *Larutan kalium sianida*, dan 500 µL *Larutan hidroksilamina hidroklorida.* Sesudah ekstraksi pertama dengan *Larutan ditizon pengekstraksi*, bilas campuran lapisan kloroform dengan 5 mL air, buang lapisan air, lanjutkan ekstraksi dengan 20 mL larutan *asam nitrat P* (1 dalam 100).

Gula dan asam organik Masukkan 1 g zat ke dalam labu 500 mL, basahkan dengan 3 sampai 5 mL *etanol P*, tuangkan 100 mL air dengan cepat, kocok dan diamkan hingga larut sempurna. Tambahkan 100 mL *etanol P* yang mengandung 0,3 mL *asam hidroklorida P*, saring dengan cepat. Pipet 25 mL filtrat ke dalam cawan yang telah ditara, uapkan di atas tangas uap dan keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 50º selama 2 jam. Dinginkan dan timbang: bobot residu tidak lebih dari 20 mg.

Penetapan kadar gugus metoksi Masukkan 5,0 g zat ke dalam gelas piala yang sesuai, aduk selama 10 menit dengan campuran 5 mL *asam hidroklorida P* dan 100 mL *etanol P* 60%. Pindahkan ke dalam penyaring kaca masir (krus atau penyaring tipe Büchner, kasar 30 mL sampai 60 mL), bilas enam kali, tiap kali dengan 15 mL campuran *asam hidroklorida P* dan *etanol P* 60%, kemudian dengan *etanol P* 60% hingga filtrat bebas klorida. Terakhir bilas dengan 20 mL *etanol P*, keringkan selama 1 jam pada suhu 105º, dinginkan dan timbang. Ambil tepat sepersepuluh total bobot bersih residu (setara dengan 500 mg zat uji asli yang tidak dibilas) masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, basahkan dengan 2 mL *etanol P*. Tambahkan 100 mL *air bebas karbon diosida P*, tutup, goyangkan sesekali hingga pektin larut sempurna. Tambahkan 5 tetes *fenolftalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV*, catat hasil sebagai titik awal. Tambahkan 20,0 mL *natrium hidroksida 0,5 N LV*, tutup, kocok kuat, biarkan selam 15 menit. Tambahkan 20,0 mL *asam hidroklorida 0,5 N LV*, kocok hingga warna merah muda hilang. Tambahkan *fenoltalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* hingga terjadi warna merah muda lemah yang tidak hilang bila dikocok kuat: catat hasil sebagai titer penyabunan.

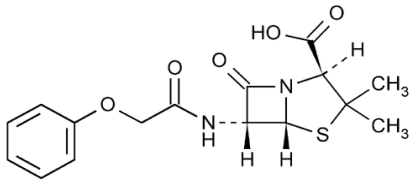
Tiap mL natrium hidroksida 0,5 N
pada titer penyabunan
setara dengan 15,52 mg -OCH_3

Penetapan kadar asam galakturonat Tiap mL *natrium hidroksida 0,5 N* yang digunakan pada seluruh titrasi (titer awal dan titer penyabunan) dalam *Penetapan kadar gugus metoksi* setara dengan 97,07 mg $C_6H_{10}O_7$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tertera berasal dari apel atau jeruk sitrun.

PENISILIN V
Fenoksimetil Penisilin
Phenoxymethyl Penicillin
Penicillin V



Asam (2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-okso-6 -(2-fenoksiasetamido)-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0] Heptan-2-karboksilat [87-08-1]
$C_{16}H_{18}N_2O_5S$ BM 350,39

Penisilin V mempunyai potensi tidak kurang dari 1525 dan tidak lebih dari 1780 unit Penisilin V FI per mg.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; tidak larut dalam minyak lemak; mudah larut dalam etanol dan dalam aseton.

Baku pembanding *Kalium Penisilin V BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam tempat dingin. *Penisilin V BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Kalium Penisilin G BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dan dingin.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang tidak dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Penisilin V BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 4,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi yang mengandung 30 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Asam fenoksiasetat Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Gunakan *Dapar fosfat pH 6,6* (lihat *Larutan dapar*).

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P-asam asetat glasial P* (65:35:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah asam fenoksiasetat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL *[Gunakan larutan ini untuk sehari]*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak asam fenoksiasetat. Hitung persentase asam fenoksiasetat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)5C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar asam fenoksiasetat dalam mg per mL *Larutan baku*.

p-hidroksipenisilin V Tidak lebih dari 5,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Menggunakan kromatogram *Larutan uji* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*, hitung persentase p-hidroksipenisilin V dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_P}{r_S}\right)100$$

r_P dan r_S berturut-turut adalah respons puncak p-hidroksipenisilin V dan jumlah respons puncak p-hidroksipenisilin V dan penisilin V.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *air-asetonitril P-asam asetat glasial P* (650:350:5,75), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Penisilin V BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Fase gerak* yang mengandung 2,5 mg *Kalium Penisilin G BPFI* dan 2,5 mg *Kalium Penisilin V BPFI* per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif penisilin G dan penisilin V masing-masing adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak penisilin V tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis, dan resolusi, *R*, antara puncak penisilin G dan penisilin V tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama penisilin V dan p-hidroksipenisilin V dengan waktu retensi relatif terhadap puncak utama penisilin V lebih kurang 0,4. Hitung jumlah unit *Penisilin V FI* dalam tiap mg penisilin V yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{CP}{W_U}\right)50$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak p-hidroksipenisilin V dan penisilin V yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Kalium Penisilin V BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Kalium Penisilin V BPFI* yang dinyatakan dalam unit *Penisilin V FI* per mg; W_U adalah bobot penisilin V dalam mg dalam *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket tertera digunakan hanya untuk pembuatan sediaan non-parenteral.

TABLET PENISILIN V
Tablet Fenoksimetil Penisilin
Phenoxymethyl Penicillin Tablets
Penicillin V Tablets

Tablet Penisilin V mengandung unit penisilin V FI tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kalium Penisilin V BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam tempat dingin. *Penisilin V BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Kalium Penisilin G BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dan dingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama penisilin V pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ yang terlarut dengan mengukur serapan maksimum alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan maksimum larutan baku *Kalium Penisilin V BPFI* dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Penisilin V*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 400.000 unit Penisilin V FI, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok selama lebih kurang 5 menit. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 μm atau lebih halus, gunakan filtrat sebagai larutan uji.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam *Penisilin V*. Hitung jumlah unit Penisilin V FI dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

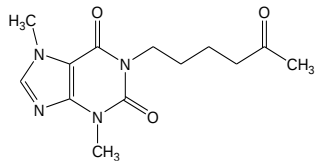
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100CP$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak p-hidroksipenisilin V dan penisilin V yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Kalium Penisilin V BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Kalium Penisilin V BPFI* yang dinyatakan dalam unit Penisilin V FI per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket dapat dicantumkan bobot penisilin V dalam mg sebagai pengganti unit, 1 mg penisilin V setara dengan 1600 unit penisilin V FI.

PENTOKSIFILIN
Pentoxifylline



1H-Purin-2,6-dion,3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(5-oksoheksil)-1-(5-oksoheksil)teobromin [6493-05-6]
$C_{13}H_{18}N_4O_3$ BM 278,31

Pentoksifilin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{13}H_{18}N_4O_3$.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform dan dalam metanol; larut dalam air; sukar larut dalam etanol; agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Pentoksifilin BPFI,* lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam sebelum digunakan.

Kesempurnaan melarut <901> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pentoksifilin BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat yang telah dikeringkan 0,01 mg per mL dalam air, menunjukkan serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 274 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 104° dan 107°.

Keasaman Larutkan 1 g zat dalam 50 mL *air bebas karbon dioksida P*, tambahkan 1 tetes *biru brom timol LP;* dibutuhkan tidak lebih dari 0,2 mL *natrium hidroksida 0,01 N* untuk menghasilkan perubahan warna.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,011% atau setara dengan 0,31 mL *asam hidroklorida 0,020 N*; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,02% atau setara dengan 0,2 mL asam sulfat 0,020 N; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam perklorat dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah kafein dan *Pentoksifilin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,7 µg per mL dan 0,35 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pentoksifilin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,7 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,35 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara kafein dan pentoksifilin tidak kurang dari 10,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lanjutkan kromatografi hingga lima kali waktu retensi pentoksifilin. Ukur respons semua puncak, kecuali pentoksifilin. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) 286C$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak pentoksifilin dalam *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Pentoksifilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam perklorat Buat larutan 1 g *asam perklorat P* dalam 1000 mL air.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam perklorat-asetonitril P-tetrahidrofuran P-metanol P* (80:15:2,5:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah kafein dan *Pentoksifilin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,024 mg per mL dan 0,048 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pentoksifilin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara kafein dan pentoksifilin tidak kurang dari 10,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg pentoksifilin, $C_{13}H_{18}N_4O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 500C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Pentoksifilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PERAK NITRAT
Silver nitrate

Perak nitrat [7761-88-8]
$AgNO_3$ BM 169,87

Perak nitrat yang telah diserbukkan dan dikeringkan dalam gelap di atas *silika gel P* selama 4 jam, mengandung tidak kurang dari 99,8% dan tidak lebih dari 100,5% $AgNO_3$.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau putih, bila dibiarkan terpapar cahaya dengan adanya zat organik menjadi berwarna abu-abu atau hitam keabu-abuan, pH larutan lebih kurang 5,5.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, terlebih dalam air mendidih; agak sukar larut dalam etanol; mudah larut dalam etanol mendidih; sukar larut dalam eter.

Identifikasi

A. Pada larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Perak* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Campur larutan (1 dalam 10) dalam tabung reaksi dengan 1 tetes *difenilamin LP*, tambahkan hati-hati melalui dinding tabung *asam sulfat P*, terjadi warna biru tua pada bidang batas kedua cairan.

Kejernihan dan warna larutan Harus jernih dan tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat dalam 20 mL air.

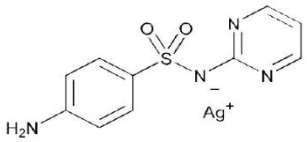
Tembaga Pada 5 mL larutan (1 dalam 10) tambahkan amonium hidroksida 6 N tetesdemi tetes sampai endapan yang mula-mula terbentuk larut: tidak terjadi warna biru.

Penetapan kadar Serbukkan lebih kurang 1 g zat, keringkan dalam gelap di atas *silika gel P* selama 4 jam. Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, larutkan dalam 50 mL air, tambahkan 2 mL *asam nitrat P* dan 2 mL *besi(III) amonium sulfat LP*, titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV.*

Tiap mL amonium tiosianat 0,1 N
setara dengan 16,99 mg $AgNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

PERAK SULFADIAZIN
Silver Sulfadiazine



Garam N[1]-2-Pirimidinilsulfanilamid monoargentum(1+) [22199-08-2]
$C_{10}H_9AgN_4O_2S$ BM 357,14

Perak sulfadiazin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{10}H_9AgN_4O_2S$, dihitung terhadap zat kering.

Baku pembanding *Perak Sulfadiazin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Sulfanilamid BPFI. Asam Sulfanilat BPFI.*

Pemerian Serbuk hablur putih, tidak berbau sampai sedikit berbau, stabil di udara tetapi perlahan menjadi kuning jika terpapar cahaya.

Kelarutan Larut dalam larutan amonium 30%, sukar larut dalam aseton, praktis tidak larut dalam etanol, kloroform dan dalam eter. Terurai dalam asam mineral.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Perak Sulfadiazin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Perak* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>. Timbang 1 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL yang berisi 15 mL *amonium hidroksida P* dan 15 mL air. Encerkan dengan air sampai tanda.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam.

Nitrat Tidak lebih dari 0,1%.

Larutan baku Buat larutan *kalium nitrat P* dalam air hingga kadar nitrat 200 µg per mL.

Larutan uji Timbang 2 g zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 30,0 mL air, kocok selama 20 menit, saring melalui penyaring bebas nitrat yang sesuai.

Blangko Air deionisasi.

Larutan asam kromotropat Timbang 50 mg asam kromotropat, larutkan dalam 100 mL *asam sulfat P* dingin.

Prosedur Pipet 3 mL *Larutan uji* dan *Blangko* ke dalam tabung reaksi terpisah. Pipet 1 mL *Larutan baku* dan 2 mL air ke dalam tabung reaksi ketiga. Dinginkan ketiga tabung dalam tangas es. Tambahkan secara perlahan 7,0 mL *Larutan asam kromotropat* pada tiap tabung reaksi sambil diaduk, dan diamkan dalam tangas es selama 3 menit sesudah penambahan *Larutan asam kromotropat*. Angkat tabung reaksi, diamkan selama 30 menit. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 408 nm, gunakan *Blangko*. Hitung persentase nitrat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar nitrat dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar perak sulfadiazin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Perak Sulfadiazin BPFI, Asam Sulfanilat BPFI, Sulfanilamid BPFI* dan sulfaguanidin, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 mg per mL, 0,001 mg per mL, 0,001 mg per mL dan 0,001 mg per mL.

Larutan baku Timbang sejumlah *Perak Sulfadiazin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,001 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

[Catatan Waktu retensi relatif untuk sulfaguanidin dan sulfanilamid berturut-turut adalah 0,65 dan 0,71.]

Prosedur Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak perak sulfadiazin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Perak Sulfadiazin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar perak sulfadiazin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif untuk masing-masing cemaran. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Asam sulfanilat	0,27	0,27	0,3
Sulfaguanidin	0,65	0,85	-
Sulfanilamid	0,71	1,0	-
2-Aminopirimidin	0,82	0,48	0,3
Sulfadiazin	1,00	-	-
Asetilsulfadiazin	1,14	1,0	0,2
Cemaran spesifik yang tidak diketahui	1,28	1,0	0,15
Masing-masing cemaran yang tidak diketahui	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,5

Abaikan respons puncak kurang dari 0,05%.

Perak Antara 29,3% dan 30,5%.

Timbang 500 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai yang berisi 150 mL air dan 50 mL *asam nitrat P*, dan aduk selama 15 menit. Titrasi menggunakan *kalium tiosianat 0,1 N LV* atau *amonium tiosianat 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektroda indikator berbasis perak dan elektroda pembanding *"double-junction"*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL kalium tiosianat 0,1 N LV atau *amonium tiosianat 0,1 N LV*
setara dengan 10,79 mg Ag

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang sejumlah *amonium asetat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,77 g per L, atur pH hingga 5,2±0,1 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Larutan B Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Campuran *asetonitril P-amonium hidroksida P*-air (5:6:90).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Perak Sulfadiazin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebiih kurang 0,05 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran

partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0, dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase perak sulfadiazin, $C_{10}H_9AgN_4O_2S$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Perak Sulfadiazin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar perak sulfadiazin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya.

KRIM PERAK SULFADIAZIN
Silver Sulfadiazine Cream

Krim Perak Sulfadiazin mengandung perak sulfadiazin, $C_{10}H_9AgN_4O_2S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Perak Sulfadiazin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Sulfadiazin BPFI.*

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (7:4:1).

Larutan baku Timbang saksama 35,0 mg *Sulfadiazin BPFI*, larutkan dalam 4 mL *amonium hidroksida P*, dan encerkan dengan 16 mL *metanol P*.

Larutan uji Timbang sejumlah krim setara dengan lebih kurang 50 mg perak sulfadiazin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat 50-mL, larutkan dengan 4 mL *amonium hidroksida P*, kocok hingga didapat pasta yang lembut. Tambahkan 16 mL *metanol P*, kocok selama 5 menit, dan saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat sampai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan, amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga, R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Batas mikroba <51> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 23 koloni per g. Angka kapang dan kamir tidak lebih dari 10 koloni per g. Uji terhadap *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Salmonella* sp., dan *Pseudomonas aeruginosa* memberikan hasil negatif.

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan beningan larutan 50 mg krim per mL air.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-asam fosfat P*-air (99:1:900), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat larutan *amonium hidroksida P* dalam air (1 dalam 10).

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah sulfamerazin, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Perak sulfadiazine BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku A Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan 20 mL *etanol P* dan 5 mL *Larutan baku internal*. Larutan mengandung kadar lebih kurang 0,29 mg per mL.

Larutan baku B Pipet 2 mL *Larutan baku A*, encerkan dengan 40 mL *Fase gerak*. Larutan mengandung kadar lebih kurang 14 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 10,0 mg perak sulfadiazine, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50-mL. Tambahkan 30 mL *metanol P*, tutup rapat tabung dengan sumbat yang dilapisi bahan inert, vortex lebih kurang 15 detik. Sentrifus selama 15 menit, pipet dan buang bagian metanol, hati-hati jangan terbawa residu. Pipet 5 mL *Larutan baku internal* ke dalam tabung, encerkan dengan 20 mL *etanol P*, buka sumbat dan campur. Panaskan di dalam tangas air pada suhu 60° selama 15 menit hingga krim meleleh dan terdispersi. Pipet 10 mL *Pengencer* ke dalam tabung saat campuran masih panas, dinginkan pada suhu ruang.

Larutan uji Pipet 2 mL *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan 40 mL *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 14 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom

berukuran 3,9 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara sulfadiazin dan sulfamerazin tidak lebih dari 2,0, dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

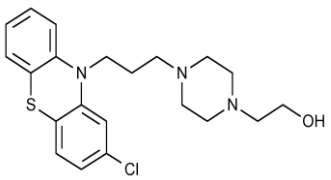
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase perak sulfadiazin, $C_{10}H_9AgN_4O_2S$, dalam krim dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak perak sulfadiazin dan sulfamerazin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku B; C_S* adalah kadar *Perak Sulfadiazin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; C_U* adalah kadar perak sulfadiazin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube, tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

PERFENAZIN
Perphenazine



4-[3-(2-Klorofenotiazin-10-il)propil]-1-piperazinetanol [58-39-9]
$C_{21}H_{26}ClN_3OS$ BM 403,97

Perfenazin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102% $C_{21}H_{26}ClN_3OS$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk, putih sampai putih krem; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dan dalam kloroform; larut dalam aseton.

Baku pembanding *Perfenazin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Perfenazin Sulfoksida BPFI. Senyawa Sejenis B Perfenazin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Perfenazin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Cemaran senyawa organik.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.*[Catatan Larutan dibuat segar dan lindungi dari cahaya]*

Larutan A Buat campuran *asetonitril P* dan larutan *natrium fosfat monobasa dihidrat P* 7 gram per liter (35 : 65).

Larutan B Gunakan *asetonitril P.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan mengandung *Perfenazin BPFI* 2 mg per mL; *Perfenazin Sulfoksida BPFI* 0,002 mg per mL dan *Senyawa Sejenis B Perfenazin BPFI* 0,002 mg per mL dalam *Larutan A*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Perfenazin BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Enceran larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji*, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 1,3 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
5	100	0
10	80	20
33	30	70
48	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak perfenazin dan senyawa sejenis B perfenazin

tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur [Catatan Enceran larutan uji digunakan untuk uji identifikasi B] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku, Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *rs* adalah respons puncak perfenazin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Perfenazin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*, C_U adalah kadar perfenazin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang, *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Perfenazin sulfoksida	0,3	1,6	0,2
Senyawa sejenis B Perfenazin	0,8	1,0	0,5
Perfenazin	1,0	-	-
Cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	1,0

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, larutkan dalam 25 mL *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Titik akhir ditentukan secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 20,20 mg $C_{21}H_{26}ClN_3OS$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET PERFENAZIN
Perphenazine Tablets

Tablet Perfenazin mengandung perfenazin, $C_{21}H_{26}ClN_3OS$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Perfenazin BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *[Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, dibawah cahaya redup atau menggunakan peralatan kaca aktinik rendah].*

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *aseton P–amonium hidroksida P* (200:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Perfenazin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan uji Kocok sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 5 mg perfenazin dengan lebih kurang 10 mL *kloroform P*, saring, uapkan filtrat di atas tangas uap hingga hampir kering dan larutkan residu dalam 5 mL *metanol P*.

Larutan asam iodoplatinat Larutkan 100 mg *asam kloroplatinat P* dalam 1 mL *asam hidroklorida 1 N*, tambahkan 25 mL larutan *kalium iodida P* (4 dalam 100), encerkan dengan air hingga 100 mL, tambahkan 0,5 mL *asam format P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* tebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara. Semprot dengan *Penampak bercak*: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL asam hidroklorida 0,1 N.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{26}ClN_3OS$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot *Larutan uji*, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan *Larutan baku Perfenazin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 257 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{21}H_{26}ClN_3OS$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan asam-etanol Masukkan 10 mL *asam hidroklorida P* ke dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi 500 mL *etanol P* dan 300 mL air. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan paladium klorida Masukkan 100 mg *paladium klorida P* dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam campuran 1 mL *asam hidroklorida P*

dan 50 mL air, panaskan di atas tangas uap. Dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Simpan dalam botol coklat dan gunakan dalam waktu 30 hari. Pada saat akan digunakan, masukkan 50 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan 4 mL *asam hidroklorida P* dan 4,1 g *natriumasetat anhidrat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Perfenazin BPFI*, larutkan dalam *Larutan asam-etanol* hingga kadar lebih kurang 150 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 4 mg perfenazin, masukan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 25 mL *Larutan asam-etanol*, kocok selama 30 menit menggunakan pengocok mekanik, dan sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji.*

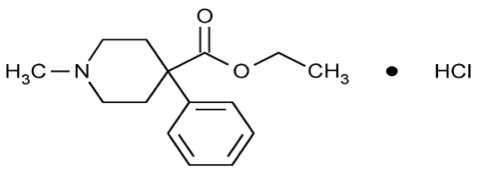
Prosedur Campur masing-masing 10,0 mL *Larutan uji* dan *Larutan baku* dengan 15,0 mL *Larutan paladium klorida*, saring jika perlu. Ukur serapan kedua larutan ini pada gelombang serapan maksimum lebih kurang 480 nm menggunakan spektrofotometer yang sesuai dengan pereaksi sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg perfenazin, $C_{21}H_{26}ClN_3OS$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) 0{,}025C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Perfenazin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

PETIDIN HIDROKLORIDA
Meperidine Hydrochloride
Pethidine Hydrochloride



Etil-1-metil-4-fenilisonipekotat hidroklorida [50-13-5]

$C_{15}H_{21}NO_2.HCl$ BM 283,79

Petidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{15}H_{21}NO_2.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur halus, putih; tidak berbau; pH larutan (1 dalam 20) lebih kurang 5.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Petidin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, gunakan di tempat kering.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Larutan 10 mg per mL menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> antara 186° dan 189°; lakukan penetapan setelah pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan antara 20 hingga 40 mmHg pada suhu 80° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida Tidak kurang dari 12,2% dan tidak lebih dari 12,7%. Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL. Tambahkan 15 mL air, 5 mL *asam asetat glasial P*, 50 mL *metanol P* dan 0,2 mL *eosin Y LP*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga warna merah muda.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg Cl

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatografi gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom berukuran 2 mm x 2 m berisi bahan pengisi 10% fase diam *G3* dengan partikel penyangga *S1A.* Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Laju alir lebih kurang 28 mL per menit. Pertahankan suhu kolom, injektor, dan detektor masing-masing pada 190°, 255° dan 280°.

Prosedur Suntikan sejumlah volume (lebih kurang 2 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase respons tiap puncak pada kromatogram: Tidak ada puncak lain selain puncak utama (kecuali puncak pelarut) yang luasnya lebih dari 1,0% luas total.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang saksama lebih kurang 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Tambahkan 10 mL *trietilamin P* dan campur, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring.

Fase gerak Campuran *asetonitril P- Larutan A* (550:450), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Petidin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,12 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak petidin tidak lebih dari 2; efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase petidin hidroklorida, $C_{15}H_{21}NO_2$. HCl, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Petidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar petidin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

INJEKSI PETIDIN HIDROKLORIDA
Meperidine Hydrochloride Injection

Pethidine Hydrochloride Injection

Injeksi Petidin Hidroklorida adalah larutan steril petidin hidroklorida dalam *Air Untuk Injeksi*. Mengandung petidin hidroklorida, $C_{15}H_{21}NO_2$.HCl, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Petidin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, gunakan di tempat kering. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,4 unit Endotoksin FI per mg petidin hidroklorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama lebih kurang 6,8 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Tambahkan 10 mL *trietilamina P* dan campur. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (550:450), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Petidin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,12 mg per mL.

Larutan uji persediaan Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 300 mg petidin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 1 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan campur. Larutan ini mengandung petidin hidroklorida lebih kurang 0,12 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak petidin tidak lebih dari 2; efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

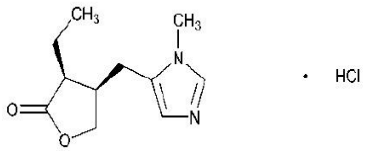
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase petidin hidroklorida, $C_{15}H_{21}NO_2$.HCl, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Petidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar petidin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

PILOKARPIN HIDROKLORIDA
Pilocarpine Hydrochloride



Pilokarpin monohidroklorida [54-71-7]
$C_{11}H_{16}N_2O_2$.HCI BM 244,72

Pilokarpin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{11}H_{16}N_2O_2$.HCI, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur tidak berwarna, agak transparan, tidak berbau; rasa agak pahit; higroskopis dan dipengaruhi oleh cahaya, bereaksi asam terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Pilokarpin Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopik.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pilokarpin Hidroklorida BPFI.*

B. Larutan 50 mg per mL menunjukan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +88,5° dan +91,5°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Zat mudah terarangkan <411> Larutan 50 mg per mL dalam *asam sulfatP*: warna larutan tidak lebih gelap dari *Larutan padanan B.*

Cemaran organik

Prosedur 1

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan sensitivitas Encerkan sejumlah *Larutan baku* dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak isopilokarpin dan pilokarpin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan "*signal to noise"* puncak pilokarpin tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku*dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 5 kali waktu retensi

pilokarpin dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak pilokarpin dari *Larutan baku; Cs* adalah kadar *Pilokarpin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; Cu* adalah kadar pilokarpin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Isopilokarpin	0,94	1,0
Pilokarpin	1,00	-
Asam pilokarpat	1,15	0,5
Asam isopilokarpat	1,19	0,1
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	1,0

Abaikan cemaran kurang dari 0,05%

Prosedur 2 Alkaloid lain

Larutkan sejumlah zat dengan air hingga kadar 10 mg per mL. Larutan dibagi dua. Tambahkan beberapa tetes *amonium hidroksida 6 N* pada bagian pertama, dan tambahkan beberapa tetes *kalium bikromat LP* pada bagian kedua: tidak terjadi kekeruhan pada kedua larutan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* 4,4 g per liter, atur pH hingga 6,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P–metanol P–Dapar* (2:35:63), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pilokarpin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Sonikasi jika perlu.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Pilokarpin Hidroklorida BPFI*, masukan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan air sejumlah 10% dari volume labu, sonikasi jika perlu. Tambahkan *natrium hidroksida 0,1 N* sejumlah 10% dari volume labu dan tambahkan segera *asam hidroklorida 0,1 N* sejumlah volume sama dan campur. Encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Kadar awal Pilokarpin Hidroklorida BPFI adalah 0,5 mg per mL. Isopilokarpin terbentuk dalam penyiapan Larutan kesesuaian sistem.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL, sonikasi jika perlu.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L11 dengan ukuran pertikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak isopilokarpin dan pilokarpin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase pilokarpin hidroklorida, $C_{11}H_{16}N_2O_2$.HCl, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; Cs* adalah kadar *Pilokarpin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; Cu* adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan dalam suhu ruang.

TETES MATA PILOKARPIN HIDROKLORIDA
Pilocarpine Hydrochloride Ophthalmic Solution

Tetes Mata Pilokarpin Hidroklorida adalah larutan pilokarpin hidroklorida dalam air, steril, dan dengan dapar. Mengandung pilokarpin hidroklorida, $C_{11}H_{16}N_2O_2$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung antimikroba, stabilisator yang sesuai, dan zat tambahan yang sesuai untuk menambah viskositas.

Baku pembanding *Pilokarpin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 300 mL larutan *amonium hidroksida P* dalam *isopropil alkohol P* (1 dalam 50) dan 700 mL *n-heksana P*. Saring melalui penyaring 0,5 µm dan awaudarakan sebelum digunakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pilokarpin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1,6 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 80 mg pilokarpin hidroklorida ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi pilokarpin hidroklorida lebih kurang 16 menit; simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 2,0%.

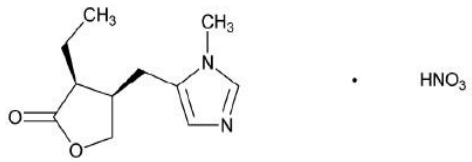
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase pilokarpin hidroklorida, $C_{11}H_{16}N_2O_2.HCl$, dalam larutan tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Pilokarpin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar pilokarpin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat

PILOKARPIN NITRAT
Pilocarpine Nitrate



Pilokarpin mononitrat [148-72-1]
$C_{11}H_{16}N_2O_2.HNO_3$ BM 271,27

Pilokarpin nitrat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{11}H_{16}N_2O_2.HNO_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur, putih, mengkilat; stabil di udara, dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter. Larutan dalam air bereaksi asam terhadap kertas lakmus.

Baku pembanding *Pilokarpin Nitrat BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pilokarpin Nitrat BPFI.*

B. Campur larutan (1 dalam 10) dengan *besi(III) sulfat LP* volume sama, tuangkan campuran ke atas 5 mL *asam sulfat P* dalam tabung reaksi; batas kedua larutan menjadi cokelat.

Jarak lebur <1021> Antara 171° dan 176°, disertai peruraian, jarak antara awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 3°.

Rotasi jenis <1081> Antara +79,5° dan +82,5°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 200 mg per 10 mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Klorida <361> Pada 5 mL larutan (1 dalam 50), asamkan dengan *asam nitrat P*, tambahkan beberapa tetes *perak nitrat LP*; tidak segera terjadi kekeruhan.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 100 mg zat dalam 5 mL *asam sulfat LP*: larutan tidak lebih berwarna dari *Larutan padanan A.*

Alkaloid lain Larutkan 200 mg zat dalam 20 mL air. Bagi larutan menjadi dua bagian. Pada bagian

pertama, tambahkan beberapa tetes *amonium hidroksida 6 N*. Pada bagian kedua tambahkan beberapa tetes *kalium bikromat LP*: pada kedua larutan tidak terjadi kekeruhan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 30 mL *asam asetat glasial P*, hangatkan untuk mempermudah kelarutan, dinginkan hingga suhu ruang, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 27,13 mg $C_{11}H_{16}N_2O_2$. HNO_3

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TETES MATA PILOKARPIN NITRAT
Pilocarpine Nitrate Ophthalmic Solution

Tetes Mata Pilokarpin Nitrat adalah larutan pilokarpin nitrat dalam air, steril, dan didapar. Mengandung Pilokarpin Nitrat, $C_{11}H_{16}N_2O_2.HNO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung bahan antimikroba, stabilisator yang sesuai, dan zat tambahan yang sesuai untuk menambah viskositas.

Baku pembanding *Pilokarpin Nitrat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Memenuhi uji *Identifikasi B* pada *Pilokarpin Nitrat*.

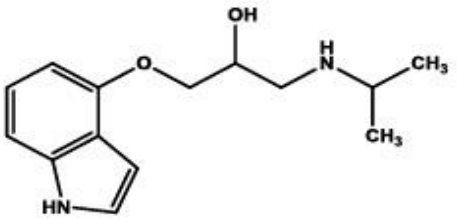
Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetes Mata Pilokarpin Hidroklorida* dengan mengganti Pilokarpin Hidroklorida dengan Pilokarpin Nitrat. Hitung persentase pilokarpin nitrat, $C_{11}H_{16}N_2O_2.HNO_3$, dalam larutan tetes mata dengan rumus seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetes Mata Pilokarpin Hidroklorida*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

PINDOLOL
Pindolol



1-(Indol-4-iloksi)-3-(isopropilamino)-2-propanol
[13523-86-9]
$C_{14}H_{20}N_2O_2$ BM 248,32

Pindolol mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{20}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk kristal putih atau hampir putih; tidak berbau atau hampir berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol mutlak dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam metanol.

Baku pembanding *Pindolol BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pindolol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 50.000) dalam asam hidroklorida-metanol 0,01 N menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Pindolol BPFI*

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 169° dan 173°, rentang antara awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 3°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%, dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi*

cair kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 65 bagian natrium asetat 0,05 M yang sebelumnya telah diatur hingga pH 5,0 menggunakan larutan asam asetat 0,05 M dengan 35 bagian *asetonitril P*, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Pengurangan jumlah asetonitril menghasilkan penurunan resolusi antara pindolol dan cemaran yang tereluasi pada puncak ikutan pindolol; penambahan jumlah asetonitril menghasilkan penurunan resolusi diantara cemaran dengan perpanjangan waktu retensi.

Larutan resolusi, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran yang terdapat dalam pindolol dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)10.000$$

r_U adalah respons puncak salah satu cemaran dan r_S adalah respon puncak pindolol *Larutan resolusi*; *C* adalah kadar *Pindolol BPFI* dalam mg per mL *Larutan resolusi; W* adalah bobot pindolol dalam mg dalam *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 65 bagian natrium asetat 0,05 M yang sebelumnya telah diatur hingga pH 5,0 menggunakan larutan *asam asetat glasial P* dengan 35 bagian *asetonitril P*. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Fase gerak* yang mengandung *Pindolol BPFI* lebih kurang 0,005 mg per mL dan indol lebih kurang 0,005 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Pindolol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 90 mL *Fase gerak* sonikasikan selama lebih kurang 5 menit. Dinginkan, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 90 mL *Fase gerak*, sonikasikan selama lebih kurang 5 menit. Dinginkan, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 219 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif indol dan pindolol masing-masing adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak indol dan pindolol tidak kurang dari 7; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak pindolol tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis, dan simpangan baku relatif respons puncak pindolol pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

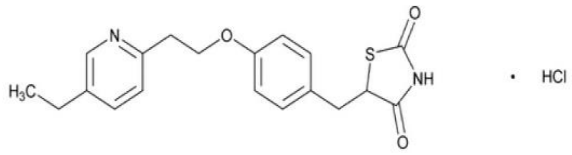
Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg pindolol, $C_{14}H_{20}N_2O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)1000C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak pindolol *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Pindolol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

PIOGLITAZON HIDROKLORIDA
Pioglitazone Hydrochloride



(±)-5-[p-[2-(5-Etil-2-piridil)etoksi]benzil]-2,4-tiazolidindion monohidroklorida [112529-15-4]
$C_{19}H_{20}N_2O_3S.HCl$ BM 392,90

Pioglitazon Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{19}H_{20}N_2O_3S.HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur putih atau serbuk hablur.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam dimetilformamida; sukar larut dalam etanol mutlak; sangat sukar larut dalam aseton dan asetonitril; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Pioglitazon Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan

dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pioglitazon Hidroklorida BPFI.*

B. Larutkan 25 mg pioglitazon hidroklorida dalam 0,5 mL *asam nitrat P,* dan encerkan dengan 2 mL *asam nitrat P.* Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj.

Larutan natrium sulfida Timbang saksama 5 g *natrium sulfida P*, larutkan dalam 10 mL air dan 30 mL *gliserin P*.

Larutan magnesium nitrat Timbang saksama sejumlah *magnesium nitrat P*, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 100 mg per mL.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan magnesium nitrat,* masukkan ke dalam krus platina atau porselen. Pijarkan *etanol P* hingga panas. Dinginkan, tambahkan 1 mL *asam sulfat P*, panaskan hati-hati dan pijarkan pada suhu 550 ± 50°. Dinginkan dan tambahkan 3 mL *asam hidrobromik P*. Setelah ini lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, pipet 1,0 mL *Larutan baku timbal* (seperti tertera pada *Logam berat* <371>, *Pereaksi khusus*) sebelum ditambahkan air hingga 50 mL.

Larutan uji Timbang saksama 1,0 g zat, campur dengan 10 mL *Larutan magnesium nitrat*. Pijarkan *etanol P* hingga panas, dan karbonisasi dengan pemanasan bertahap. Dinginkan, tambahkan 1 mL *asam sulfat P*, panaskan hati-hati dan pijarkan pada suhu 550 ± 50°. Jika ada sisa pijar, lembabkan dengan sejumlah *asam sulfat P*, dan pijarkan. Dinginkan, larutkan residu dengan 3 mL *asam hidrobromida P* dan uapkan diatas tangas air sampai kering. Basahkan residu dengan 3 tetes *asam hidroklorida P*, tambahkan 10 mL air dan larutkan dengan pemanasan. Tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP* dan *ammonia LP* hingga terbentuk warna merah pucat. Tambahkan 2 mL *asam asetat 1 N*, jika perlu saring, bilas dengan 10 mL air, pindahkan filtrat ke dalam tabung *Nessler*, bilas, dan tambahkan air hingga 50 mL.

Prosedur Tambahkan 1 tetes *Larutan natrium sulfida* ke dalam masing-masing tabung yang berisi *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Kocok kuat dan diamkan selama lebih kurang 5 menit. Bandingkan warna kedua larutan dengan melihat bagian bawah tabung atau menggunakan latar belakang putih. *Larutan uji* lebih jernih dibandingkan *Larutan baku*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan *Larutan kesesuaian sistem persediaan* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar pioglitazon hidroklorida dan benzofenon berturut-turut lebih kurang 25 µg per mL dan 6,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah *Pioglitazon hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Pipet sejumlah larutan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *metanol P* sebanyak 20% volume labu dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Pipet sejumlah *larutan uji*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 269 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit *[Catatan Atur laju alir hingga waktu retensi puncak pioglitazon lebih kurang 7 menit.]* Pertahankan suhu kolom pada 25 ± 2,5°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* puncak antara pioglitazon dan benzofenon tidak kurang dari 15; faktor ikutan untuk pioglitazon dan benzofenon tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari empat kali waktu retensi pioglitazon dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times D \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak pioglitazon dalam *Larutan baku; D* adalah faktor pengenceran yang digunakan untuk penyiapan *Larutan uji, 0,005.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Hidroksipioglitazon	0,7	0,15
Pioglitazon	1,0	-
Didehidropioglitazon	1,4	0,15
N-Alkilpioglitazon	3,0	0,15
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-amonium asetat 0,1 M-asam asetat glasial P* (25:25:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pioglitazon hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Pipet sejumlah larutan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Pioglitazon Hidroklorida BPFI* dan benzofenon, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 mg per mL dan 0,13 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar pioglitazon hidroklorida dan benzofenon berturut-turut lebih kurang 50 µg per mL dan 13 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Pipet sejumlah larutan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 269 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit *[Catatan Atur laju alir hingga waktu retensi puncak pioglitazon lebih kurang 7 menit.]* Pertahankan suhu kolom pada 25 ± 2,5°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, puncak antara pioglitazon dan benzofenon tidak kurang dari 15; faktor ikutan untuk pioglitazon dan benzofenon tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk pioglitazon dan benzofenon berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 2,6.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase pioglitazon hidroklorida, $C_{19}H_{20}N_2O_3S.HCl$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Pioglitazon Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar pioglitazon hidroklorida dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan simpan pada suhu ruang.

TABLET PIOGLITAZON
Pioglitazone Tablets

Tablet Pioglitazon mengandung pioglitazon hidroklorida, $C_{19}H_{20}N_2O_3S.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Pioglitazon Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A.Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Larutkan sejumlah serbuk tablet pioglitazon dalam *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL. *[Catatan Kocok kuat dan jika perlu saring.]* Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diukur pada panjang gelombang antara 267 dan 271 nm menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Pioglitazon Hidroklorida BPFI.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL campuran *asam hidroklorida P* dan *dapar kalium klorida* pH 2,0 [Campuran 50 mL *asam hidroklorida 0,2 N* dan 150 mL *kalium klorida LP* (150 mg per mL), encerkan dengan air hingga 1000 mL, dan atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *asam hidroklorida 5 N*.]

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 15 menit

Lakukan penetapan persentase pioglitazon, $C_{19}H_{20}N_2O_3S.HCl$ terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 23 mg *Pioglitazon Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 10 mL *metanol*

P, dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Encerkan larutan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang L/900, L adalah jumlah pioglitazon dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Lakukan penetapan persentase $C_{19}H_{20}N_2O_3S.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang pada 269 nm menggunakan sel 1-cm. Gunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase pioglitazon terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{L}\right) \times \left(\frac{356{,}44}{392{,}90}\right) \times V \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah pioglitazon dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *356,44* dan *392,90* berturut-turut adalah bobot molekul pioglitazon dan pioglitazon hidroklorida; *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi*, 900.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{19}H_{20}N_2O_3S.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Larutan baku Buat larutan *Pioglitazon Hidroklorida BPFI* 26 µg per mL, larutkan dalam campuran *metanol P-asam hidroklorida 0,1 N* (9:1).

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai hingga diperoleh kadar akhir tidak lebih dari 0,3 mg per mL. Tambahkan *asam hidroklorida 0,1 N* lebih kurang 10% dari volume labu dan kocok sampai tablet hancur. Tambahkan *metanol P* lebih kurang 70% dari volume akhir labu dan kocok kuat selama lebih kurang 10 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, kocok dan sentrifugasi. Encerkan sebagian beningan dengan campuran *metanol P-asam hidroklorida 0,1 N* (9:1) hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 24 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm. Hitung persentase, pioglitazon, $C_{19}H_{20}N_2O_3S.HCl$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{356{,}44}{392{,}90}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Pioglitazon Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar pioglitazon hidroklorida dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *356,44* dan *392,90* berturut-turut adalah bobot molekul pioglitazon dan pioglitazon hidroklorida.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 0,6%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan *Larutan kesesuaian sistem persediaan* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Pengencer Campuran *Fase gerak-metanol P* (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pioglitazon Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL. *[Catatan Jika perlu, larutkan Pioglitazon Hidroklorida BPFI dalam sejumlah kecil metanol P dan encerkan dengan Pengencer hingga kadar akhir.]*

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar pioglitazon hidroklorida dan benzofenon berturut-turut lebih kurang 25 µg per mL dan 6,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 18 mg pioglitazon, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL dan tambahkan 20 mL *metanol P*. Sonikasi selama lebih kurang 1 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok, sentrifugasi, dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 269 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit *[Catatan Atur laju alir hingga waktu retensi puncak pioglitazon lebih kurang 7 menit.]* Pertahankan suhu kolom pada 25 ± 2,5°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* puncak antara pioglitazon dan benzofenon tidak kurang dari 15; faktor ikutan untuk pioglitazon dan benzofenon tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk pioglitazon dan benzofenon berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 2,6.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 30 menit dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{356{,}44}{392{,}90}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak pioglitazon dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Pioglitazon Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar pioglitazon hidroklorida dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 356,44 dan 392,90 berturut-turut adalah bobot molekul pioglitazon dan pioglitazon hidroklorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem persediaan, Larutan kesesuaian sistem, dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Pioglitazon Hidroklorida.*

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 23 mg pioglitazon, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, dan tambahkan lebih kurang 50 mL *metanol P*. Sonikasi selama lebih kurang 2 menit, dan sentrifus. Encerkan sebagian beningan dengan *Fase gerak* hingga kadar larutan lebih kurang 45 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 269 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit *[Catatan Atur laju alir hingga waktu retensi puncak pioglitazon lebih kurang 7 menit.]* Pertahankan suhu kolom pada 25 ± 2,5°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, puncak antara pioglitazon dan benzofenon tidak kurang dari 15; faktor ikutan untuk pioglitazon dan benzofenon tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk pioglitazon dan benzofenon berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 2,6.]*

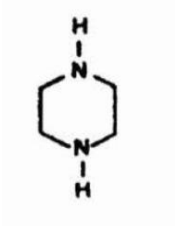
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase pioglitazon hidroklorida, $C_{19}H_{20}N_2O_3S.HCl$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{356{,}44}{392{,}90}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Pioglitazon Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar pioglitazon hidroklorida dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 356,44 dan 392,90 berturut-turut adalah bobot molekul pioglitazon dan pioglitazon hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, dan simpan pada suhu ruang terkendali.

PIPERAZIN
Piperazine



Piperazin [110-85-0]
$C_4H_{10}N_2$ BM 86,14

Piperazin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_4H_{10}N_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Gumpalan atau lempeng, putih atau hampir putih; bau seperti amonia.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Piperazin BPFI*.

Warna larutan Larutkan 10,0 g zat dalam air, encerkan dengan air hingga 50,0 mL; warna larutan tidak lebih tua dari warna larutan yang dibuat dengan menambahkan 2,0 mL larutan *besi (III) klorida LK* ke dalam air dan encerkan dengan air hingga 50,0 mL menggunakan tabung pembanding warna.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Piperazin BPFI*.

B. Bercak utama *Larutan uji 2* yang diperoleh pada *Cemaran organik* diamati setelah menyemprotkan dengan *larutan ninhidrin LP*, mempunyai harga R_f, warna dan ukuran yang sama seperti diperoleh dari *Larutan baku 1*.

Jarak lebur <1021> Antara 109° dan 113°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0 %.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *aseton P - amonium hidroksida 13,5 N* (80:20), yang dibuat segar.

Pelarut Buat campuran *amonium hidroksida 13,5 N - etanol mutlak P* (3:2).

Larutan baku 1 Buat larutan *Piperazin BPFI* dalam *Pelarut* dengan kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku 2 Buat larutan *etilendiamina P* dalam *Pelarut* dengan kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan baku 3 Buat larutan *trietilendiamina P* dalam *Pelarut* dengan kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan resolusi Buat larutan *trietilendiamina P* dan *Piperazin BPFI* dalam *Pelarut* dengan kadar berturut-turut lebih kurang 0,25 mg per mL dan 10 mg per mL.

Larutan uji 1 Buat larutan zat dalam *Pelarut* dengan kadar lebih kurang 100 mg per mL.

Larutan uji 2 Buat campuran 1 mL *Larutan uji 1* dan 9 mL *Pelarut*.

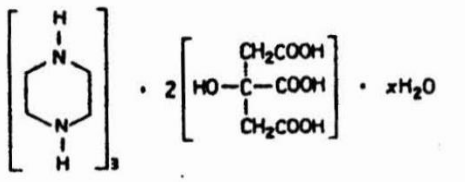
Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3*, *Larutan resolusi*, *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan keringkan pada suhu 105°. Semprot lempeng dengan larutan *ninhidrin P* 0,3% dalam campuran *n-butanol P - asam asetat glasial P* (100:3). Semprot ulang dengan larutan *ninhidrin P* 0,15% dalam *etanol mutlak P*, keringkan lempeng pada suhu 105° selama 10 menit, dan amati lempeng: bercak sekunder dari *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 2* (0,25%). Semprot lempeng dengan *iodum 0,1 N LP*, biarkan selama 10 menit, amati lempeng: bercak yang sesuai dengan *trietilendiamina P* dari *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 3* (0,25%). Penetapan tidak absah, kecuali jika kromatogram yang diperoleh dari *Larutan resolusi* menunjukkan bercak *trietilendiamina P* yang terpisah dengan jelas dari bercak utama. Abaikan bercak lain.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, larutkan dalam 75 mL *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode kaca-perak. Mendekati titik akhir hangatkan larutan pada suhu 60° hingga 70° kemudian lanjutkan titrasi. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 4,307 mg $C_4H_{10}N_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

PIPERAZIN SITRAT
Piperazine Citrate



Piperazin, 2-hidroksi-1,2,3-propanatrikarboksilat (3:2), hidrat [41372-10-5]
$(C_4H_{10}N_2)_3.2C_6H_8O_7.xH_2O$
$(C_4H_{10}N_2)_3.2C_6H_8O_7$ [144-29-6] BM 642,66

Piperazin sitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $(C_4H_{10}N_2)_3.2C_6H_8O_7$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih; hampir tidak berbau

Kelarutan Larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol dan dalam eter. Larutan (1 dalam 10) menunjukkan pH lebih kurang 5.

Baku pembanding *Piperazin sitrat BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Piperazin Sitrat BPFI*.

B. Bercak utama *Larutan uji 2* yang diperoleh pada *Cemaran organik* diamati setelah menyemprotkan dengan *larutan ninhidrin LP*, mempunyai harga R_f, warna dan intensitas yang sama seperti diperoleh dari *Larutan baku 1*.

C. Menunjukkan reaksi *sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 12,0%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *aseton P - amonium hidroksida P13,5 N* (80:20), yang dibuat segar.

Penampak bercak 1 Buat larutan *ninhidrin P* 0,3% dalam *campuran n-butanol P – asam asetat glasial P* (100:3).

Penampak bercak 2 Buat larutan *ninhidrin P* 0,15% dalam *etanol mutlak P*.

Penampak bercak 3 Gunakan *iodum 0,1 N LP*.

Pelarut Buat campuran *amonium hidroksida 13,5 N - etanol mutlak P* (3:2).

Larutan baku 1 Buat larutan *Piperazin Sitrat BPFI* dalam *Pelarut* dengan kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku 2 Buat larutan *etilendiamina P* dalam *Pelarut* dengan kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan baku 3 Buat larutan *trietilendiamina P* dalam *Pelarut* dengan kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji 1 Buat larutan dalam *Pelarut* yang mengandung zat dengan kadar lebih kurang 100 mg per mL.

Larutan uji 2 Buat campuran 1 mL *Larutan uji 1* dan 9 mL *Pelarut*.

Larutan resolusi Buat larutan *trietilendiamina P* dan zat dalam *Pelarut* dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,25 mg per mL dan 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3*, *Larutan resolusi*, *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan keringkan pada suhu 105°. Semprot lempeng dengan *penampak bercak 1*. Semprot ulang dengan *penampak bercak 2*, keringkan lempeng pada suhu 105° selama 10 menit, dan amati lempeng: bercak lain dari *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 2* (0,25%). Semprot lempeng dengan *penampak bercak 3*, biarkan selama 10 menit, amati lempeng: bercak yang bersesuaian dengan *trietilendiamina P* dari *Larutan uji 1* tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 3* (0,25%). Penetapan absah, jika kromatogram yang diperoleh dari *Larutan resolusi* menunjukkan bercak *trietilendiamina P* yang terpisah dengan jelas dari bercak utama. Abaikan bercak lain.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 100 mL *asam asetat glasial P*, jika perlu hangatkan untuk mempercepat kelarutan. Tambahkan *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 10,71 mg $(C_4H_{10}N_2)_3.2C_6H_8O_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

LARUTAN ORAL PIPERAZIN SITRAT
Piperazine Citrate Oral Solution

Larutan oral Piperazin Sitrat dibuat dari piperazin sitrat atau piperazin dengan penambahan sejumlah asam sitrat yang setara. Mengandung piperazin sitrat setara dengan piperazin heksahidrat, $C_4H_{10}N_2.6H_2O$, tidak kurang dari 93,0 % dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Pada 2 mL larutan tambahkan 5 mL *asam hidroklorida 3 N* dan tambahkan 1 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 2) sambil diaduk. Dinginkan dalam tangas es selama 15 menit, jika perlu aduk untuk mempercepat penghabluran. Saring melalui penyaring kaca masir, bilas endapan dengan 10 mL air dingin, keringkan pada suhu 105°: N,N-dinitrosopiperazin yang diperoleh melebur pada suhu antara 156° dan 160°.

B. Menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Penetapan kadar Tetapkan bobot jenis larutan. Timbang saksama sejumlah larutan setara dengan lebih kurang 200 mg piperazin sitrat, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL. Tambahkan 10 mL air dan 75 mL *trinitrofenol LP*, aduk baik, biarkan dalam lemari es selama tidak kurang dari 2 jam. Kumpulkan endapan di dalam krus penyaring yang sudah di tara, bilas lima kali, tiap kali dengan 10 mL *etanol mutlak P*, dan keringkan pada suhu 105° hingga bobot tetap. *[Perhatian Pikrat dapat meledak]*. Bobot dipikrat yang diperoleh dikalikan 0,3568 adalah kesetaraan $C_4H_{10}N_2.6H_2O$ dalam sirup yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET PIPERAZIN SITRAT
Piperazine Citrate Tablets

Tablet Piperazin Sitrat mengandung piperazin sitrat, setara dengan tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah piperazin sitrat heksahidrat $C_4H_{10}N_2.6H_2O$ yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg piperazin sitrat, campur dengan 5 mL *asam hidroklorida 3 N*, saring. Pada filtrat, tambahkan 1 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 2) sambil diaduk. Dinginkan dalam tangas es selama 15 menit, jika perlu aduk untuk mempercepat penghabluran, saring melalui penyaring kaca masir, bilas endapan dengan 10 mL air dingin, keringkan pada suhu 105°: N,N'-dinitrosopiperazin yang diperoleh melebur pada suhu antara 156° dan 160°.

B. Pada sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg piperazin sitrat, tambahkan 10 mL air, kocok, dan saring; filtrat menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>
Prosedur Gabungan Sampel
Media disolusi: 900 mL air
Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{10}N_2.6H_2O$ yang terlarut seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

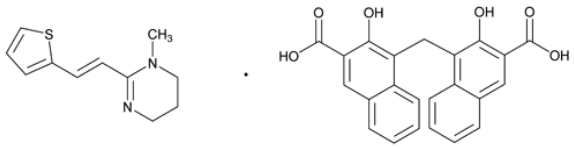
Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_4H_{10}N_2.6H_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg piperazin sitrat, kocok dengan 10 mL campuran *asam hidroklorida 3 N* dan air (1:3) selama 1 jam, saring, dan bilas residu 2 kali, tiap kali dengan 10 mL air. Pada kumpulan ekstrak dan air pembilas tambahkan 75 mL *trinitrofenol LP*, dan lanjutkan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sirup Piperazin Sitrat*, mulai dari "aduk baik".

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PIRANTEL PAMOAT
Pyrantel Pamoate



(E)-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-[2-(2-tienil)vinil] pirimidina 4,4'-metilenbis[3-hidroksi-2-naftoat] (1:1)
[22204-24-6]
$C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_{23}H_{16}O_6$ BM 594,68

Pirantel pamoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{34}H_{30}N_2O_6S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Padatan berwarna kuning hingga cokelat.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam metanol; larut dalam dimetilsulfoksida; sukar larut dalam dimetilformamida.

Baku pembanding *Pirantel Pamoat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Asam Pamoat BPFI*. *Senyawa Sejenis A Pirantel BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pirantel Pamoat BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 16 µg per mL dalam *metanol P*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Pirantel Pamoat BPFI.*

C. Waktu retensi puncak utama pirantel basa dan asam pamoat pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 1,33 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Besi <331> Tidak lebih dari 0,0075%; lakukan penetapan menggunakan sisa dari uji *Sisa pemijaran*, tambahkan campuran *asam hidroklorida P-asam nitrat P* (3:2) dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan sisa dalam 2 mL *asam hidroklorida P* dengan pemanasan hati-hati. Tambahkan 18 mL *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air hingga 50 mL. Encerkan 5,0 mL larutan dengan air hingga 47 mL.

Asam pamoat Antara 63,4% dan 67,3% dihitung terhadap zat kering.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Pamoat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 52 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase asam pamoat, $C_{23}H_{16}O_3$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam pamoat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Pamoat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar pirantel pamoat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asam asetat glasial P-dietilamin P-* air (5:2:5).

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* dan *Pengencer* (92,8 : 7,2). *[Catatan Siapkan larutan segera sebelum digunakan dan lindungi dari cahaya pada setiap tahapan].* Saring dan awaudarakan. Lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang sejumlah *Pirantel pamoat BPFI,* larutkan dalam *Pengencer* sebanyak 7% dari volume akhir, encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Senyawa Sejenis A Pirantel BPFI* larutkan dalam *Larutan baku persediaan* sebanyak 5% volume akhir. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar senyawa sejenis A pirantel 0,2 mg per mL dan pirantel pamoat 40 µg per mL. Pipet sejumlah larutan ini dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar senyawa sejenis A pirantel lebih kurang 4 µg per mL dan pirantel pamoat 0,8 µg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* sebanyak 7% dari volume akhir, encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 288 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3.* Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak pirantel dan senyawa sejenis A pirantel tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan puncak pirantel tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif puncak pirantel pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 4 kali waktu retensi pirantel dan ukur respons puncak. *[Catatan Abaikan respons puncak pada Larutan uji kurang dari 0,1 respons puncak utama Larutan baku.]* Hitung persentase senyawa sejenis A pirantel dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A pirantel dalam L*arutan uji* dan *Larutan kesesuaian sistem*; *Cs* adalah kadar *Senyawa Sejenis A Pirantel BPFI* dalam µg per mL *Larutan kesesuaian sistem*; *Cu* adalah kadar pirantel pamoat dalam µg per mL *Larutan Uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase cemaran B atau cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak cemaran B atau cemaran lain dalam *Larutan uji*; *rs* adalah respons puncak pirantel dalam *Larutan baku; Cs* adalah kadar *Pirantel Pamoat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; Cu* adalah kadar pirantel pamoat dalam µg per mL *Larutan Uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Asam Pamoat	0,5	-	-
Pirantel (E-isomer)	1,0	-	-
Senyawa sejenis A Pirantel	1,3	-	0,5
Cemaran B	1,8	2,5	0,2
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran lain	-	-	0,3
Total cemaran			1,0

Penetapan kadar *[Catatan Gunakan peralatan gelas aktinik rendah dalam penyiapan larutan pirantel pamoat. Jika tidak, lindungi larutan dari cahaya terang berlebih yang tidak perlu. Lakukan penetapan tanpa penundaan].* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam asetat glasial P-dietilamina P*-air (92,8:3:1,2:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Penambahan jumlah asetonitril P pada Fase gerak dapat menaikkan waktu retensi. Penambahan jumlah asam asetat P, dietilamina P dan air pada Fase gerak dapat menurunkan waktu retensi. Jika Fase gerak perlu penyesuaian, pertahankan perbandingan antara asam asetat P-dietilamin P-*air *(1:0,4:1).]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pirantel Pamoat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 288 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3.* Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak pirantel dan asam pamoat tidak kurang

dari 10,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak pirantel tidak lebih dari 1,3; dan simpangan baku relatif puncak pirantel pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram yang diperoleh pada tenggang waktu tidak kurang dari 2,5 kali waktu retensi pirantel dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif asam pamoat dan pirantel berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0. Hitung persentase pirantel pamoat, $C_{34}H_{30}N_2O_6S$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak pirantel dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Pirantel Pamoat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar pirantel pamoat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SUSPENSI ORAL PIRANTEL PAMOAT
Pyrantel Pamoate Oral Suspension

Suspensi Oral Pirantel Pamoat adalah suspensi pirantel pamoat dalam cairan pembawa yang sesuai. Mengandung Pirantel, $C_{11}H_{14}N_2S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Pirantel Pamoat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi *[Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah atau lindungi larutan dari cahaya terang berlebih yang tidak perlu. Lakukan penetapan tanpa penundaan].*

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,50 mm, pada lempeng kromatografi 20 cm x 20 cm.

Fase gerak Buat campuran *metil isobutil keton P-asam format P*-air (2:1:1), kocok. Gunakan lapisan atas.

Pelarut Larutan *amonium hidroksida 0,05 N* dalam *metanol P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pirantel Pamoat BPFI* dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 8 mg per mL. Kocok secara mekanik dan sentrifus, gunakan beningan.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah suspensi, encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 8 mg per mL. Kocok secara mekanik dan sentrifus, gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 100 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 365 nm; harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku*.

B. Lakukan *Kromatografi kertas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar glisin-natrium klorida-asam hidroklorida Campur 3 bagian volume larutan yang mengandung *glisina P* 0,3 M dan *natrium klorida P* 0,3 M dengan 7 bagian volume *asam hidroklorida 0,3 M*.

Penjerap Kertas kromatografi Whatman nomor 1 atau yang sejenis ukuran 18 × 24 cm yang disiapkan dengan cara sebagai berikut: impregnasikan kertas dengan larutan segar campuran 7 bagian *aseton P* dan 3 bagian *Dapar glisin-natrium klorida-asam hidroklorida* . Tekan merata kertas yang sudah diimpregnasikan diantara pengering putih tidak berfluoresensi untuk menghilangkan kelebihan pelarut.

Pelarut Larutan *amonium hidroksida 0,05 N* dalam *metanol P [Masukkan 0,8 mL amonium hidroksida P ke dalam labu tentukur 250-mL berisi 100 mL metanol P, encerkan dengan metanol P sampai tanda]*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pirantel Pamoat BPFI* dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 16 mg per mL. Kocok secara mekanik dan sentrifus, gunakan beningan.

Larutan uji Ukur sejumlah suspensi, encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 16 mg per mL. Kocok secara mekanik dan sentrifus, gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada kertas kromatografi. Masukkan kertas ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Eluasi secara menurun selama 20 jam. Angkat kertas, keringkan di udara selama 10 menit, masukkan ke dalam lemari pengering dengan udara mengalir dan keringkan pada suhu 60° selama 30 menit. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm; harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku*.

C. Waktu retensi puncak utama pirantel dan asam pamoat pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk sediaan suspensi oral dalam kemasan dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk sediaan suspensi oral dalam kemasan dosis ganda.

Penetapan kadar *[Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah atau lindungi larutan dari cahaya terang berlebih yang tidak perlu. Lakukan penetapan kadar tanpa penundaan].* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Pirantel Pamoat*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah suspensi setara dengan lebih kurang 200 mg pirantel pamoat ke dalam labu tentukur 100-mL, dispersikan dan encerkan dengan air sampai tanda. Selama pendispersian gunakan pengaduk magnetik. Pipet 1 mL alikot ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur dan saring.

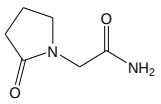
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 2,5 kali waktu retensi pirantel dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif asam pamoat dan pirantel berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg pirantel, $C_{11}H_{14}N_2S$, dalam tiap mL suspensi oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)2500(0{,}347)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak pirantel dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Pirantel Pamoat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL suspensi oral yang digunakan; *0,347* adalah perbandingan bobot molekul pirantel dan pirantel pamoat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

PIRASETAM
Piracetam



2-(2-Oksopirolidin-1-il)asetamida [7491-74-9]
$C_6H_{10}N_2O_2$ BM 142,2

Pirasetam mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_{10}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; menunjukkan polimorfisma.

Baku pembanding *Pirasetam BPFI;* simpan pada suhu 5º.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pirasetam BPFI.* Jika spektrum serapan inframerah zat padat menunjukkan serapan yang berbeda dengan *Pirasetam BPFI,* maka larutkan zat dan *Pirasetam BPFI* dalam *etanol P* kemudian uapkan di atas tangas air. Lakukan penetapan menggunakan residu.

Kejernihan larutan <881> Jernih dan tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air yang mengandung 200 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan menggunakan 1 g zat pada suhu 100° - 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 12 mL larutan 2,0 g zat dalam 20 mL air.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%; cemaran yang tidak diketahui tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-kalium fosfat dibasa P* 1 g per 1000 mL (10:90). Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat encer P.* Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (10:90).

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 5 mg zat ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 10 µL *2-pirolidon P,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 1 mL *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Pirasetam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji 1 Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji 2 Pipet 10 mL *Larutan uji 1* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1 "end-capped"* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara pirasetam dan cemaran A tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; waktu retensi relatif cemaran A, cemaran B, cemaran C, cemaran D dan pirasetam berturut turut adalah lebih kurang 1,15; 2,8; 6,3; 0,8 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan uji 1* ke dalam kromatograf, dan lakukan kromatografi selama delapan kali waktu retensi pirasetam. Rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak kecuali puncak pelarut. Respons puncak cemaran A, B, C, D yang diperoleh dari *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 2;* Respons puncak cemaran lain yang diperoleh dari *Larutan uji 1* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan baku 2*. Abaikan respons puncak cemaran yang lebih kecil dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku 2*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik*.

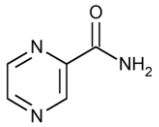
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku 3* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg pirasetam, $C_6H_{10}N_2O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) CF$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Pirasetam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 3*; *F* adalah faktor pengenceran *Larutan uji 2;*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

PIRAZINAMIDA
Pyrazinamide



Pirazinkarboksamida [98-96-4]
$C_5H_5N_3O$ BM 123,11

Pirazinamida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_5H_5N_3O$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih hingga praktis putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Pirazinamida BPFI;* lakukan pengeringan dalam desikator di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pirazinamida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (10 µg per mL) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Pirazinamida BPFI;* serapan jenis masing-masing, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 268 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0 %.

C. Didihkan 20 mg zat dengan 5 mL *natrium hidroksida 5 N;* tercium bau amoniak.

Jarak lebur <1021> Antara 188° dan 191°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 500 mL,

larutkan dalam 100 mL air dan tambahkan 75 mL *natrium hidroksida 5 N*. Hubungkan labu destilasi dengan alat pendingin yang baik. Atur pipa pengalir sulingan hingga tercelup di bawah permukaan 20 mL larutan *asam borat P* (1 dalam 25) dalam labu penampung yang sesuai. Didihkan perlahan-lahan selama 20 menit, hindari terdestilasinya pelarut, kemudian didihkan kuat-kuat sampai amonia terdestilasi sempurna. Jika perlu dinginkan destilat, tambahkan *ungu metil LP*, titrasi dengan *asam hidroklorida 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko, jika perlu lakukan koreksi.

Tiap mL asam hidroklorida 0,1 N
setara dengan 12,31 mg $C_5H_5N_3O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET PIRAZINAMIDA
Pyrazinamide Tablets

Tablet Pirazinamida mengandung Pirazinamida, $C_5H_5N_3O$ tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Pirazinamida BPFI;* lakukan pengeringan dalam desikator di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Pada sejumlah serbuk tablet setara dengan 1 g pirazinamida, tambahkan 75 mL *isopropanol P*, panaskan di atas tangas uap, saring selagi panas. Biarkan dingin, saring hablur yang terbentuk, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah hablur yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pirazinamida BPFI.* Bila terjadi perbedaan, larutkan keduanya dalam *aseton P* (hablur kering dan *Pirazinamida BPFI*), uapkan larutan sampai kering, dan ulangi penetapan menggunakan residu.

B. Hablur kering yang diperoleh pada *Identifikasi A*, memenuhi reaksi *Identifikasi B* seperti yang tertera pada *Pirazinamida.*

C. Pada 20 mg hablur kering yang diperoleh pada *Identifikasi A* tambahkan 5 mL *natrium hidroksida 5 N*, panaskan hati-hati di atas nyala api: tercium bau amoniak.

Disolusi <1231>
Media disolusi: 900 mL air
Alat tipe 2: 50 rpm
Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_5H_5N_3O$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, bandingkan dengan serapan larutan baku *Pirazinamida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 268 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_5H_5N_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *Dapar fosfat pH 8.* Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Buat campuran 10 mL *asetonitril P* dengan 1000 mL *Dapar fosfat pH 8*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pirazinamida BPFI*, larutkan dalam air, sonikasi hingga larut. Encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Pipet 20 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1 mL *asam hidroklorida P* ke dalam labu tentukur 5-mL, encerkan dengan *Larutan baku* sampai tanda. Panaskan larutan dalam tangas air mendidih selama 5 menit, kemudian dinginkan.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg pirazinamida, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan 300 mL air dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring larutan, buang beberapa mL filtrat pertama. Pipet 20 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 3,9 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom dari puncak pirazinamida tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak pirazinamida tidak lebih dari 1,3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif asam pirazinoat dan pirazinamida berturut-turut lebih kurang 0,45 dan 1,0; resolusi, *R*, antara pirazinamida dan asam pirazinoat adalah tidak kurang dari 6,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam

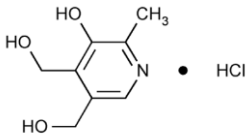
kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg pirazinamida, $C_5H_5N_3O$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)2{,}5C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Pirazinamida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PIRIDOKSIN HIDROKLORIDA
Pyridoxine Hydrochloride



Piridoksol hidroklorida [58-56-0]
$C_8H_{11}NO_3.HCl$ BM 205,64

Piridoksin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_{11}NO_3.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur putih atau hampir putih; stabil di udara; secara perlahan-lahan dipengaruhi oleh cahaya matahari.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter. Larutan mempunyai pH lebih kurang 3.

Baku pembanding *Piridoksin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Piridoksin Hidroklorida BPFI* .

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B,* dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara, di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Klorida Tidak kurang dari 16,9% dan tidak lebih dari 17,6% Cl dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dengan 50 mL *metanol P* dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca. Tambahkan 5 mL *asam asetat glasial P* dan 2 - 3 tetes *eosin Y LP* dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko menggunakan 50 mL *metanol P*. Hitung persentase klorida, Cl dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{(V_S - V_B)N \times F}{W}\right)100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi zat; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk titrasi blangko; *N* adalah normalitas titran dalam mEq per mL; *F* adalah faktor ekivalensi (35,45 mg per mEq) dan *W* adalah bobot zat dalam mg.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 10 mL *asam asetat glasial P*, 0,6 g *natrium 1-heksanasulfonat P* dan lebih kurang 700 mL air dalam labu tentukur 1000-mL. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P* atau *natrium hidroksida 1 N*. Tambahkan 235 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah asam p-hidroksi benzoat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Piridoksin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 1,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 1,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak piridoksin dan asam p-hidroksi benzoat

tidak kurang dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif piridoksin dan asam p-hidroksi benzoat berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung persentase piridoksin hidroklorida, $C_8H_{11}NO_3$.HCl, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak piridoksin terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Piridoksin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar piridoksin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI PIRIDOKSIN HIDROKLORIDA
Pyridoxine Hydrochloride Injection

Injeksi Piridoksin Hidroklorida adalah larutan steril piridoksin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung piridoksin hidroklorida, $C_8H_{11}NO_3$.HCl, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Piridoksin Hidroklorida BPFI:* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Uapkan sejumlah injeksi, setara lebih kurang 50 mg piridoksin hidroklorida, di atas tangas uap sampai kering. Tambahkan 5 mL *etanol mutlak P*, uapkan kembali di atas tangas uap sampai kering, dan keringkan residu pada 105° selama 3 jam; residu menunjukkan reaksi *Identifikasi A* dan *B* seperti tertera pada *Piridoksin hidroklorida*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,4 unit Endotoksin FI per mg piridoksin hidroklorida.

pH <1071> Antara 2,0 dan 3,8.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan cahaya* <1191>.

Dapar amonium klorida-amonium hidroksida Larutkan 16 g *amonium klorida P* dalam 70 mL air, tambahkan 16 mL *amonium hidroksida P*, encerkan dengan air hingga 100 mL, campur dan saring.

Larutan klorimida Larutkan 40 mg *2,6-diklorokuinon klorimida P* dalam 100 mL *isopropanol P*. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam waktu satu bulan. Tidak boleh digunakan bila larutan berwarna merah muda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Piridoksin hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam hidroklorida 0,1 N*, encerkan secara kuantitatif dengan pelarut yang sama hingga kadar 0,1 mg per mL. Simpan dalam botol coklat di tempat dingin.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan dibuat segar.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan 100 mg piridoksin hidroklorida, encerkan secara bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Prosedur

(a) Pipet 5 mL *Larutan uji* ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 25,0 mL *isopropanol P*. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam gelas ukur atau tabung reaksi bersumbat kaca 25-mL. Tambahkan berturut-turut, kocok setelah tiap penambahan, 1,0 mL *Dapar amonium klorida-amonium hidroksida*, 1,0 mL larutan *natrium asetat P* (1 dalam 5), dan 1,0 mL air. Dinginkan sampai lebih kurang 25°, tambahkan 1,0 mL *Larutan klorimida*, kocok kuat dalam waktu tepat 10 detik dan dalam waktu tepat 90 detik setelah penambahan *Larutan klorimida*, tentukan serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 650 nm, gunakan air sebagai blangko. *[Catatan Lakukan pembacaan segera untuk menghidari kesalahan karena pemucatan]*.

(b) Ulangi prosedur (a) tetapi 1,0 mL air diganti dengan 1,0 mL *asam borat P* (1 dalam 20).

(c) Ulangi prosedur (a) tetapi 5,0 mL *Larutan uji* diganti dengan 5,0 mL *Larutan baku*.

(d) Ulangi prosedur (c) tetapi 1,0 mL air diganti dengan 1,0 mL *asam borat P* (1 dalam 20). Hitung jumlah dalam mg piridoksin hidroklorida, $C_8H_{11}NO_3$.HCl, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U - A_U{}'}{A_S - A_S{}'}\right)\left(\frac{C}{V}\right) 10$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku;* $A_U{}'$ dan $A_S{}'$ berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* setelah ditambahkan asam borat; *C* adalah kadar *Piridoksin*

Hidroklorida BPFI dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung dari cahaya.

TABLET PIRIDOKSIN HIDROKLORIDA
Pyridoxine Hydrochloride Tablets

Tablet Piridoksin Hidroklorida mengandung piridoksin hidroklorida, $C_8H_{11}NO_3$.HCl tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Piridoksin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Pada sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg zat, tambahkan lebih kurang 5 mL air, kocok. Saring ke dalam tabung reaksi dan tambahkan 2 atau 3 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna jingga sampai merah tua.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.
Prosedur keseragaman kandungan

Larutan uji Pindahkan 1 tablet yang sebelumnya telah digerus, ke dalam labu tentukur 500-mL yang berisi lebih kurang 300 mL air, kocok selama lebih kurang 30 menit, dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring larutan, buang 25 mL filtrat pertama. Encerkan filtrat berikutnya secara kuantitatif dan bertahap dengan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) hingga diperoleh larutan yang mengandung piridoksin hidroklorida lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Piridoksin Hidroklorida BPFI* yang ditimbang saksama dalam larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100), encerkan secara bertahap dengan pelarut yang sama sehingga memperoleh *Larutan baku* yang mengandung lebih kurang 10 µg per mL. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 290 nm, dengan menggunakan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg piridoksin hidroklorida, $C_8H_{11}NO_3$.HCl, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{T}{D}\right)C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *T* adalah jumlah dalam mg piridoksin hidroklorida dalam tablet seperti tertera pada etiket; *D* adalah faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Piridoksin Hidoklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*
Media disolusi: 900 mL air.
Alat tipe 2: 50 rpm.
Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{11}NO_3$.HCl yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar* tablet vitamin yang larut dalam air, yaitu niasin atau niasinamida, piridoksin hidroklorida, riboflavin, tiamin dengan mengukur serapan alikot larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Piridoksin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_8H_{11}NO_3$.HCl dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar

Dapar amonium klorida-amonium hidroksida Larutkan 16 g *amonium klorida P* dalam 70 mL air, tambahkan 16 mL *amonium hidroksida P*, encerkan dengan air hingga 100 mL, campur dan saring

Larutan klorimida Larutkan 40 mg *2,6-diklorokuinon klorimida P* dalam 100 mL *isopropanol P*. Simpan larutan dalam lemari pendingin, gunakan dalam waktu sekitar satu bulan. Tidak boleh digunakan bila larutan berwarna merah muda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Piridoksin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam hidroklorida 0,1 N*, encerkan secara kuantitatif dengan pelarut yang sama hingga kadar 0,1 mg per mL. Simpan dalam botol cokelat di tempat dingin.

Larutan baku Encerkan 10,0 mL *Larutan baku persediaan* dengan air dalam labu tentukur 100-mL sampai tanda. Buat larutan setiap akan digunakan.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang seksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg piridoksin hidroklorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer dengan penambahan air. Tambahkan 5 mL larutan *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air hingga lebih kurang 250 mL dan panaskan di atas tangas uap sampai hancur sempurna. Dinginkan, pindahkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur dan sentrifus sejumlah campuran. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji*.

Prosedur

(a) Pipet 5 mL *Larutan uji* jernih ke dalam labu, tambahkan 25,0 mL *isopropanol P*. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam gelas ukur 25 mL atau tabung reaksi bertutup kaca. Tambahkan berturut-turut, kocok setiap penambahan 1,0 mL *Dapar amonium klorida-amonium hidroksida*, 1,0 mL larutan *natrium asetat P* (1 dalam 5) dan 1,0 mL air. Dinginkan sampai lebih kurang 25°, lalu tambahkan 1,0 mL *Larutan klorimida*, kocok kuat dalam waktu tepat 10 detik (tepat) dan dalam waktu tepat 60 detik setelah penambahan *Larutan klorimida*, tentukan serapan pada panjang

gelombang serapan maksimum lebih kurang 650 nm, gunakan air sebagai blangko. *[Catatan Lakukan pembacaan segera untuk menghindarkan kesalahan karena pemucatan]*. Serapan dinyatakan dengan A_U.

(b) Ulangi prosedur (a) tetapi 1,0 mL air diganti dengan 1,0 mL larutan *asam borat P* (1 dalam 20). Serapan dinyatakan dalam A_U'.

(c) Ulangi prosedur (a) tetapi 5,0 mL *Larutan uji* diganti dengan 5,0 mL larutan baku. Serapan dinyatakan dalam A_S.

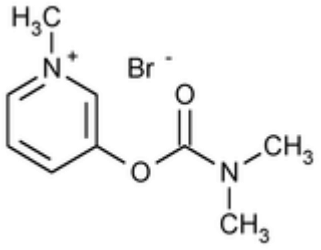
(d) Ulangi prosedur (c) tetapi 1,0 mL air diganti dengan 1,0 mL larutan *asam borat P* (1 dalam 20). Serapan dinyatakan dengan A_S'. Hitung jumlah dalam mg piridoksin hidroklorida, $C_8H_{11}NO_3$.HCl dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U - A_{U'}}{A_S - A_{S'}}\right) C$$

C adalah kadar *Piridoksin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

PIRIDOSTIGMIN BROMIDA
Pyridostigmine Bromide



3-Hidroksi-1-metilpiridinium bromida dimetil karbamat [101-26-8]
$C_9H_{13}BrN_2O_2$ BM 261,12

Piridostigmin Bromida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5% $C_9H_{13}BrN_2O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga praktis putih; bau khas enak; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dan dalam kloroform; agak sukar larut dalam heksana; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Piridostigmin Bromida BPFI;* lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara yang sesuai dengan *fosfor pentoksida P* pada suhu 100° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam desikator.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Piridostigmin Bromida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 35 µg per mLdalam *asam hidroklorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Piridostigmin Bromida BPFI;* serapan jenis masing-masing, dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 269 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Masukkan lebih kurang 100 mg zat ke dalam tabung reaksi, tambahkan 0,6 mL *natrium hidroksida 1 N*: terjadi warna jingga. Panaskan: warna berubah menjadi kuning dan uap larutan membirukan kertas *lakmus merah P*.

D. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Bromida* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum*<291>.

Jarak lebur <1021> Antara 154° dan 157°; lakukan penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara dengan *fosfor pentoksida P* pada suhu 100° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Penjerap Lempeng selulosa dengan indikator fluoresen.

Larutan uji Gunakan *metanol P*.

Larutan baku Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (1:1).

Penampak bercak gunakan teknik penampak bercak *nomor 1*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 850 mg zat, larutkan dalam 80 mL *asam asetat glasial P*. Tambahkan 25 mL *raksa(II) asetat LP* dan 2 tetes *merah kuinaldin LP*. Titrasi dengan *asam perklorat dalam dioksan 0,1 N LV* hingga tidak berwarna. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 26,11 mg $C_9H_{13}BrN_2O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET PIRIDOSTIGMIN BROMIDA
Pyridostigmine Bromide Tablets

Tablet Piridostigmin Bromida mengandung piridostigmin bromida, $C_9H_{13}BrN_2O_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Piridostigmin Bromida BPFI;* lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara menggunakan *fosfor pentoksida P* sebagai zat pengering pada suhu 100º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Setelah dibuka simpan dalam desikator*; Senyawa Sejenis A Piridostigmin BPFI* .

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Kocok sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 100 mg piridostigmin bromida dengan 20 mL air selama 5 menit, saring dan gunakan filtrat: menunjukkan reaksi *Bromida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 60 menit

Lakukan penetapan persentase piridostigmin bromida, $C_9H_{13}BrN_2O_2$, terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Piridostigmin bromida BPFI*, larutkan dalam sejumlah *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah piridostigmin bromida, $C_9H_{13}BrN_2O_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 270 nm. Hitung persentase piridostigmin bromida, $C_9H_{13}BrN_2O_2$, yang terlarut dengan rumus :

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Piridostigmin bromida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume *Media diskusi*, 900 mL; *L* adalah piridotstigmin bromida jumlah dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (*Q*) piridostigmin bromida, $C_9H_{13}BrN_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang 4,3 g *natrium dodesil sulfat P* larutkan dalam air hingga 1 L, atur pH hingga lebih kurang 2,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P* dan *Larutan A* (30:70), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Piridostigmin bromida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Piridostigmin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 5µg per mL.

Larutan sensitifitas Timbang saksama sejumlah *Piridostigmin bromida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,4 µg per mL.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Piridostigmin bromida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,005 mg per mL.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Piridostigmin bromida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg piridostigmin bromida, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan 100 mL *Fase gerak*. Kocok selama 30 menit, saring melalui penyaring serat kaca. Larutan ini mengandung kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,1 mL per menit. Lakukan eluasi 2 kali waktu retensi piridostigmin. *[Catatan Lihat Tabel untuk waktu retensi relatif.]* Lakukan kromotografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak piridostigmin dan senyawa sejenis A piridostigmin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitifitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise*" tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A piridostigmin

dan produk degradasi yang tidak diketahui, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak piridostigmin dari *Larutan baku 1*; C_S adalah kadar *Piridostigmin Bromida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 1*; C_U adalah kadar piridostigmin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase senyawa sejenis B piridostigmin dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis B piridostigmin dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak piridostigmin dari *Larutan baku 2*; C_S adalah kadar *Piridostigmin Bromida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 2*; C_U adalah kadar piridostigmin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B piridostigmin	0,75	6
Senyawa sejenis A piridostigmin	0,92	0,4
Piridostgimin	1,0	-
Produk degradasi tidak diketahui	-	0,2
Total produk degradasi tidak diketahui	-	0,4

Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,04%

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang 1 g *natrium 1-heptansulfonat P*, larutkan dalam 500 mL air, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 5,0 mL *trietilamin P* dan 100 mL *asetonitril P*. Encerkan dengan air sampai tanda dan kocok. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Timbang 11,2 g *asam fosfat P*, larutkan dalam 500 mL air, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida P* 50%. Encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Piridostigmin bromida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg piridostigmin bromida, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Pengencer* sampai 50% volume labu, kocok selama 30 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan sentrifus. Gunakan beningan. Larutan ini mengandung kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom berukuran 4 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

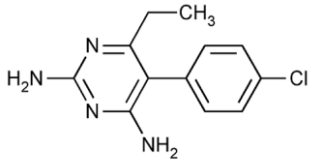
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase piridostigmin bromida, $C_9H_{13}BrN_2O_2$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak piridostigmin bromida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Piridostigmin Bromida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar piridostigmin bromida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya; simpan pada suhu ruang terkendali.

PIRIMETAMIN
Pyrimethamine



2-4-Diamino-5-(p-klorofenil)-6-etilpirimidina [58-14-0]
$C_{12}H_{13}ClN_4$ BM 248,71

Pirimetamin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{13}ClN_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih; tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Pirimetamin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pirimetamin BPFI.*

B. Pijarkan campuran lebih kurang 100 mg zat dengan 500 mg *natrium karbonat anhidrat P*. Dinginkan, tambahkan 5 mL air panas, panaskan di atas tangas uap selama 5 menit, saring dan netralkan filtrat dengan *asam nitrat P*: larutan menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B*, dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Jarak lebur <1021> Antara 238° dan 242°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan pelarut campuran *metanol P-kloroform P* (1:1).

Larutan baku Gunakan pelarut campuran *metanol P-kloroform P* (1:1).

Fase gerak Buat campuran *n-propanol P-asam asetat glasial P*-air (8:1:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 2*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam fosfat 0,1% Masukkan 1 mL *asam fosfat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL yang telah berisi air. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam fosfat 0,1%* dan *asetonitril P* (83:17), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pirimetamin BPFI*, larutkan dalam *Larutan asam fosfat 0,1%* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Larutan asam fosfat 0,1%* hingga lebih kurang 0,02 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 2,0 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 0,3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan tidak lebih dari 1,8; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

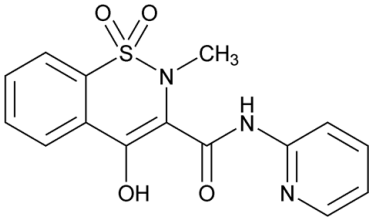
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase pirimetamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Pirimetamin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar pirimetamin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

PIROKSIKAM
Piroxicam



4-Hidroksi-2-metil-N-2-piridil-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida [36322-90-4]
$C_{15}H_{13}N_3O_4S$ BM 331,35

Piroksikam mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{15}H_{13}N_3O_4S$.

Pemerian Serbuk, hampir putih atau cokelat terang atau kuning terang; tidak berbau. Bentuk monohidrat berwarna kuning.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; dalam asam-asam encer dan sebagian besar pelarut organik; sukar larut dalam etanol dan dalam larutan alkali mengandung air.

Baku pembanding *Piroksikam BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Piroksikam BPFI.* Zat tidak boleh dikeringkan.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *asam hidroklorida P* dalam*metanol P* (1 dalam 1200) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Piroksikam BPFI.*

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *toluena P-asam asetat P* (95:5).

Pelarut Campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Piroksikam BPFI,* larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 1 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Ulangi lagi seperti perlakuan sebelumnya, dan biarkan kering di udara. Amati lempeng di bawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm; harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku.*

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

Pelarut Gunakan *dimetilsulfoksida P.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan masing-masing sejumlah 7,72 g *asam sitrat anhidrat P* dalam 400 mL air dan 5,35 g *natrium fosfat dibasa P* dalam 100 mL air. Campur kedua larutan, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (55:45). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Piroksikam BPFI,* larutkan dalam *asam hidroklorida-metanol 0,01 N* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL. Pipet 10,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan lebih kurang 25 mL *asam hidroklorida-metanol 0,01 N* dan 10,0 mL air, encerkan dengan *asam hidroklorida-metanol 0,01 N* hingga tanda. Larutan mengandung lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam hidroklorida-metanol 0,01 N* sampai tanda. Pipet 10,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL yang lain, tambahkan lebih kurang 50 mL *asam hidroklorida-metanol 0,01 N* dan 20 mL air, encerkan dengan *asam hidroklorida-metanol 0,01 N* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 500 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 1000C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Piroksikam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KAPSUL PIROKSIKAM
Piroxicam Capsules

Kapsul Piroksikam mengandung piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Piroksikam BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Identifikasi Larutkan sebagian isi kapsul dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1) untuk memperoleh larutan yang mengandung kadar lebih kurang 1 mg per mL. Aduk dengan menggunakan pengaduk mekanik selama 10 menit, saring: filtrat yang diperoleh memenuhi *Identifikasi C* seperti tertera pada *Piroksikam.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan LP* (tanpa enzim).

Alat tipe I: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot larutan uji, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Piroksikam BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 333 nm. *[Catatan Gunakan penyaring yang tidak menyerap piroksikam. Untuk membuat larutan baku, timbang saksama sejumlah Piroksikam BPFI, larutkan dalam metanol P agar diperoleh larutan persediaan dengan kadar lebih kurang 0,5 mg per mL sebelum dilakukan pengenceran dengan Media disolusi]*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Piroksikam.*

Larutan uji Keluarkan isi tidak kurang dari 20 kapsul, timbang dan tentukan bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul yang telah dicampur, setara dengan lebih kurang 50 mg piroksikam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan lebih kurang 70 mL *asam hidroklorida-metanol 0,01 N*, aduk menggunakan pengaduk mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *asam hidroklorida-metanol 0,01 N* sampai tanda. Sentrifus larutan untuk memperoleh larutan bening. Pindahkan 10,0 mL beningan ke dalam labu tentukur 100 mL, tambahkan lebih kurang 50 mL *asam hidroklorida-metanol 0,01 N* dan 20 mL air, encerkan dengan *asam hidroklorida-metanol 0,01 N* hingga tanda.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Piroksikam.* Hitung jumlah dalam mg piroksikan, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)1000C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Piroksikam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET PIROKSIKAM
Piroxicam Tablets

Tablet Piroksikam mengandung piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Piroksikam BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg piroksikam dengan 10 mL *kloroform P*, saring, uapkan sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Piroksikam BPFI.*

B. Spektrum serapan larutan ultraviolet residu 10 µg per mL dalam *asam hidroklorida P* dalam *metanol P* (1 dalam 1200) menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang 243 nm dan 334 nm.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*.

Alat tipe 2 : 75 rpm.

Waktu: 40 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot *Larutan uji* yang diencerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar piroksikam lebih kurang 6 µg per mL dan serapan *Larutan baku Piroksikam BPFI* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 334 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 40 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Piroksikam BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida-metanol 0,1 N* hingga diperoleh larutan dengan kadar mendekati *Larutan uji.*

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg piroksikam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan *asam hidroklorida-metanol 0,1 N* sampai tanda, saring. Buang filtrat pertama, pipet 5 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam hidroklorida-metanol 0,1 N* sampai tanda.

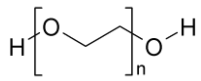
Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang lebih kurang 334 nm menggunakan *asam hidroklorida-metanol 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_u}{A_s}\right) 2000C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar dalam mg per mL *Piroksikam BPFI* dalam *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

POLIETILEN GLIKOL
PEG
Makrogol
Polyethylene Glycol



Polietilen glikol [25322-68-3]

Polietilen glikol adalah suatu polimer tambahan dari etilen oksida dan air dinyatakan dengan rumus:

$$H(OCH_2CH_2)_nOH$$

n adalah jumlah rata-rata gugus oksietilen. Bobot molekul rata-rata tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari nilai nominal yang tertera pada etiket bila nilai yang tertera pada etiket di bawah 1000; tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari nilai nominal yang tertera pada etiket bila nilai nominal yang tertera pada etiket antara 1000 dan 7000; tidak kurang dari 87,5% dan tidak lebih dari 112,5% dari nilai nominal yang tertera pada etiket bila nilai nominal yang tertera pada etiket di atas 7000.

Pemerian Umumnya ditentukan dengan bilangan yang menunjukkan bobot molekul rata-rata. Bobot molekul rata-rata menambah kelarutan dalam air, tekanan uap, higroskopisitas, dan mengurangi kelarutan dalam pelarut organik, suhu beku, berat jenis, suhu nyala dan naiknya kekentalan.

Bentuk cair umumnya jernih dan berkabut, cairan kental, tidak berwarna atau praktis tidak berwarna, agak higroskopik, bau khas lemah. Bobot jenis pada suhu 25º lebih kurang 1,12.

Bentuk padat biasanya praktis tidak berbau dan tidak berasa, putih, licin seperti plastik mempunyai konsistensi seperti malam, serpihan butiran atau serbuk, putih gading.

Pada tabel di bawah ini menunjukkan suhu beku rata-rata, sesuai sifat pada umumnya dari masing-masing mutu.

Bobot molekul nominal polietilen glikol	Suhu beku rata-rata (º)
300	-11
400	6
600	20
900	34
1000	38
1450	44
3350	56
4500	58
8000	60

Kelarutan Bentuk cair bercampur dengan air, bentuk padat mudah larut dalam air, larut dalam aseton, dalam etanol 95%, dalam kloroform, dalam etilen glikol monoetil eter, dalam etil asetat dan dalam toluena; tidak larut dalam eter dan dalam heksana.

Kesempurnaan melarut dan warna larutan Larutan 5 g dalam 50 mL air tidak berwarna: jernih untuk bentuk cair dan tidak lebih dari agak berkabut dari bentuk padat.

Kekentalan <1051> Lakukan uji kentalan dengan menggunakan viskosimeter kapiler dengan waktu aliran tidak kurang dari 200 detik, dan suhu tangas cairan dijaga pada 98,9º ± 0,3ºC (210ºF). Batas-batas kekentalan dinyatakan dalam tabel berikut. Untuk polietilen glikol yang tidak setara dalam tabel, hitung kekentalannya dengan interpolasi.

Bobot Molekul Nominal Rata-rata	Rentang Kekentalan Sentistokes	Bobot Molekul Nominal Rata-rata	Rentang Kekentalan Sentistokes
200	3,9 hingga 4,8	2400	49 hingga 65
300	5,4 hingga 6,4	2500	51 hingga 70
400	6,8 hingga 8,0	2600	54 hingga 74
500	8,3 hingga 9,6	2700	57 hingga 78
600	9,9 hingga 11,3	2800	60 hingga 83
700	11,5 hingga 13,0	2900	64 hingga 88
800	12,5 hingga 14,5	3000	67 hingga 93
900	15,0 hingga 17,0	3250	73 hingga 105
1000	16,0 hingga 19,0	3400	76 hingga 110
1100	18,0 hingga 22,0	3500	87 hingga 123
1200	20,0 hingga 24,5	3750	99 hingga 140
1300	22,0 hingga 27,5	4000	110 hingga 158
1400	24 hingga 30	4250	123 hingga 177
1450	25 hingga 32	4500	140 hingga 200
1500	26 hingga 33	4750	155 hingga 228

Bobot Molekul Nominal Rata-rata	Rentang Kekentalan Sentistokes	Bobot Molekul Nominal Rata-rata	Rentang Kekentalan Sentistokes
1600	28 hingga 36	5000	170 hingga 250
1700	31 hingga 39	5500	206 hingga 315
1800	33 hingga 42	6000	250 hingga 390
1900	35 hingga 45	6500	295 hingga 480
2000	38 hingga 49	7000	350 hingga 590
2100	40 hingga 53	7500	405 hingga 735
2200	43 hingga 56	8000	470 hingga 900
2300	46 hingga 60		

Bobot molekul rata-rata

Larutan anhidrida ftalat Masukkan 49,0 g *anhidrida ftalat P* ke dalam botol cokelat, dan larutkan dalam 300 mL *piridina P* yang baru didestilasi pada anhidrida ftalat berlebih. Kocok kuat hingga larut sempurna. Tambahkan 7 g *imidazol P*, goyang hati-hati agar larut, dan biarkan selama 16 jam sebelum digunakan.

Larutan uji untuk polietilen glikol cair Masukkan hati-hati 25,0 mL *Larutan anhidrida ftalat* ke dalam botol bertekanan yang tahan panas dan kering. Kemudian tambahkan hati-hati sejumlah cuplikan yang telah ditimbang saksama setara dengan bobot molekul rata-rata yang diinginkan dibagi dengan 160. Tutup botol. Dan bungkus dengan kantong kain.

Larutan uji untuk polietilen glikol padat Masukkan hati-hati 25,0 mL *Larutan anhidrida ftalat* ke dalam botol bertekanan yang tahan panas dan kering. Kemudian masukkan sejumlah cuplikan yang telah ditimbang saksama setara dengan bobot molekul rata-rata yang diinginkan dibagi dengan 160; karena kelarutannya terbatas, jangan gunakan cuplikan lebih dari 25 g. Tambahkan 25 mL *piridina P*, yang baru didestilasi, goyang hingga larut sempurna. Tutup botol dan bungkus dengan kantong kain.

Prosedur Celupkan botol di dalam tangas air yang dipertahankan pada suhu antara 96º dan 100º setinggi larutan dalam botol. Angkat botol dari tangas air setelah 5 menit, dan tanpa membuka pembungkus, goyang selama 30 detik agar homogen. Panaskan dalam tangas air selama 30 menit (60 menit untuk polietilen glikol yang mempunyai bobot molekul 3000 atau lebih), kemudian angkat botol dari tangas, biarkan dingin hingga suhu ruang. Buka tutup botol dengan hati-hati untuk melepas tekanan, keluarkan botol dari pembungkus, tambahkan 10 mL air, goyang. Tunggu 2 menit, tambahkan 0,5 mL larutan *fenolftalein P* dalam *piridina P* (1 dalam 100). Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* hingga terjadi warna merah muda yang pertama yang dapat bertahan selama 15 detik, *natrium hidroksida 0,5 N LV* dalam mL yang diperlukan dinyatakan sebagai *S*. Lakukan penetapan blangko terhadap 25,0 mL larutan *anhidrida ftalat P* dan setiap penambahan *piridina P* ke dalam botol. Catat volume dalam mL dari *natrium hidroksida 0,5 N* yang dinyatakan sebagai *B.* Hitung bobot molekul rata-rata dengan rumus:

$$2000\left(\frac{W}{N(B-S)}\right)$$

W adalah bobot polietilen glikol dalam g; *N* adalah normalitas larutan natrium hidroksida;*(B-S)* adalah perbedaan volume *natrium hidroksida 0,5 N* yang digunakan oleh blangko dan cuplikan.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat untuk benzen, kloroform, metilen dan trikloroetilena.

pH <1071> Antara 4,4 dan 7,5; lakukan penetapan secara potensiometrik dalam larutan yang dibuat dengan melarutkan 5,0 g zat dalam 400 mL *air bebas karbon dioksida P* dan tambahkan 0,3 mL larutan jenuh *kalium klorida P*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 25,0 g zat dan cawan platina yang telah ditara, sisa dibasahkan dengan 2 mL *asam sulfat P*.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Batas etilen glikol dan dietilen glikol Tidak lebih dari 0,25% dari jumlah etilen glikol dan dietilen glikol (Untuk polietilen glikol yang mempunyai bobot molekul nominal kurang dari 450).

Larutan baku Buat larutan dalam air yang mengandung 500 µg *etilen glikol P* dan 500 µg *dietilen glikol P* per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 4 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan kolom baja tahan karat 3 mm x 1,5 m yang berisi 12% bahan pengisi *G13* pada *S1NS*. Pertahankan suhu injektor dan kolom masing-masing pada 260º dan 165º. Gunakan *nitrogen P* atau gas inert lain yang sesuai sebagai gas pembawa. Laju alir lebih kurang 70 mL per menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 2 µL *Larutan baku* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala. Rekam kromatogram, sesuaikan kondisi percobaan hingga diperoleh puncak dengan tinggi tidak kurang dari 10 cm. Ukur tinggi puncak pertama (etilen glikol) dan puncak kedua (dietilen glikol). Nyatakan harga tersebut sebagai P_1 dan P_2. Suntikkan lebih kurang 2 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram pada kondisi yang sama seperti pada *Larutan baku*. Ukur tinggi puncak pertama (etilen glikol) dan tinggi puncak kedua (dietilen glikol), dan nyatakan harga tersebut sebagai p_1 dan p_2. Hitung persentase etilen glikol dengan rumus:

$$10\left(\frac{C_1}{W}\right)\left(\frac{p_1}{P_1}\right)$$

C_1 adalah kadar etilen glikol dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah berat polietilen glikol yang digunakan dalam mg.
Hitung persentase dietilen glikol dengan rumus:

$$10\left(\frac{C_2}{W}\right)\left(\frac{p_2}{P_2}\right)$$

C_2 adalah kadar dietilen glikol dalam µg per mL *Larutan baku*.

Batas etilen glikol y dietilen glikol Tidak lebih dari 0,25% dari jumlah etilen glikol y dietilen glikol (Untuk polietilen glikol yang mempunyai bobot molekul nominal 450 atau lebih, tetapi tidak lebih dari 1000).

Serium(IV) amonium nitrat Larutkan 6,25 g *serium(IV) amonium nitrat P* dalam 100 mL *asam nitrat 0,25 N*. Gunakan dalam waktu 3 hari.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 62,5 mg *dietilen glikol P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dalam campuran *asetonitril P* yang baru didestilasi-air (1:1), encerkan dengan campuran yang sama sampai tanda, campur.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50,0 g zat dalam 75 mL *difenileter P* dalam labu destilasi 250 mL, bila perlu yang sudah dihangatkan, hingga dapat melelehkan kristal. Destilasi perlahan-lahan pada tekanan 1 mmHg hingga 2 mmHg, ke dalam labu penampung berukuran 100 mL yang mempunyai tanda ukuran per jarak 1 mm hingga diperoleh 25 mL destilat. Tambahkan 20,0 mL air ke dalam destilat, kocok kuat dan biarkan lapisan memisah. Dinginkan dalam tangas es hingga difenileter mengeras untuk memudahkan pemisahan. Saring lapisan air yang terpisah melalui penyaring, bilas difenileter dengan 5,0 mL air es. Kumpulan filtrat dan air pembilas ke dalam labu tentukur 25-mL. Hangatkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air jika perlu sampai tanda. Campur larutan ini dengan 25,0 mL *asetonitril P* yang baru didestilasi dalam labu Erlenmeyer 125 mL bersumbat kaca.

Prosedur Sejumlah masing-masing 10,0 mL *Larutan baku* dan *Larutan uji* masukkan secara terpisah ke dalam labu 50 mL yang masing-masing berisi 15,0 mL *serium(IV) amonium nitrat LP*, campur. Dalam waktu 2 menit sampai 5 menit, ukur serapan maksimum pada lebih kurang 450 nm, menggunakan blangko campuran 15,0 mL *serium(IV) amonium nitrat LP* dan 10,0 mL campuran *asetonitril P* yang baru didestilasi-air (1:1): serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari serapan *Larutan baku*.

Etilen oksida y 1,4-dioksan bebas Tidak lebih dari 10 bpj etilen oksida atau 1,4-dioksan.

Kepingan polietilen oksida 400 Masukkan sejumlah 3000 g polietilen glikol 400 ke dalam labu alas bulat 5000 mL berleher 4 dilengkapi dengan sebuah pengaduk, termometer, tabung dispersi gas, penangkap es kering, saluran pipa vakum y sebuah mantel pemanas. Turunkan tekanan labu dengan hati-hati pada suhu ruang hingga lebih rendah dari 1 mmHg, menggunakan pompa vakum perlahan-lahan selama terbentuknya busa yang berlebihan karena adanya gas yang terperangkap. Sesudah busa habis, alirkan gas *nitrogen P*, biarkan tekanan naik menjadi 10 mmHg. Panaskan labu hingga suhu 60º sambil menaikkan tekanan hingga lebih kurang 60 mmHg. Lanjutkan pengupasan selama 4 jam, kemudian dinginkan hingga suhu ruang. Tutup pompa vakum dan naikkan tekanan dalam labu kembali menjadi 1 atmosfer sambil masih tetap mengalirkan *nitrogen P*. Singkirkan tabung gas ketika gas *nitrogen P* masih mengalir, kemudian tutup aliran gas. Pindahkan *Kepingan polietilen glikol 400* ke dalam wadah berisi gas *nitrogen P* yang sesuai.

Larutan baku [Hati-hati karena etilen oksida dan 1,4-dioksan beracun dan mudah terbakar. Persiapkan larutan ini dalam lemari asam yang berventilasi baik]. Pada sejumlah air bebas bahan organik yang telah diketahui bobotnya dalam vial yang dapat disegel, tambahkan sejumlah *1,4-dioksan P* yang sesuai. Jumlah yang ditambahkan dapat ditetapkan dengan menghitung perbedaan bobot. Lanjutkan penetapan secara hati-hati dengan mengikuti petunjuk di bawah ini. Etilen oksida bersifat gas pada suhu ruang. Biasanya disimpan dalam tabung silinder gas atau dalam kapsul kecil dari logam yang bertekanan. Dinginkan silinder dalam lemari pendingin sebelum digunakan. Pindahkan sejumlah lebih kurang 5 mL etilen oksida cair ke dalam gelas piala 100 mL yang didinginkan dalam es. Dengan menggunakan alat suntik gas yang rapat dan yang sudah didinginkan dalam lemari pendingin, suntikkan sejumlah etilen oksida cair ke dalam campuran di atas. Segera segel vial dan kocok. Tetapkan jumlah yang ditambahkan dengan menghitung perbedaan bobot.

Enceran larutan baku Buat 4 pengenceran *Kepingan polietilen glikol 400* dengan kadar berkisar antara 1 bpj hingga 20 bpj untuk kedua komponen yang ditambahkan sesuai susunan (misalnya 5 bpj, 10 bpj, 15 bpj dan 20 bpj). Pipet secara terpisah sejumlah 10 mL masing-masing *Enceran larutan baku* ke dalam vial 22 mL yang mempunyai ruang di atasnya dan bertekanan, segel masing-masing vial dengan penutup silikon, dan tekan penutup pengaman aluminium dan kerutkan penutup menggunakan alat penyegel tutup. Kocok selama 2 menit.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah 10 ± 0,01 g tuang ke dalam vial 22 mL yang mempunyai ruang di atasnya dan bertekanan, segel dan tutup serta kerutkan seperti yang dilakukan terhadap *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan sistem ruang atas untuk contoh dengan penyeimbang tekanan otomatis, detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler dari leburan silika 0,32 mm x

50 m berisi bahan pengisi *G27* dengan tebal lapisan 5 µm sebagai fase diam. Atur suhu kolom dari 70º hingga 250º dengan kenaikkan suhu 10º per menit dengan garis pemindahan pada suhu 140° dan detektor pada suhu 250º. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 2,9 mL per menit. Pada 2 titik kalibrasi tidak satu titikpun bergeser dari garis dasar lebih dari 10%.

Kalibrasi Letakkan vial berisi *Larutan baku* dalam pengambil contoh otomatis dan buat urutan kerja hingga tiap vial dipanaskan pada suhu 50º selama 30 menit sebelum sejumlah zat yang sesuai yang diambil dari sistem ruang atas untuk contoh, disuntikkan ke dalam kromatograf. Pasang pengambil contoh otomatis hingga alat suntik dapat ditarik setiap 0,3 menit, waktu penekanan 1 menit, waktu suntik 0,08 menit dan tekanan vial 22 psi dengan kipas vial dibuka. Dapatkan luas puncak etilen oksida dan 1,4-dioksan yang mempunyai waktu retensi relatif lebih kurang 1,0 dan 3,1. Buat kurva luas puncak terhadap kadar dalam bpj pada kertas grafik, dan tarik garis seluruh mungkin melalui titik-titik tersebut.

Prosedur Letakkan vial berisi *Larutan uji* dalam pengambil contoh otomatis dan kromatograf sistem ruang atas untuk contoh seperti dilakukan pada *Larutan baku*. Dapatkan luas puncak tiap komponen dan baca kadar langsung dari titik-titik kalibrasi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

POLIETILEN GLIKOL 400
Makrogol 400
Polyethylene Glycol 400

BM 380 sampai 420

Polietilen Glikol 400 adalah polimer dari etilen oksida dan air, dinyatakan dengan rumus: $H(O\text{-}CH_2CH_2)_nOH$, dengan harga rata-rata n antara 8,2 dan 9,1.

Pemerian Cairan kental jernih, tidak berwarna atau praktis tidak berwarna; bau khas lemah; agak higroskopik.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol, dalam aseton, dalam glikol lain dan dalam hidrokarbon aromatik; praktis tidak larut dalam eter dan dalam hidrokarbon alifatik.

Bobot jenis <981> 1,110 sampai 1,140.

Suhu beku Antara 4º dan 8º. Suhu beku diperoleh dari harga rata-rata 4 pembacaan, suhu beku tertinggi dan terendah berbeda tidak lebih dari 0,4º.

Keasaman dan kebasaan Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 5%. Timbang 5,0 g zat, larutkan dalam 50 mL air, tambahkan beberapa tetes *merah fenol LP*. Jika larutan berwarna kuning, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV*. Jika larutan berwarna merah, titrasi dengan *asam hidroklorida 0,01 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 2,0 mL.

Kekentalan <1051> 6,8 cS sampai 8,0 cS pada suhu 99º, dinyatakan sebagai kekentalan kinematik.

Arsen <321> Tidak lebih dari 3 bpj.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan pengujian menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Campur 4,0 g zat dengan 5,0 mL *asam hidroklorida P* 1% v/v, encerkan dengan air secukupnya hingga 25,0 mL.

Bobot molekul rata-rata Tidak kurang dari 380 dan tidak lebih dari 420; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan anhidrida ftalat-piridina Timbang saksama lebih kurang 422 g *anhidrida ftalat P*, tambahkan pada 300 mL *piridina P* segar (diperoleh dengan merefluks menggunakan *barium oksida P*) yang mengandung air kurang dari 0,1% dalam labu 1 liter bersumbat kaca. Kocok kuat hingga larut sempurna, biarkan selama 1 malam.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 2,1 g zat, masukkan ke dalam labu tahan tekanan, tambahkan 25,0 mL *Larutan anhidrida ftalat-piridina*. Tutup labu, bungkus dengan kain dan celupkan dalam tangas air bersuhu 96º sampai 100º sedalam tinggi larutan dalam labu, selama 1 jam. Angkat labu, biarkan dingin hingga suhu ruang. Tambahkan 50,0 mL *natrium hidroksida 0,5 N* dan 5 tetes larutan *fenolftalein P* 1% dalam *piridina P*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* hingga warna merah muda stabil selama tidak kurang dari 15 detik. Lakukan penetapan blangko. Hitung bobot molekul rata-rata dengan mengalikan bobot dalam g, zat uji dengan 4000 dan membagi hasilnya dengan selisih volume dalam mL, *natrium hidroksida 0,5 N LV* yang diperlukan pada titrasi dan penetapan blangko.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Batas etilen glikol dan dietilen glikol Larutkan 50 g zat dalam 75 mL *difenileter P* dalam labu destilasi 250 mL. Destilasi dalam hampa udara (1 mmHg hingga 2 mmHg) ke dalam labu penampung 100 mL berskala 1 mL, hingga diperoleh 25 mL destilat. Pada destilat tambahkan 25,0 mL air, kocok kuat dan biarkan memisah. Dinginkan dalam tangas es. Saring lapisan air melalui kertas saring ke dalam bejana silinder 50 mL bersumbat kaca dan berskala. Pada filtrat tambahkan *asetonitril P* yang baru didestilasi volume sama, kocok hingga larut sempurna. Pipet 10 mL

larutan ke dalam 15 mL *serium(IV) amonium nitrat LP*, campur. Dalam waktu 2 menit sampai 5 menit, ukur serapan larutan pada 525 nm. Lakukan penetapan blangko menggunakan 15 mL *serium(IV) amonium nitrat LP* dan 10 mL *asetonitril P* 50%. Serapan larutan tidak lebih besar dari serapan larutan dalam larutan *asetonitril P* 50% yang dalam tiap mL mengandung 3 mg *dietilen glikol P* dan tetapkan dengan cara yang sama, mulai dari: "Pipet 10 mL".

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

POLIMIKSIN B SULFAT
Polymyxin B Sulphate

Polimiksin B Sulfat [1405-20-5]

Polimiksin B Sulfat adalah garam sulfat dari sejenis polimiksin, yaitu zat yang dihasilkan oleh biakan *Bacillus polymyxa* (Prazmowski) Migula (Familia *Bacillaceae*), atau campuran dari 2 atau lebih bentuk garamnya. Potensi tidak kurang dari 6000 unit Polimiksin B FI per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk putih sampai kekuning-kuningan; tidak berbau atau bau khas lemah.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Polimiksin B Sulfat BPFI;* Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi

A. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *natrium fosfat tribasa 0,1 M-asetonitril P* (77:23), atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Buat larutan *Polimiksin B Sulfat BPFI* dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 3,5 mg per mL. Lindungi larutan dari cahaya.

Larutan uji Buat larutan zat dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 3,5 mg per mL. Lindungi larutan dari cahaya.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 212 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram. Kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, menunjukkan respons puncak utama sesuai dengan polimiksin B1 dan waktu retensi relatif puncak polimiksin B2 dan polimiksin B3 berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 0,6.

B. Larutan 2 mg zat uji dalam 5 mL air, tambahkan 5 mL larutan *natrium hidroksida 2,5 N*, campur, tambahkan 5 tetes larutan *tembaga(II) sulfat P* (1 dalam 100) tetes demi tetes, kocok: terjadi warna lembayung kemerahan.

C. Larutan (1 dalam 20) menunjukan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara, pada suhu 60º selama 3 jam, menggunakan 100 mg.

Fenilalanin Antara 9% dan 12%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Timbang saksama lebih kurang 0,375 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm, 258 nm dan 252 nm dan serapan pada 280 nm dan 300 nm. Hitung persentase fenilalanin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{9{,}4787}{W}\right)(A_{258} - 0{,}5A_{252} + 0{,}5A_{264} - 1{,}84A_{280} + 0{,}8A_{300})$$

W adalah bobot dalam g polimiksin B sulfat; A_{258}, A_{252}, A_{264}, A_{280}, A_{300} berturut-turut adalah serapan larutan pada panjang gelombang 258, 252, 264, 280, dan 300 nm.

Syarat lain Jika digunakan untuk pembuatan campuran dalam resep, harus memenuhi syarat *Sisa pemijaran* <301> seperti tertera pada *Polimiksin B untuk Injeksi*. Jika pada etiket dinyatakan steril, harus memenuhi syarat *Uji sterilitas* <71>, dan jika dinyatakan untuk sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Pirogen* seperti tertera pada *Polimiksin B untuk Injeksi*. Jika dinyatakan polimiksin B sulfat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi syarat *Pirogen* <231> seperti tertera pada *Polimiksin B untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan campuran dalam resep, pada etiket dinyatakan angka unit Polimiksin B per mg, dinyatakan tidak untuk penggunaan produksi, tidak untuk sediaan steril dan potensinya tidak bisa dijamin bila lebih dari 60 hari setelah dibuka. Jika digunakan untuk pembuatan injeksi atau sediaan steril lain, pada etiket dinyatakan steril, atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

POLIMIKSIN B UNTUK INJEKSI
Polymyxin B for Injection

Polimiksin B Untuk Injeksi mengandung polimiksin B sulfat setara dengan polimiksin B tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Polimiksin B Sulfat BPFI;* Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi Secara Kromatografi Lapis Tipis <281> Memenuhi syarat.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi* pada saat akan digunakan.

Pirogen <231> Memenuhi syarat, lakukan penyuntikan 1,0 mL per kg bobot kelinci, menggunakan larutan polimiksin B 20.000 unit per mL dalam salin bebas pirogen .

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas Sediaan*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 100 bpj.

Syarat lain Memenuhi syarat *pH* <1071> dan *Susut pengeringan* <1121> seperti tertera pada *Polimiksin B Sulfat*. Memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> *dan Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Larutan uji 1 (wadah dosis tunggal). Konstitusikan zat dengan sejumlah air sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Ambil semua isi yang dapat diambil, menggunakan jarum hipodermik dan siring yang sesuai, encerkan dengan *Dapar no 6* hingga kadar unit Polimiksin B per mL yang diinginkan.

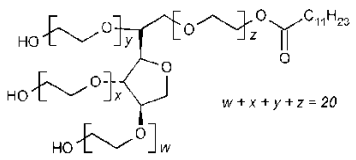
Larutan uji 2 (etiket menunjukkan polimiksin B diberikan dalam sejumlah volume larutan terkonstitusi). Konstitusikan satu wadah polimiksin B untuk injeksi dengan sejumlah air sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan dan encerkan dengan *Dapar no 6* hingga kadar unit Polimiksin B per mL yang diinginkan.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi* <131>, menggunakan sejumlah volume *Larutan uji* yang diukur saksama dan diencerkan secara kuantitatif dengan *Dapar no 6* hingga diperoleh enceran larutan uji dengan kadar yang setara dengan nilai tengah *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*, terlindung cahaya.

Penandaan Pada etiket harus dinyatakan pemberian secara intramuskular dan/atau intratekal. Hanya diberikan pada pasien yang dirawat di rumah sakit, dan di bawah pengawasan dokter.

POLISORBAT 20
Polysorbate 20



Polioksietilena 20 *sorbitan monolaurat* [9005-64-5]

Polisorbat 20 adalah ester laurat dari sorbitol dan anhidridanya berkopolimerisasi dengan lebih kurang 20 molekul etilen oksida untuk setiap molekul sorbitol dan anhidrida sorbitol.

Pemerian Cairan, kuning muda hingga cokelat muda; bau khas lemah

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol, dalam etil asetat, dalam metanol dan dalam dioksan; tidak larut dalam minyak mineral.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi *Identifikasi A* dan *C* seperti tertera pada *Polisorbat* 80.

B. Pada 2 mL larutan (1 dalam 20) tambahkan 0,5 mL *brom LP* tetes demi tetes; warna brom tidak hilang (berbeda dengan *Polisorbat* 80).

Bilangan hidroksil Antara 96 dan 108; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 40 dan 50; lakukan penetapan seperti tertera padda *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Syarat lain Memenuhi syarat penetapan *Air, Sisa pemijaran, Arsen, Logam berat* dan *Bilangan asam* seperti tertera pada *Polisorbat* 80.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

POLISORBAT 60
Polysorbate 60

Polioksietilena 20 *sorbitan monostearat*
[Campuran biasanya mengandung asam lemak] [9005-67-8]

Polisorbat 60 adalah campuran ester stearat dan palmitat dari sorbitol dan anhidridanya berkopolimerisasi dengan lebih kurang 20 molekul etilen oksida untuk tiap molekul sorbitol dan anhidrida sorbitol.

Pemerian Cairan seperti minyak atau semi gel, kuning hingga jingga; berbau khas lemah.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etil asetat dan dalam toluena; tidak larut dalam minyak mineral dan dalam minyak nabati.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi *Identifikasi A* dan *C* seperti tertera pada *Polisorbat 80.*

B. Pada 2 mL larutan (1 dalam 20) tambahkan 0,5 mL *brom LP* tetes demi tetes; warna brom tidak hilang (berbeda dengan *Polisorbat 80*).

Bilangan hidroksil Antara 81 dan 96; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 45 dan 55; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Syarat lain Memenuhi syarat penetapan *Air, Sisa pemijaran, Arsen, Logam berat* dan *Bilangan asam* seperti tertera pada *Polisorbat 80*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

POLISORBAT 80
Polysorbate 80

Polioksietilena 20 *sorbitan monooleat* [9005-65-6]

Polisorbat 80 adalah ester oleat dari sorbitol dan anhidridanya berkopolimerisasi dengan lebih kurang 20 molekul etilen oksida untuk tiap molekul sorbitol dan anhidrida sorbitol.

Pemerian Cairan seperti minyak, jernih, berwarna kuning muda hingga cokelat muda; bau khas lemah; rasa pahit dan hangat.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, larutan tidak berbau dan praktis tidak berwarna; larut dalam etanol, dalam etil asetat; tidak larut dalam minyak mineral.

Identifikasi

A. Pada 5 mL larutan (1 dalam 20) tambahkan 5 mL *natrium hidroksida LP*. Didihkan beberapa menit, dinginkan dan asamkan dengan *asam hidroklorida 3 N*: larutan beropalesensi kuat.

B. Pada 2 mL larutan (1 dalam 20) tambahkan 0,5 mL *brom LP* tetes demi tetes: warna brom hilang.

C. Campur 60 volume zat dan 40 volume air: terbentuk massa gelatin pada suhu ruang dan di bawah suhu ruang.

Bobot jenis <981> Antara 1,06 dan 1,09.

Kekentalan <1051> Antara 300 dan 500 sentistokes pada suhu 25º.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 1 bpj.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

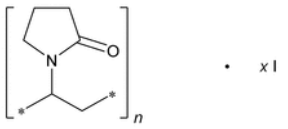
Bilangan asam Tidak lebih dari 2,2; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang 10,0 g zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, dan tambahkan 50 mL *etanol netral P*. Panaskan di atas tangas uap hingga hampir mendidih, kocok sesekali secara hati-hati selama pemanasan. Tutup dengan gelas piala, dinginkan dengan air mengalir, tambahkan 5 tetes *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 4 mL *natrium hiroksida 0,1 N*.

Bilangan hidroksil Antara 65 dan 80; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 45 dan 55; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

POVIDON IODUM
Povidone Iodine



Polimer 1-vinil-2-pirolidinon, bersenyawa dengan iodum [25655-41-8]
$(C_6H_9NO)_n.xI$

Povidon iodum adalah senyawa kompleks dari iodum dengan povidon. Mengandung tidak kurang dari 9,0% dan tidak lebih dari 12,0% iodum (I) dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk amorf, coklat kekuningan hingga coklat kemerahan; bau khas lemah. Larutan bereaksi asam terhadap kertas lakmus.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform, dalam karbon tetraklorida, dalam eter, dalam heksana, dan dalam aseton.

Identifikasi

A. Tambahkan 1 tetes larutan 100 mg per mL pada campuran 1 mL *kanji LP* dan 9 mL air: terjadi warna biru tua.

B. Taburkan 1 mL larutan zat 100 mg per mL di atas lempeng kaca 20 cm x 20 cm, dan biarkan semalam di udara terbuka pada suhu ruang dengan kelembapan rendah: terbentuk lapisan menyebar, kering, coklat dan mudah larut dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 8,0%; lakukan penetapan menggunakan 5,0 g zat, keringkan pada suhu 105º hingga perbedaan antara dua kali penimbangan berturut-turut dalam jangka waktu 1 jam tidak lebih dari 5,0 mg.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,025%; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Kandungan nitrogen <581> *Metode II* Tidak kurang dari 9,5% dan tidak lebih dari 11,5%, dihitung terhadap zat kering.

Ion iodida Tidak lebih dari 6,6%, dihitung terhadap zat kering.

Penetapan iodum total Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 100 mL air dalam labu Erlenmeyer 250 mL. Tambahkan *natrium bisulfit LP* hingga warna iodum hilang. Tambahkan 25,0 mL *perak nitrat 0,1 N LV* dan 10 mL *asam nitrat P*, campur. Titrasi kelebihan perak nitrat dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV* menggunakan indikator *besi(III)amonium sulfat LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 12,69 mg I.

Dari persentase iodum total yang dihitung terhadap zat kering, dikurangi persentase iodum dari *Penetapan kadar* iodum diperoleh persentase ion iodida.

Penetapan kadar iodum Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 400 mL dan tambahkan 200 mL air. Tutup gelas piala dan aduk dengan pengaduk mekanik pada suhu ruang selama tidak lebih dari 1 jam untuk melarutkan. Segera titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* dan tambahkan 3 mL *kanji LP* pada waktu mendekati titik akhir. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 12,69 mg I

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

LARUTAN TOPIKAL POVIDON IODUM
Povidone Iodine Topical Solution

Larutan topikal povidon iodum adalah larutan povidon iodum. Mengandung tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 120,0 % iodum dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung sedikit etanol.

Identifikasi

A. Tambahkan 1 mL larutan yang mengandung lebih kurang 0,05 % iodum ke dalam campuran 1 mL *kanji LP* dan 9 mL air: terjadi warna biru tua.

B. Masukkan 10 mL larutan ke dalam labu Erlenmeyer 50 mL, hindari kontak dengan leher labu, tutup labu dengan kertas saring dan basahkan dengan 1 tetes *kanji LP*: tidak terjadi warna biru dalam waktu 60 detik.

pH <1071> Antara 1,5 dan 6,5.

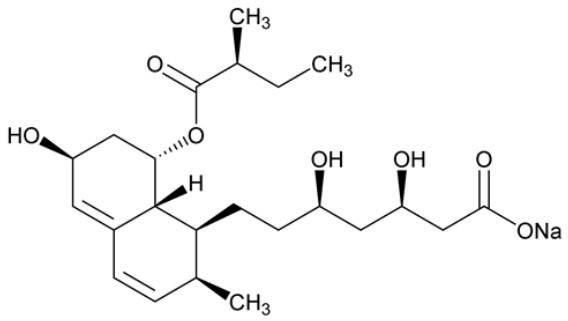
Kandungan etanol<1041> (Jika ada) Antara 90,0% dan 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 50 mg iodum, masukkan dalam gelas piala 100 mL, tambahkan air hingga volume total tidak kurang dari 30 mL. Segera titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,02 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan sistem elektrode platina – kalomel. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,02 N
setara dengan 2,538 mg I

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PRAVASTATIN NATRIUM
Pravastatin Sodium



Natrium (+)-(βR, δR), 1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-1,2,6,7,8,8a-heksahidro-β,δ,6,8-tetrahidroksi-2-metil-1-naftalenheptanoat, 8-[(2S)-(2-metilbutirat)] [81131-70-6].
$C_{23}H_{35}NaO_7$ BM 446,51

Pravastatin natrium mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{23}H_{35}NaO_7$ dihitungterhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Baku pembanding *Pravastatin 1,1,3,3-Tetra-metilbutilamin BPFI, Pravastatin Natrium BPFI, Senyawa Sejenis A Pravastatin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yangdidispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Pravastatin natrium BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 7,2 dan 9,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%.

Logam berat <371> *Metode III*Tidak lebih dari 20 bpj.

Etanol Tidak lebih dari 3,0% (jika ada). Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Pipet 2 mL *etanol mutlak P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur-100 mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL ke dalam vial yang dilengkapi tutup septum dan penutup aluminium. Hitung jumlah etanol W_A, yang ditambahkan dalam g. Bobot jenis dari *etanol mutlak P* adalah 0,79 g per mL. Tambahkan 5 mL *Larutan uji* ke dalam vial yang sama, tutup rapat vial, campur. Panaskan vial pada suhu 80° selama 60 menit.

Larutan blangko Pipet 6 mL air ke dalam vial yang dilengkapi tutup septum dan penutup aluminium, tutup rapat vial. Panaskan vial pada suhu 80° selama 60 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 0,2 g zat masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam vial yang dilengkapi tutup septum penutup aluminium tambahkan 1 mL air, tutup rapat vial, dan campur. Panaskan vial pada suhu 80° selama 60 menit.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan '*head space'* dan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler leburan silika 0,53 mm x 30m berisi bahan pengisi G43 dengan tebal lapisan 3 μm. Gas pembawa adalah *helium P*, dengan perbandingan split 1 : 5 dan kecepatan linear aliran gas lebih kurang 35 cm per detik. Pertahankan suhu kolom pada 40° selama 20 menit, kemudian naikkan 10° per menit sampai 240°, dan pertahankan 240° selama 20 menit. Pertahankan suhu '*transfer line'*pada 85°, suhu injektor pada 140° dan detektor pada 250°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan blangko* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: tidak ada respons puncak.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 mL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase (b/b)etanol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S - r_U}\right)\left(\frac{W_A}{W}\right)\left(\frac{V}{5}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak etanol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; W_A adalah bobot dalam g etanol yang ditambahkan ke dalam *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam g pravastatin natrium yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *V* adalah volume dalam mL *Larutan uji*; *5* adalah volume dalam mL *Larutan uji* yang dipipet.

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi*seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan baku dan Larutan uji dipertahankan pada suhu 15° sampai waktu penyuntikan.]*

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air (1:1).

Dapar pH 7,0 Buat larutan *asam fosfat P* 0,08 M, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan*trietilamin P*, campur.

Larutan A Buat campuran air-*Dapar pH 7,0-asetonitril P* (52:30:18), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-Dapar pH 7,0*- air (60:30:10) saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama *Pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,25 µgper mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin BPFI* dan*Senyawa sejenis A Pravastatin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,6 mg dan 0,001 mg per mL*[Catatan Senyawa sejenis A Pravastatin BPFI adalah garam natrium dari asam 3α-hidroksiisokompaktin].*

Larutan uji Timbang saksama 50 mg zat, masukkan ke dalam labu terukur 100-mL,larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 238 nm dan kolom 4,6 mm x 7,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3,5 µm atau kolom 4,0 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* denganukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatografdiprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	LarutanA (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 3,0	100	0	isokratik
3,0 – 26,5	100 →0	0→100	gradien linear
26,5 – 26,6	0→100	100 →0	gradien linear
26,6 – 30,0	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Waktu retensi relatif pravastatin dan senyawa sejenis A pravastatin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,1; resolusi,*R*, antara puncak pravastatin dan senyawa sejenis A pravastatin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zatdengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right)\left(\frac{V}{W}\right)\left(\frac{446{,}51}{553{,}78}\right)100C$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_s adalah respon puncak pravastatin dari *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL *Larutan uji*; *W* adalah bobot dalam mg pravastatin natrium untuk membuat *Larutan uji*; *446,51* dan *553,78* berturut-turut adalah bobot molekul pravastatin natrium dan pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin; *C* adalah kadar pravastatin1,2,3,3-tetrametilbutilamin dalam mg per mL *Larutan baku.*

Tabel

Nama cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
3"-Hidroksipravastatin	0,33	0,2
6'-Epipravastatin	0,92	0,3
3 α-Hidroksiisokompaktin[1]	1,1	0,2
Cemaran Pentanoil[2]	1,2	0,2
Pravastatin lakton	1,8	0,2
Kompaktin	3,1	0,2
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	0,6

[1]Natrium(3R,5R)-3,5-dihidroksi-7-[(1S,2S,3S,8S,8aR)-3-hidroksi-2-metil-8-[[(2S)-2-metilbutanoil]oksi]-1,2,3,7,8,8a-heksahidronaftalen-1-il]heptanoat(senyawa sejenis A pravastatin)

[2]Asam(3R,5R)-3,5-dihidroksi-7-[(1S,2S,3S,8S,8aR)-3-hidroksi-2-metil-8-[[(2S)-2-metilbutanoil]oksi]-1,2,3,7,8,8a-heksahidronaftalen-1-il]heptanoat

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *asam fosfat P* 0,08 M, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 25%, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *Asetonitril P*, awaudarakan.

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pravastatin 1,1,3,3-Tetrametilbutilamin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P*, hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin BPFI* dan *Senyawa sejenis A Pravastatin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,25 mg dan 0,001 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,0 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* denganukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 7,0	80 →72	20→28	gradien linear
7,0 – 10,0	72 →50	28→50	gradien linear
10,0 – 17,0	50	50	isokratik
17,0 – 17,1	50 →80	50→20	gradien linear
17,1 – 20,0	80	20	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Waktu retensi relatif pravastatin dan senyawa sejenis A pravastatin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara puncak pravastatin dan senyawa sejenis A pravastatin tidak kurang dari 1,2 dan simpangan baku relatif untuk respons puncak pravastatin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, pravastatin natrium, $C_{23}H_{35}NaO_7$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{446{,}51}{553{,}78}\right)VC$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak pravastatin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *446,51* dan *553,78* berturut-turut adalah bobot molekul pravastatin natrium dan pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin; *V* adalah volume dalam mL *Larutan uji*; *C* adalah kadar Pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan seperti petunjuk pada etiket. Jika didukung oleh data pendukung stabilitas dapat disimpan di bawah nitrogen pada tempat dingin. Simpan pada suhu ruang.

TABLET PRAVASTATIN NATRIUM
Pravastatin Sodium Tablets

Tablet Pravastatin Natrium mengandung pravastatin natrium, $C_{23}H_{35}NaO_7$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Pravastatin natrium BPFI, Senyawa sejenis B Pravastatin BPFI, Pravastatin 1,1,3,3-Tetra-metilbutilamin BPFI.*

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan Kadar*.

B. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg pravastatin natrium dan ekstraksi dengan air. Ukur serapan ekstrak dengan kadar lebih kurang 10 µg per mL pada panjang gelombang antara 220 dan 340 nm. Spektrum serapan menunjukan maksimum pada panjang gelombang yang sama dengan larutan *Pravastatin Natrium BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL air

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{23}H_{35}NaO_7$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi , jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan larutan baku *Pravastatin 1,1,3,3-Tetrametilbutilamin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm. *[Catatan Untuk menyatakan kadar larutan baku sebagai pravastatin natrium, gunakan faktor konversi (446,51/553,78); 446,51 dan 553,78 berturut-turut adalah bobot molekul dari pravastatin natrium dan pravastatin 1,1,3,3-Tetra-metilbutilamin]*.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (*Q*) $C_{23}H_{35}NaO_7$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 24 jam setelah pembuatan]*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dengan waktu retensi 4 kali puncak pravastatin. Identifikasi semua cemaran yang tertera pada *Tabel* dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah seluruh respons puncak dari *Larutan uji.* Abaikan respons puncak pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,7 dan 0,03; dan cemaran lebih kecil dari 0,05%.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Cemaran oksidasi[1]	0,5	1
Pravastatin natrium	1,0	-
Cemaran spesifik lain 1	1,6	0,2
Cemaran spesifik lain 2	1,8	2
Pravastatin lakton	2,1	2
Cemaran spesifik lain 3	2,8	0,2
Cemaran spesifik lain 4	3,2	0,2
Cemaran spesifik lain 5	3,8	0,2
Cemaran tidak spesifik	-	0,2
Total cemaran	-	3

[1]Natrium(3R,5R)-3,5-dihidroksi-7-[(1S,2S)-6-hidroksi-2-metil-1,2-dihidronaftalen-1-il]heptanoat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> *[Catatan Larutan baku, Larutan uji persediaan,* dan *Larutan uji dapat disimpan pada suhu ruang selama 7 hari]*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P-trietilamin P* (500:500:1:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer 1 Timbang 16,4 g *natrium asetat anhidrat P* masukkan ke dalam labu tentukur 2000-mL. Tambahkan 1600 mL air, atur pH hingga 5,6 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Pengencer 2 Buat campuran dari *Larutan 1-metanol P* (80:20).

Larutan Baku Timbang saksama sejumlah *Pravastatin 1,1,3,3-Tetrametilbutilamin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *Pengencer 1*, sonikasi, hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Pengencer 2* sampai tanda.

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai dengan kapasitas (*N L* x 2)-mL, *N* adalah jumlah tablet yang dimasukkan, *L* jumlah dalam mg pravastatin natrium per tablet yang tertera pada etiket. Isi labu dengan *Pengencer 1* hingga lebih kurang 80% volume labu. *[Catatan Perlu mengisi 80% isi labu untuk mempertahankan pH selama pengerjaan]*. Kocok selama 1 jam dan sonikasi selama tidak kurang dari 15 menit, kocok secara periodik labu dengan tangan hingga tablet hancur sempurna. Biarkan dingin dan encerkan dengan *Pengencer 1* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan pada 2000 rpm selama 15 menit atau saring.

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan*, dan encerkan dengan *Pengencer 2* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Larutan kesesuian sistem Timbang saksama lebih kurang 2 mg *Senyawa Sejenis B Pravastatin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 0,1 mL larutan dan 1 mL *Larutan baku* ke dalam tabung kecil, campur. *[Catatan Senyawa sejenis B pravastatin adalah 6'-epipravastatin natrium]*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom '*end capped*' 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1* atau kolom '*end capped*' 3,9 mm x 7,5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis B pravastatin dan pravastatin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B pravastatin dan pravastatin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

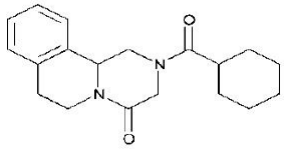
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak pravastatin. Hitung persentase, pravastatin natrium, $C_{23}H_{35}NaO_7$ dari jumlah yang tertera pada etiket yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{CVD}{NL}\right)\left(\frac{446{,}51}{553{,}78}\right)100$$

r_U dan r_S berturut- turut adalah respons puncak pravastatin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL *Larutan uji persediaan*; *D* adalah faktor pengenceran dari *Larutan uji*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk membuat *Larutan uji persediaan*; *L* adalah jumlah dalam mg pravastatin natrium per tablet, yang tertera pada etiket; *446,51* dan *553,78* berturut-turut adalah bobot molekul pravastatin natrium dan pravastatin 1,1,3,3-tetrametilbutilamin; *100* adalah faktor konversi persentase.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari kelembapan dan cahaya, pada suhu ruang terkendali.

PRAZIKUANTEL
Praziquantel



2-(*Sikloheksilkarbonil*)-1,2,3,6,7,11b-*heksahidro 4H-pirazino-[2,1-a]isokuinolin-4-on* [55268-74-1]
$C_{19}H_{24}N_2O_2$ BM 312,41

Prazikuantel mengandung tidak kurang dari 98,5 % dan tidak lebih dari 101,0 % $C_{19}H_{24}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau atau bau khas lemah.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform

Baku pembanding *Prazikuantel BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. *Senyawa sejenis A Prazikuantel BPFI. Senyawa sejenis B Prazikuantel BPFI. Senyawa sejenis C Prazikuantel BPFI.*

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Prazikuantel BPFI.*

Jarak lebur <1021> Antara 136° dan 142°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 50º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Masing-masing tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing sejumlah *Senyawasejenis A Prazikuantel BPFI, Senyawa sejenis B Prazikuantel BPFI* dan *Senyawa sejenis C Prazikuantel BPFI* larutkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dalam *Fase gerak,* encerkan sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak yang dihasilkan. Waktu retensi relatif lebih kurang 0,8 untuk *senyawa sejenis A Prazikuantel BPFI;* 1,0 untuk prazikuantel; 1,8 untuk *senyawa sejenis B Prazikantel BPFI;* 2,1 untuk *Senyawa sejenis C Prazikantel BPFI.* Hitung jumlah dalam persentase Senyawa sejenis A Prazikuantel Senyawa Sejenis B Prazikuantel dan Senyawa Sejenis C Prazikuantel dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)1000$$

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Baku pembanding* (*A,B,C*) dalam mg per mL *Larutan baku; W* adalah bobot prazikuantel dalam mg *Larutan uji*.

Fosfat Tidak lebih dari 0,05%.

Larutan tembaga(II)sulfat Larutkan 250 mg *tembaga(II)sulfat P* dan 4,5 g *amonium asetat P* dalam asam asetat 2 N hingga 100 mL.

Larutan asam 4-amino-3-hidroksi-1-naftalensulfonat Gerus halus di dalam lumpang 5 g *natrium sulfit P*; 94,3 g *natrium metabisulfit P* dan 700 mg *asam 4-amino-3-hidroksi-1-naftalensulfatonat P.* Larutkan 1,5 g campuran ini dalam 10 mL air, jika perlu panaskan perlahan-lahan. Larutan ini dibuat segar.

Larutan baku Timbang saksama 143,3 mg *kalium fosfat monobasa P* yang telah dikeringkan, larutkan dalam air hingga 1000 mL. Pipet 5 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung fosfat (PO_4) setara dengan 5 µg per mL.

Larutan uji Tambahkan 30 mL air ke dalam 500 mg zat uji, panaskan hingga mendidih. Biarkan dingin, saring dan kumpulkan filtrat ke dalam labu tentukur 50-mL. Bilas penyaring dengan air, kumpulkan cairan bilasan ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Tambahkan ke dalam 10 mL *Larutan uji* dan 10 mL *Larutan baku* masing-masing 5 mL *Larutan tembaga(II) sulfat*, 2 mL larutan *amonium molibdat P* (3 dalam 100), 1 mL *Larutan asam 4-amino-3-hidroksi-1-naftalensulfonat* dan 1 mL larutan *asam perkloratP* (3 dalam 100), campur, biarkan selama 15 menit: warna biru *Larutan uji* tidak lebih tua dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prazikuantel BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, enecerkan secara bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,18 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 36 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan sampai tanda. Pipet 5,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cir kineja tinggi dilengkapi dengan detekor 210 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatogarfi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak sepeti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak prazikuantel tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyutikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kuarng 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)200C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Prazikuantel BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET PRAZIKUANTEL
Praziquantel Tablets

Tablet Prazikuantel mengandung prazikuantel, $C_{19}H_{24}N_2O_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prazikuantel BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Etil asetat P.

Larutan baku Timbang sejumlah *Prazikuantel BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 30 mg prazikuantel masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5 mL *metanol P* kocok selama 5 menit, sentrifus, ambil beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang tidak jenuh *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang 8 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai *Fase gerak* menguap, amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N* yang mengandung 2,0 mg *natrium lauril sulfat P* per mL.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Larutan baku Timbang sejumlah *Prazikuantel BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang *L*/90 mg per mL, *L* adalah jumlah prazikuantel dalam mg dalam tablet yang tertera pada etiket. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL; encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Saring alikot dengan penyaring berporositas 0,45 µm.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{24}N_2O_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{19}H_{24}N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Prazikuantel*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prazikuantel BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,18 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg prazikuantel, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 70 mL *Fase gerak*, sonikasi selama lebih kurang 5 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring.

Larutan uji Pipet 3 mL filtrat *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

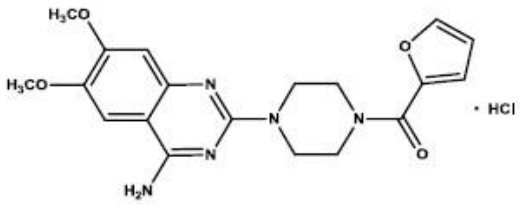
Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase prazikuantel, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Prazikuantel BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpan Dalam wadah tertutup rapat.

PRAZOSIN HIDROKLORIDA
Prazosin Hydrochloride



1-(4-Amino-6,7-dimetoksi-2-kuinazolinil)-4-(2-furoil)piperazina monohidroklorida [19237-84-4]
$C_{19}H_{21}N_5O_4$.HCl BM 419,86

Prazosin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0%dan tidak lebih dari 103,0% $C_{19}H_{21}N_5O_4$.HCl, dihitung terhadap zat anhidrat.*[Perhatian Hati-hati jangan terhirup partikel prazosin hidroklorida dan hindari kontak langsung dengan bagian tubuh]*.

Pemerian Serbuk warna putih sampai coklat muda.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol 96 % dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam kloroform

Baku pembanding *Prazosin Hidroklorida BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Larutkan 20 mg zat dalam 20 mL *metanol P*, uapkan hingga kering dengan bantuan sedikit pemanasan. Keringkan residu dalam hampa udara pada suhu 130° selama 3 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prazosin Hidroklorida BPFI.*

B. Serapan jenis ultraviolet larutan zat 7µg per mL dalam *asam hidroklorida-metanol 0,01 N* pada panjang gelombang 246 nm dan 329nm, dihitung terhadap zat anhidrat, tidak berbeda lebih dari 4,0%.

C. Buat larutan ujidalam campuran *kloroformP-metanol P-dietilamina P* (10:10:1) dengan kadar 5 mg per mL, dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Secara Kromatografi LapisTipis* <281>, menggunakan fase gerak yang terdiri dari campuran *etil asetat P-dietilamina P* (19:1).

D. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum*<291>.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan sisa yang diperoleh pada penetapan sisa pemijaran dalam asam nitrat 2 N secukupnya hingga 50 mL. Gunakan *Larutan baku timbal 1 bpj* sebagai larutan baku

Besi Tidak lebih dari 100 bpj

Larutan baku Gunakan larutan besi ASp seperti tertera pada *Spektrofotometri Atom: Emisi dan Serapan* dalam *Spektofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat, tambahkan perlahan-lahan lebih kurang 35 tetes *asam nitrat P*. Setelah asap habis, pijarkan perlahan-lahan dengan menaikkan suhu dari 150° sampai 1000°, pertahankan suhu akhir selama 1 jam. Dinginkan, larutkan sisa dalam 20 mLasam nitrat 2 N,uapkan hingga lebih kurang 5 mL, encerkan dengan asam nitrat 0,2 N hingga 25 mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom; serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*. Pisahkan lebih kurang 10 mL larutan untuk uji *Nikel.*

Nikel Tidak lebih dari 100 bpj.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg nikel, larutkan dalam 10 mL *asam nitrat P* dengan bantuan pendidihan. Dinginkan, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan asam nitrat 0,2 N hingga kadar lebih kurang 4,0 µg per mL.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* yang tertera pada penetapan *Besi.*

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> yang dilengkapi dengan lampu "*Hollow"* katoda Nikel dan nyala udara-*asetilen P*: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari*Larutan baku.*

Cemaran umum <481>

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-dietilamina P* (19:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 1*.

Larutan baku Buat larutan baku dalam campuran *kloroform P-metanol P-dietilamina P* (10:10:1).

Larutan uji Buat larutan zat dalam campuran *kloroform P-metanol P-dietilamina P* (10:10:1).

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,4%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0% untuk zat anhidrat; antara 8,0% dan 15,0% untuk zat polihidrat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (700:300:10). Tambahkan sejumlah *dietilamina P* (lebih kurang 0,2 mL) hingga diperoleh waktu retensi prazosin hidroklorida antara 6 dan 10 menit. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air (7:3).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Prazosin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet sejumlah volume larutan dan encerkan dengan *Pengencer* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 30 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 3 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir diatur hingga waktu retensi antara 6 dan 10 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, prazosin hidroklorida, $C_{19}H_{21}N_5O_4$.HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{0{,}3}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Prazosin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan bentuk anhidrat atau polihidrat.

TABLET PRAZOSIN HIDROKLORIDA
Prazosin Hydrochloride Tablets

Tablet Prazosin Hidroklorida mengandung prazosin hidroklorida, setara dengan prazosin $C_{19}H_{21}N_5O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prazosin Hidroklorida BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prazosin BPFI.* Residu diperoleh dengan cara: Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg prazosin, kocok dengan campuran 10 mL *diklorometan P* dan 10 mL *kalium hidroksida 0,05 N*, saring lapisan organik melalui kapas, uapkan hingga kering dan lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 15 mmHg pada suhu 60º selama 2 jam.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet.*

Keseragaman kandungan Untuk tablet mengandung prazosin kurang dari 2 mg atau 2% harus memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Campuran *metanol P-asam asetat glasial P*-air (96:2:2).

Fase gerak Buat larutan *dietilamina P* 0,01% dalam *Pelarut.* Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prazosin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar 0,0022%.

Larutan uji Kocok satu tablet selama 1 jam dalam sejumlah *Pelarut* hingga kadar prazosin 0,002%, sentrifus dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 4 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan

Larutan uji ke dalam kromatograf. Hitung jumlah dalam mg prazosin, $C_{19}H_{21}N_5O_4$, dalam tablet yang digunakan.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-dietilamin P* (95:5).

Pengencer Campuran *kloroform P-dietilamin P* (95:5).

Larutan 1 Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2 mg prazosin dengan 2 mL *Pengencer*, sentrifus, saring beningan melalui penyaring PTFE dengan porositas 0,5 µm.

Larutan 2 Pipet 1 mL *Larutan 1*, encerkan dengan *Pengencer* hingga 200,0 mL.

Larutan 3 Pipet 2 mL *Larutan 2*, encerkan dengan *Pengencer* hingga 5,0 mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan 1*, *Larutan 2* dan *Larutan 3* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* GF_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Pada kromatogram *Larutan 1*, intensitas bercak sekunder tidak lebih besar dari bercak pada *Larutan 2;* dan tidak lebih dari dua bercak lain dengan intensitas lebih besar dari bercak *Larutan 3*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada penetapan *Keseragaman kandungan*.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 2 mg prazosin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan campuran *metanol P-asam asetat glasial P*-air (96:2:2) sampai tanda, kocok selama 30 menit, sentrifus dan gunakan beningan.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase prazosin, $C_{19}H_{21}N_5O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

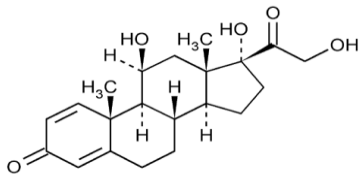
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{383{,}40}{419{,}86}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Prazosin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *383,40* dan *419,86* berturut-turut adalah bobot molekul prazosin dan prazosin hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

Penandaan Pada etiket tertera kandungan zat aktif setara dengan prazosin.

PREDNISOLON
Prednisolone



11β, 17,21-Trihidroksipregna-1,4-diena-3,20-dione (anhydras) [50-24-8]
$C_{21}H_{28}O_5$ anhidrat BM 360,45
Sesquihidrat [52438-85-4] BM 387,48

Prednisolon berbentuk anhidrat atau mengandung satu setengah molekul air hidrat. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{28}O_5$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai praktis putih; tidak berbau. Melebur pada suhu 235° disertai peruraian.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam metanol dan dalam dioksan; agak sukar larut dalam aseton dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Prednisolon BPFI*; Bentuk anhidrat. Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105º selama 3 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prednisolon BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dengan kadar lebih kurang 10 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Prednisolon BPFI*; serapan jenis dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm berbeda tidak lebih

dari 2,5%. Jika terjadi perbedaan larutkan zat dan baku pembanding masing-masing dalam *etil asetat P*, uapkan sampai kering dan ulangi pengujian menggunakan residu.

Rotasi jenis <1081> Antara +97° dan +103°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat dalam *dioksan P* dengan kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0% untuk prednisolon anhidrat dan tidak lebih dari 7,0% untuk prednisolon hidrat; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan mengunakan 100 mg zat.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Cemaran organik Tidak ada cemaran lebih dari 1,0%; hanya satu cemaran lebih dari 0,5% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 2,0% Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran air-*asetonitril P* (77:23), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran air-*asetonitril P* (60:40), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* sesuai dengan *Sistem kromatografi*.

Pengencer Buat campuran air dan *asetonitril P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prenisolon BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Prednisolon BPFI* dan hidrokortison larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 mg per mL dan 0,06 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	kesetimbangan
0 - 25	100	0	isokratik
25 - 45	100 → 0	0 →100	gradien linier
45 - 60	0	100	isokratik
60 - 61	0 → 100	100 → 0	gradien linier
61 - 100	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk prednisolon dan hidrokortison berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,06 dan tinggi puncak cemaran (puncak terkecil) tidak lebih dari 2 kali tinggi lembah antara prednisolon dan hidrokortison. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0% .

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)2500$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak dari *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Prednisolon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot prednisolon dalam mg dalam *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *butil klorida P- larutan butil lorida P jenuh air – tetrahidrofuran P – metanol P – asam asetat glasial P* (95:95:14:7:6). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah betametason, larutkan dalam *tetrahidrofuran P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL. Encerkan larutan dengan *kloroform P* jenuh air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Prednisolon BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 5,0 mL *metanol P* tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *kloroform P* jenuh air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 5,0 mL *metanol P* tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *kloroform P* jenuh air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dengan 4 kali penyuntikan. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif prednisolon dan betametason berturut-turut adalah 1,0

dan 0,7 menit; resolusi, *R*, antara prednisolon dan betametason tidak kurang dari 3,5 dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg prednisolon, $C_{21}H_{28}O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) 0{,}1C$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednisolon terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Prednisolon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket tertera bentuk anhidrat atau hidrat.

KRIM PREDNISOLON
Prednisolone Cream

Krim prednisolon mengandung prednisolon, $C_{23}H_{28}O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam dasar krim yang tepat.

Baku pembanding *Prednisolon BPFI*; Bentuk anhidrat. Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Uapkan hingga kering lebih kurang 5 mL *Larutan uji* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*. Tambahkan 2 mL sampai 3 mL *asam perklorat P* hangat, hangatkan diatas tangas uap selama lebih kurang 2 menit: terjadi warna merah darah. Tambahkan 5 mL air: warna tidak berubah.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Pereaksi asam sulfat Buat campuran *asam sulfat P*-*etanol mutlak P*-air (4:3:3).

Modifikasi fenilhidrazina-asam sulfat LP Larutkan 65 mg *fenilhidrazina hidroklorida P* dalam 100 mL *Pereaksi asam sulfat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prednisolon BPFI*, larutkan dalam *etanol mutlak P*, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *etanol mutlak P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 20 mg prednisolon, tambahkan 25 mL *etanol mutlak P*. Hangatkan diatas tangas uap untuk mendispersikan zat, dinginkan hingga membeku. Saring ke dalam labu tentukur 200-mL melalui kertas saring yang sebelumnya telah dibilas dengan *etanol mutlak P*. Ulangi dua kali mulai dari "tambahkan 25 mL *etanol mutlak P*". Encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda. (Ambil lebih kurang 5 mL larutan ini untuk uji *Identifikasi*).

Prosedur Pipet 2 mL *Larutan uji* ke dalam masing-masing dua labu Erlenmeyer 50 mL (sebagai *Larutan uji* dan *Blangko larutan uji*). Pipet 2 mL *Larutan baku* ke dalam masing-masing dua labu Erlenmeyer 50 mL (sebagai *Larutan baku* dan *Blangko larutan baku*). Pipet 2 mL *etanol mutlak P* ke dalam labu Erlenmeyer 50-mL (sebagai *Blangko pereaksi)* tambahkan 20,0 mL *Pereaksi asam sulfat* ke dalam *Blangko larutan uji* dan *Blangko larutan baku*. Tambahkan 20,0 mL *Modifikasi fenilhidrazina-asam sulfat LP* berturut-turut ke dalam *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Blangko pereaksi.* Panaskan semua labu dalam tangas air pada suhu 60° selama lebih kurang 45 menit, kemudian dinginkan dalam tangas es. Saring masing-masing melalui penyaring kaca masir yang berpori halus. Ukur serapan masing-masing filtrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 410 nm, dengan *etanol mutlak P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, $C_{21}H_{28}O_5$, dalam krim dengan rumus :

$$200C\left(\frac{A_U - A_{UB} - A_R}{A_S - A_{SB} - A_R}\right)$$

C adalah kadar *Prednisolon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; A_{UB} dan A_{SB} berturut – turut adalah serapan *Blangko larutan uji* dan *Blangko larutan baku*; A_R adalah serapan *Blangko pereaksi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube atau dalam wadah tertutup rapat.

TABLET PREDNISOLON
Prednisolone Tablets

Tablet Prednisolon mengandung prednisolon, $C_{21}H_{28}O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prednisolon BPFI*; Bentuk anhidrat. Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 50 mg prednisolon, dan

kocok dengan 25 mL *kloroform P* selama 15 menit. Saring dan uapkan filtrat diatas tangas uap hingga kering. Bilas residu dua kali, tiap kali dengan 10 mL *heksana P* panas, buang setiap beningan. Kocok residu dengan 25 mL *etanol dehidrat P*, hangatkan selama 15 menit. Saring larutan hangat, uapkan filtrat hingga volume 2 sampai 3 mL. Tambahkan *heksana P* sampai larutan menjadi keruh, dinginkan hingga terjadi hablur, kumpulkan hablur dan keringkan pada 60° selama1 jam; hablur yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi* cara *A* pada *Prednisolon.*

Disolusi <1231>

Media disolusi :900 mL air.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{28}O_5$ yang terlarut, dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Prednisolon BPFI*yang diketahui kadarnya pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 246 nm. Jumlah *etanol P* yang digunakan tidak lebih dari 5% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan air.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{21}H_{28}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur keseragaman kandungan* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Prednisolon.*

Larutan uji Masukkan 1 tablet dalam wadah yang sesuai, tambahkan 0,5 mL air diatas tablet, dan biarkan hingga hancur (lebih kurang 30 menit). Kocok perlahan hingga tablet hancur sempurna. Tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal* untuk tiap mg kadar tablet yang tertera pada etiket dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan sejumlah *kloroform P* jenuh air, lebih kurang empat kali volume *Larutan baku internal* yang ditambahkan. Tambahkan beberapa butiran kaca, tutup wadah dan kocok kuat selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus atau biarkan hingga diperoleh larutan jernih.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Prednisolon.*Hitung jumlah dalam mg, prednisolon, $C_{21}H_{28}O_5$, dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{R_u}{R_s}\right)(FW_S)$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednisolon dan baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *F* adalah perbandingan volume *Larutan baku internal* dalam *Larutan uji* terhadap volume *Larutan baku internal* dalam *Larutan baku* dalam mL*; Ws* adalah bobot *Prednisolon BPFI* dalam mg, yang digunakan sebagai *Larutan baku.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku internal dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Prednisolon.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 10 mg prednisolon, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal* dan sonikasi selama10 menit. Encerkan dengan *kloroform P* jenuh air sampai tanda, dan kocok selama 30 menit. Sentrifus campuran ini dan gunakan beningan.

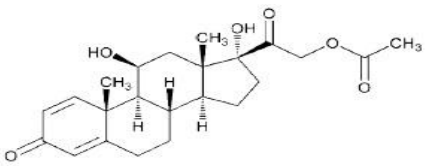
Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Prednisolon.* Hitung jumlah dalam mg, prednisolon ($C_{21}H_{28}O_5$) dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{R_u}{R_s}\right)0{,}1C$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednisolon dan baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Prednisolon BPFI* dalammg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PREDNISOLON ASETAT
Prednisolone Acetate



11β,17,21- Trihidroksipregna-1,4-diena-3,20-diona 21- asetat [52-21-1]

$C_{23}H_{30}O_6$ BM 402,48

Prednisolon Asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{23}H_{30}O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau. Melebur pada suhu 235° disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam aseton, dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Predisolon Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Prednisolon Asetat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dengan kadar lebih kurang 10 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum, hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Prednisolon Asetat BPFI*; serapan jenis masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm: berbeda tidak lebih dari 2,5%.

C. Pada lebih kurang 50 mg zat dalam tabung reaksi tambahkan 2 mL *etanol P* dan 2 mL larutan *asam sulfat P* (1 dalam 3,5), didihkan hati-hati selama lebih kurang 1 menit: terjadi etil asetat yang berbau khas.

Rotasi jenis <1081> Antara +112° dan +119°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per mL dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *isooktan P-butilklorida P-metanol P* (49:49:2) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 254 nm dan kolom berukuran 6,0 mm × 4,0 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *n-butil klorida P*-larutan *n-butil klorida P* jenuh air–*tetrahidrofuran P*–*metanol P*–*asam asetat glasial P* (95:95:14:7:6). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah betametason, larutkan dalam *tetrahidrofuran P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. Encerkan larutan dengan *kloroform P* jenuh air hingga kadar betametason lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Prednisolon BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal*, jika perlu sonikasi untuk melarutkan. Encerkan dengan *kloroform P* jenuh air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 20-mL, tambahkan *kloroform P* jenuh air sampai tanda. Kadar larutan *Prednisolon Asetat BPFI* lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, larutkan dalam *kloroform P* jenuh air secukupnya, dan tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal*. Encerkan dengan dengan *kloroform P* jenuh air sampai tanda, jika perlu sonikasi. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 20-mL, tambahkan *kloroform P* jenuh air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk betametason dan prednisolon asetat berturut-turut lebih kurang 1,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara prednisolon asetat dan betametason tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, prednisolon asetat, $C_{23}H_{30}O_6$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) 0{,}4C$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednisolon terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar

Prednisolon Asetat BPFI dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

SUSPENSI TETES MATA PREDNISOLON ASETAT
Prednisolone Acetate Ophthalmic Suspension

Suspensi Tetes Mata Prednisolon Asetat adalah suspensi steril prednisolon asetat dalam air mengandung pengawet antimikroba yang sesuai. Boleh mengandung dapar, stabilisator, bahan pensuspensi dan bahan pengental yang sesuai. Mengandung prednisolon asetat, $C_{23}H_{30}O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Predisolon Asetat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P – aseton P* (4:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Prednisolon Asetat BPFI* larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL.

Larutan uji Pindahkan sejumlah volume suspensi tetes mata setara dengan 7,5 mg prednisolon asetat masukkan ke dalam tabung reaksi, tambahkan 5 mL *kloroform P*, kocok dan sentrifus. Gunakan lapisan kloroform.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak* biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat dari tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai *Fase gerak* menguap, amati lempeng dibawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetoniril P*-air (2:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prednisolon Asetat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan campuran *asetonitril P*–air (1:1) hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah prednisolon larutkan dengan campuran *asetonitril P–metanol P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Campur sejumlah volume sama banyak dengan *Larutan baku*.

Larutan uji Ukur secara saksama sejumlah volume suspensi tetes mata setara dengan lebih kurang 5 mg prednisolon asetat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (1:1) sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 7000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0, dan resolusi, *R*, antara prednisolon dan prednisolon asetat tidak kurang dari 2,0. Waktu retensi relatif prednisolon dan prednisolon asetat berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0.

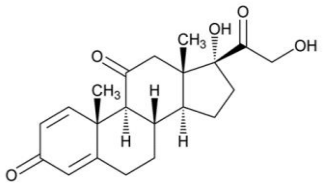
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, prednisolon asetat, $C_{23}H_{30}O_6$, dalam tiap mL suspensi tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)50$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Prednisolon Asetat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL suspensi tetes mata yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PREDNISON
Prednisone



17,21-Dihidroksipregna-1,4-diena-3,11,20-trion[53-03-2]
$C_{21}H_{26}O_5$ BM 358,44

Prednison mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{26}O_5$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau praktis putih, tidak berbau; melebur pada suhu 230° disertai peruraian.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam dioksan dan dalam metanol.

Baku pembanding *Prednison BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prednison BPFI*. Apabila terjadi perbedaan, larutkan zat uji dan baku pembanding masing-masing dalam *metanol P*, uapkan larutan tersebut sampai kering dan ulangi pengujian menggunakan sisa penguapan.

B. Larutkan lebih kurang 6 mg zat dalam 2 mL *asam sulfat P*, biarkan selama 5 menit: terjadi warna jingga. Tuangkan larutan ke dalam 10 mL air: terjadi perubahan warna mula-mula kuning kemudian perlahan-lahan menjadi hijau kebiruan.

Rotasi jenis <1081> Antara +167° dan +175°, lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per mL dalam *dioksan P*.

Sisa pemijaran <301> Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P* (98:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 1,25 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 6,0 mm x 4,0 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 5 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_T adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*tetrahidrofuran P* bebas peroksida-*metanol P* (688:250:62), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *metanol P*-air (1:1).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Prednison BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,2 mg per mL.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah asetanilida, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 110 µg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 20 µg per mL dan 11 µg per mL. Larutan dibuat segar.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,2 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* dan *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 20 µg per mL dan 11 µg per mL. Larutan dibuat segar.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi prednison dan asetanilida berturut-turut adalah lebih kurang 8 menit dan 6 menit, resolusi, *R*, antara puncak prednison dan baku internal tidak kurang dari 3; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama dan baku internal. Hitung persentase prednison, $C_{21}H_{26}O_5$, dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednison dan baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_s adalah kadar *Prednison BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Terlindung dari cahaya dan kelembapan, simpan pada suhu ruang terkendali.

TABLET PREDNISON
Prednisone Tablets

Tablet Prednison mengandung prednison, $C_{21}H_{26}O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prednison BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Masukkan sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 10 mg prednison ke dalam gelas kimia 50 mL, tambahkan 10 mL air, campur hingga terbentuk masa bubur, masukkan ke dalam kolom 3 cm x 13 cm berisi tanah diatome dan biarkan selama 10 menit. Eluasi kolom dengan 60 mL *eter P* yang telah dibilas dengan air, uapkan eluat di atas tangas uap hingga kering. Bilas residu tiga kali, tiap kali dengan 20 mL *n-heptan P*, saring. Keringkan residu pada suhu 105° selama 30 menit; hablur yang diperoleh memberikan reaksi *Identifikasi A* dan *B*seperti tertera pada *Prednison*.

Disolusi <1231>

Media disolusi:Gunakan 500 mL air untuk tablet mengandung 10 mg atau kurang; dan 900 mL air untuk tablet yang mengandung lebih dari 10 mg prednison.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{26}O_5$ yang terlarut, dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, yang telah disaring dan jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, bandingkan dengan serapan larutan baku *Prednison BPFI* dalam media yang samapada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. Untuk melarutkan prednison sebelum diencerkan dengan air boleh digunakan etanol tidak lebih dari 5% dari volume total larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) Prednison, $C_{21}H_{26}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Prednison.*

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur dengan volume tertentu yang jika isinya diencerkan sampai tanda, memberikan kadar prednison lebih kurang 0,2 mg per mL. Tambahkan 5 mL air, goyang, sonikasi selama 1 menit, tambahkan *metanol P* hingga setengah volume labu tentukur dan sonikasi selama 1 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL*Larutan baku internal*, tambahkan larutan *metanol P* (1 dalam 2) sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 5 µm, buang 20 mL filtrat pertama.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam*Prednison.* Hitung jumlah dalam mg, $C_{21}H_{26}O_5$,dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_u}{R_s}\right) DC$$

R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednison dan baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *D* adalah pengenceran *Larutan uji;* *C* adalah kadar *Prednison BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku.*

Penetapan kadar

Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Prednison.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg prednison, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 5 mL air, dan sonikasi selama 1 menit, tambahkan 50 mL *metanol P* dan sonikasi selama 1 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini dan 5 mL*Larutan baku internal*, ke dalam labu tentukur50-mL,tambahkan larutan *metanol P* (1 dalam 2) sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 5 µm, buang 20 mL filtrat pertama.

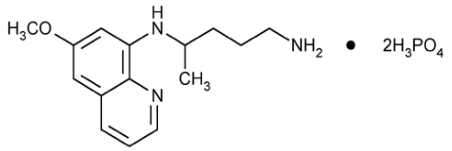
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur*pada *Penetapan kadar* dalam *Prednison.* Hitung jumlah dalam mg, $C_{21}H_{26}O_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) D$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednison dan baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Prednison BPFI* dalamµg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PRIMAKUIN FOSFAT
Primaquine Phosphate



(±)-8-[(4-Amino-1-metilbutil)amino]-6-metoksikuinolina fosfat(1:2) [63-45-6]
$C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$ BM 455,34

Primakuin fosfat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, merah jingga; tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Larut dalam air; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter. Larutan bersifat asam terhadap *kertas lakmus P*. Melebur pada suhu lebih kurang 200°.

Baku pembanding *Primakuin fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Primakuin BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Primakuin Fosfat BPFI.*

B. Sisa pemijaran menunjukkan reaksi pirofosfat seperti yang tertera pada *Fosfat* dalam *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Cemaran organik Tidak lebih dari yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Larutan sensitifitas, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak primakuin fosfat dalam *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Syarat (%)
Cemaran spesifik tidak teridentifikasi	0,24	0,20
Cemaran spesifik tidak teridentifikasi	0,29	0,60
Senyawa sejenis A primakuin	0,80	2,0
Primakuin	1,0	-
Cemaran spesifik tidak teridentifikasi	1,8	0,50
Cemaran lain	-	0,20
Total cemaran	-	3,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-tetrahidrofuran P-asam trifluoroasetat P*-air (9:1:0,1:90), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Primakuin Fosfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. *[Catatan Jika perlu sonikasi dan sesekali dikocok untuk melarutkan]*

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis A primakuin BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan* ke dalam labu tentukur 10-mL dan encerkan dengan *Larutan baku* sampai tanda.

Larutan sensitifitas Pipet sejumlah *Larutan baku* dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,2 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. *[Catatan Jika perlu sonikasi dan sesekali dikocok untuk melarutkan]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm × 7,5 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* selama tiga kali waktu retensi primakuin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak primakuin dan puncak senyawa sejenis A primakuin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitifitas* selama tiga kali waktu retensi primakuin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10 untuk puncak primakuin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* selama tiga kali waktu retensi primakuin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase primakuin fosfat, $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Primakuin Fosfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar primakuin fosfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET PRIMAKUIN FOSFAT
Primaquine Phosphate Tablets

Tablet Primakuin Fosfat mengandung primakuin fosfat, $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Primakuin fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Primakuin*.

Identifikasi

A. Timbang serbuk tablet setara dengan 25 mg primakuin fosfat, rendam dengan 10 mL air selama 15 menit, dan saring. Pipet 0,1 mL filtrat, encerkan dengan 1 mL air, tambahkan 1 tetes *emas(III) klorida LP*: segera terjadi warna biru lembayung.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan natrium 1-pentanasulfonat Larutkan lebih kurang 961 mg *natrium-1-pentanasulfonat P* dan 1 mL *asam asetat glasial P* ke dalam 400 mL air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan natrium-1-pentanasulfonat* (60:40), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Gunakan alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Primakuin Fosfat BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar mendekati kadar *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi dan *Prosedur* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 30 mL *Fase gerak* kemudian sonikasi dan kocok selama 15 menit. Tambahkan *Fase gerak* sampai leher labu kemudian sonikasi dan kocok selama 15 menit. Diamkan sampai dingin dan tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Saring. Pipet 8 mL filtrat ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan Baku, Larutan kesesuaian sistem, Larutan sensitivitas, Larutan uji, Sistem kromatografi dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah respons puncak primakuin fosfat dari *Larutan uji. [Catatan Abaikan cemaran kurang dari 0,05%]*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih batas seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Cemaran spesifik tidak teridentifikasi[a]	0,24	-
Cemaran spesifik tidak teridentifikasi	0,29	0,60
Senyawa sejenis A Primakuin [a]	0,80	-
Primakuin	1,0	-
Cemaran spesifik tidak teridentifikasi[a]	1,8	-
Cemaran lain	-	0,20
Total cemaran	-	1,0

[a] Cemaran akibat proses dalam daftar ini hanya sebagai informasi dan tidak diperhitungkan dalam produk obat

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P- tetrahidrofuran P- asam trifluoro asetat P-air* (9:1: 0,1:90), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Primakuin Fosfat BPFI,* larutkan dan encerkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. *[Catatan Jika perlu sonikasi sambil dikocok untuk melarutkan.]*

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Primakuin Fosfat BPFI,* larutkan dan encerkan dalam *Fase gerak* hingga kadar 0,4 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan* ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Larutan baku* sampai tanda.

Larutan sensitivitas Encerkan *Larutan baku* dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,2 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama tidak kurang dari 20 tablet, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan 300 mL *Fase gerak,* sonikasi dan kocok selama 15 menit. Tambahkan 150 mL *Fase gerak*, sonikasi dan kocok selama 15 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring.

Larutan uji Encerkan *Larutan uji persediaan* dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,4 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 265 nm dan kolom 4,6 mm × 7,5 cm, berisi bahan pengisi dengan *L7* ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara primakuin fosfat dan senyawa sejenis A primakuin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Perbandingan *"signal to noise"* puncak primakuin tidak kurang dari 10 .

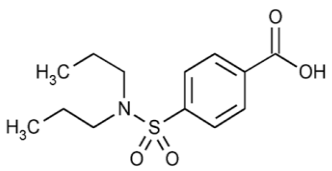
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, eluasi hingga tiga kali dari waktu retensi primakuin. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase primakuin fosfat, $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; Cs* adalah kadar *Primakuin Fosfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *Cu* adalah kadar primakuin fosfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

PROBENESID
Probenecid



Asam p-(dipropilsulfamoil) benzoat [57-66-9]
$C_{13}H_{19}NO_4S$ BM 285,36

Probenesid mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{13}H_{19}NO_4S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur halus, putih atau praktis putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam asam encer; larut dalam alkali encer, dalam kloroform, dalam etanol dan dalam aseton.

Baku pembanding *Probenesid BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Probenesid BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dengan kadar lebih kurang 20 µg per mL dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum seperti pada *Probenesid BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 248 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 198º dan 200º.

Keasaman Pada 2,0 g zat tambahkan 100 mL air panaskan di atas tangas uap selama 30 menit, dinginkan, saring dan encerkan dengan air hingga 100,0 mL. Pada 25,0 mL larutan tambahkan 1 tetes indikator *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga warna merah muda; diperlukan tidak lebih dari 0,50 mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat yang dicampur dengan 100 mg *magnesium oksida P*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan cemaran total tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_T adalah jumlah semua respons puncak kecuali puncak pelarut.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan natrium fosfat monobasa Buat *natrium fosfat monobasa 0,05 M* dalam larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 100) dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan natrium fosfat monobasa* – larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 100) dalam *asetonitril P* (50:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Probenesid BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,50 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk probenesid tidak lebih dari 2,3; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 3900 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan berulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, probenesid, $C_{13}H_{19}NO_4S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Probenesid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET PROBENESID
Probenecid Tablets

Tablet Probenesid mengandung probenesid, $C_{13}H_{19}NO_4S$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Probenesid BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Probenesid BPFI*.

B. Sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg probenesid, triturat dengan *etanol P* dan saring. Uapkan filtrat hingga lebih kurang 20 mL, dinginkan, asamkan dengan *asam hidroklorida P* hingga bereaksi asam terhadap *lakmus P*, pisahkan hablur dengan penyaringan dan hablurkan kembali dengan *etanol encer P*: hablur yang diperoleh, melebur antara 196° dan 200° yang ditetapkan dengan *Metode III* seperti yang tertera pada *Penetapan Jarak lebur* atau *Suhu Lebur* <1021>, dan menujukkan reaksi *Identifikasi A* seperti yang tertera pada *Probenesid*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *cairan usus buatan LP*, tanpa pankreatin, pH 7,5 ± 0,1

Alat tipe 2 : 75 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{19}NO_4S$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot (jika perlu encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N*) dan bandingkan dengan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 244 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{19}NO_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Probenesid BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg probenesid, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Tambahkan *kloroform P* sampai tanda. Saring, buang 20 mL sampai 25 mL filtrat pertama dan pipet 5 mL filtrat ke dalam corong pisah 125 mL yang berisi 10 mL *kloroform P*. Ekstraksi lapisan kloroform empat kali, tiap kali dengan 15 mL larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 100). Asamkan kumpulan ekstrak dengan *asam hidroklorida 5 N* dan ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 20 mL *kloroform P*. Saring masing-masing ekstrak melalui segumpal kecil kapas ke dalam labu tentukur 100-mL. Bilas kapas dengan 10 mL *kloroform P*, tambahkan *kloroform P* sampai tanda.

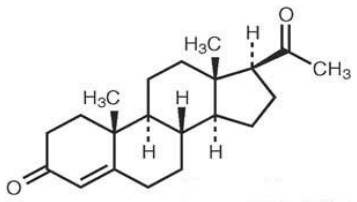
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 257 nm menggunakan *kloroform P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, probenesid, $C_{13}H_{19}NO_4S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)5C$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Probenesid BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PROGESTERON
Progesterone



Pregn-4-ena-3,20-dion [57-83-0]
$C_{21}H_{30}O_2$ BM 314,46

Progesteron mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{21}H_{30}O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau putih krem; tidak berbau; stabil di udara.

Kelarutan Larut dalam etanol, dalam aseton dan dalam dioksan; sukar larut dalam minyak nabati; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Progesteron BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Progesteron BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum

dan minimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Progesteron BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 126º dan 131º. Dapat juga dalam bentuk modifikasi polimorfik, dengan suhu lebur lebih kurang 121º.

Rotasi jenis <1081> Antara +175º dan +183º. Lakukan penetapan menggunakan larutan 20 mg per mL dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam desikator di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air – *isopropil alkohol P* (72:28), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Larutan *etanol P* (85 dalam 100).

Larutan baku internal Masukkan lebih kurang 66 mg metiltestoteron ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan*Pelarut* sampai tanda, dan campur.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Progesteron BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Pelarut*hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL. Pipet 4,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 1,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 1,0 mL *Larutan baku internal*, dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam tinggi puncak, seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 3,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan tidak lebih dari 1,5%.

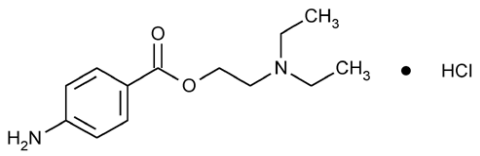
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif progesteron dan metiltestosteron masing-masing adalah lebih kurang 2,0 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, $C_{21}H_{30}O_2$ dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)10C$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Progesteron BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu 25º, yang dibolehkan antara 15º dan 30º.

PROKAIN HIDROKLORIDA
Procaine Hydrochloride



2-(*Dietilamino*) *etil p-aminobenzoat monohidroklorida* [51-05-8]
$C_{13}H_{20}N_2O_2$.HCl BM 272,77

Prokain Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{13}H_{20}N_2O_2$.HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur kecil, putih atau serbuk hablur putih; tidak berbau. Menunjukkan sifat anestetika lokal jika diletakkan diatas lidah.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Prokain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prokain Hidroklorida BPFI* .

B. Larutkan 10 mg zat dalam 1 mL air, tambahkan masing-masing 1 tetes *asam hidroklorida P* dan larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 10), kemudian tambahkan 1 mL larutan yang dibuat dengan melarutkan 200 mg *2-naftol P* dalam 10 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10), dan kocok: terbentuk endapan merah terang.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 153° dan 158°.

Endotoksin bakteri <201> Jika pada etiket tertera prokain hidroklorida steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi: mengandung tidak lebih dari 0,6 unit Endotoksin FI per mg prokain hidroklorida.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas Sediaan*.

Keasaman Pada larutan 1,0 g zat dalam 25 mL air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida* 0,020 N: tidak lebih dari 0,50 mL yang diperlukan untuk penetralan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam desikator di atas *silika gel P* selama 18 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Tidak ada bercak yang lebih intensif dari bercak utama pada *Larutan baku* (0,5%) dan jumlah bercak lain pada *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm yang terlebih dahulu dibilas dengan *metanol P* kemudian dikeringkan.

Fase gerak Buat campuran *metilen klorida P-metanol P* (95:6).

Pengencer Buat campuran *metanol P–trikloroetan P* (7:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prokain Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,6 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *Pengencer* hingga kadar sesuai dengan tabel di bawah ini:

Larutan baku	Pengenceran	Kadar (mg per mL)	Persentase untuk perbandingan dengan larutan uji (%)
A	2,5 dalam 10	0,4	0,5
B	2,0 dalam 10	0,32	0,4
C	1,0 dalam 10	0,16	0,2
D	0,5 dalam 10	0,08	0,1

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,6 g zat, masukkan ke dalam wadah bertutup rapat, tambahkan 20 mL *Pengencer*, tutup wadah dan sonikasi selama 2 menit. Gunakan larutan ini sebagai *Larutan uji*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Siapkan bejana kromatograf dengan tempat cairan ganda. Isi tempat pertama dengan *amonium hidroksida P*, biarkan jenuh selama lebih kurang 1 jam. Masukkan lempeng ke dalam tempat ke dua yang berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan sampai *Fase gerak* menguap, amati lempeng dibawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan intensitas setiap bercak lain kecuali bercak utama dalam kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama dalam kromatogram *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 100 mL air dingin, 5 mL *asam hidroklorida P* dan 100 mg *kalium bromida P*, aduk sampai larut. Lakukan titrasi seperti yang tertera pada *Nitrimetri* dalam *Titrasi* <711>, dimulai dari "dinginkan hingga lebih kurang 15°". Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium nitrit 0,1 M
setara dengan 27,28 mg $C_{13}H_{20}N_2O_2.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI PROKAIN HIDROKLORIDA
Procaine Hydrochloride Injection

Injeksi Prokaina Hidroklorida adalah larutan steril prokaina hidroklorida dalam air untuk injeksi mengandung prokaina hidroklorida $C_{13}H_{20}N_2O_2$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prokaina Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam desikator di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Uapkan bagian injeksi, setara lebih kurang 20 mg prokaina hidroklorida, di atas tangas uap sampai hampir kering, dan keringkan di atas *silika gel*

P selama 18 jam; residu menunjukkan reaksi *Identifikasi A* dan *B* seperti tertera pada *Prokaina hidroklorida*.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,6 unit Endotoksin FI per mg prokaina hidroklorida.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Persyaratan lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Prokaina Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam corong pisah 125 mL dan tambahkan 20 mL air

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg prokaina hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 125-mL dan tambahkan 20 mL air.

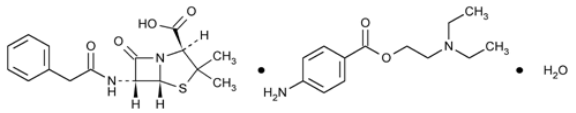
Prosedur Ke dalam *Larutan baku* dan *Larutan uji* tambahkan 5 mL *amonium hidroksida 6 N* selanjutnya lakukan sebagai berikut. Ekstraksi lima kali masing-masing dengan 25 mL *kloroform P*, dan saring kumpulan ekstrak melalui lebih kurang 1g *natrium sulfat anhidrat P*dengan penyangga segumpal wol kaca. Alirkan filtrat ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan *klorofrom P* sampai tanda. Pipet 3 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *kloroform P* sampai tanda. Ukur secara berurutan serapan kedua larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm gunakan *klorofrom P* sebagai blangko. Hitung jumlah prokaina hidroklorida, $C_{13}H_{20}N_2O_2$.HCl, dalam mg per mL zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_u}{A_s}\right)\left(\frac{W}{V}\right)$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *W* adalah bobot *Prokaina Hidroklorida BPFI* yang digunakan dalam mg; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca tipe I atau tipe II. Injeksi dikemas dalam wadah dosis ganda 100 mL.

PROKAIN PENISILIN G
Penicillin G Procain



Asam (2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-okso-6-(2-fenil asetamido)-4-tia-l-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat bersenyawa dengan 2-(dietilamino)etil p-aminobenzoat (1:1) monohidrat [6130-64-9]
$C_{16}H_{18}N_2O_4S.C_{13}H_{20}N_2O_2.H_2O$ BM 588,72
Anhidrat [54-35-3] BM 570,71

Potensi tidak kurang dari 900 unit dan tidak lebih dari 1050 unit Penisilin G FI per mg.

Pemerian Hablur putih atau serbuk mikrokristal sangat halus putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau, relatif stabil dalam udara. Larutannya memutar bidang polarisasi ke kanan. Cepat tidak diaktifkan oleh asam, oleh alkali hidroksida dan oleh zat oksidator.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Kalium Benzilpenisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada tempat dingin. *Prokain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam desikator di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara* k*romatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *toluena P-dioksan P-asam asetat glasial P* (90:25:4).

Pelarut Campuran *aseton P*-asam sitrat 0,1 M-natrium sitrat 0,1 M (2:1:1).

Larutan baku 1 Timbang sejumlah *Kalium Penisilin G BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 12.000 unit Penisilin G per mL.

Larutan baku 2 Timbang sejumlah *Prokain Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 12.000 unit Penisilin G per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji, Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada tepi lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak.* Biarkan merambat hingga tiga

per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet pada gelombang 254 nm dan 366 nm, tandai bercak. Semprot lempeng dengan *kanji LP* kemudian dengan *iodum LP* (1 dalam 10). Penisilin G terlihat sebagai bercak putih dengan latar belakang ungu: R_f bercak utama Penisilin G yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku 1*. Semprot bercak yang terlihat di bawah cahaya ultraviolet dengan *p-dimetilamino-benzaldehid P* dalam larutan *metanol P* (1 dalam 20). Prokain tampak sebagai bercak kuning terang: harga R_f bercak utama prokain yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku 2*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Jika pada etiket tertera prokain penisilin G steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, mengandung tidak lebih dari 0,01 unit Endotoksin FI per 100 unit Penisilin G FI.

Sterilitas <71> Jika pada etiket tertera prokain penisilin G steril, harus memenuhi syarat bila diuji menggunakan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*, kecuali menggunakan *Cairan A* yang ditambahkan enzim *penisilinase P* steril secukupnya untuk menginaktifkan penisilin G dan goyang bejana sampai homogen, sebelum disaring.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan jenuh yang mengandung lebih kurang 300 mg zat per mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 2,8% dan 4,2%.

Penisilin G dan prokain Penisilin G antara 51,0% dan 59,6% $C_{16}H_{18}N_2O_4S$; prokain antara 37,5% dan 43,0% $C_{13}H_{20}N_2O_2$. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 14 g *kalium fosfat monobasa P* dan 6,5 g larutan *tetrabutilamonium hidroksida P* (4 dalam 10) dalam lebih kurang 700 mL air, atur hingga pH 7,0 dengan penambahan *kalium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air hingga 1000 mL. Campur 500 mL larutan dengan 250 mL *asetonitril P* dan 250 mL air. Atur pH hingga 7,5 ± 0,05 dengan penambahan *kalium hidroksida 1 N*, atau larutan *asam fosfat P* (1 dalam 10), saring menggunakan penyaring membran porositas 5 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Penisilin G BPFI* dan *Prokain Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,8 mg per mL dan 0,54 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat,masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 30 mL *Fase gerak*, sonikasi hingga larut, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan *Kalium Penisilin V* dalam *Fase gerak*, hingga kadar 2,4 mg per mL. Campur 1 bagian volume larutan ini dengan 3 bagian volume *Larutan baku.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak penisilin G dan penisilin V tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif prokain dan penisilin G berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 2,2. Hitung persentase penisilin G, $C_{16}H_{18}N_2O_4S$, dalam sediaan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{G_S}{W_U}\right)50C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak penisilin *G* dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Kalium Penisilin G BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;Gs* adalah kandungan penisilin *G* dalam persen pada *Kalium Penisilin G BPFI;* W_U adalah jumlah dalam mg prokain penisilin *G* yang digunakan. Hitung persentase prokaina, $C_{13}H_{20}N_2O_2$, dalam sediaan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{5000C}{W_U}\right)\left(\frac{236{,}32}{272{,}78}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak prokain dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Prokain Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; W_U adalah jumlah dalam mg prokain penisilin G steril yang digunakan; *236,32* dan *272,78* berturut-turut adalah bobot molekul prokain dan prokain hidroklorida.

Penetapan kadar

Larutan baku Gunakan *Kalium Penisilin G BPFI*, buat seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>.

Larutan uji Buat seperti tertera pada *Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>. Lakukan penetapan menggunakan lebih kurang 100 mg zat yang ditimbang saksama, larutkan dalam 2,0 mL

metanol P, dan encerkan secara kuantitatif dengan *Dapar nomor 1* hingga kadar lebih kurang 2000 unit Penisilin G FI per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri* <521>. Hitung potensi dalam unit penisilin G FI per mL dari prokain penisilin G yang digunakan dengan rumus:

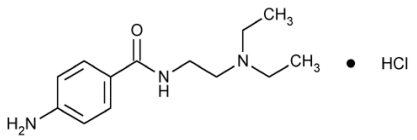
$$F\left(\frac{B-I}{2D}\right)$$

D adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot Prokain Penisilin G yang digunakan dan pengencerannya.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti yang tertera pada *Injeksi*.

Penandaan Jika prokain penisilin G ditujukan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus tertera steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

PROKAINAMIDA HIDROKLORIDA
Procainamide Hydrochloride



p-Amino-N- [2-(dietilamino) etil] benzamida monohidroklorida [614-39-1]
$C_{13}H_{21}N_3O.HCl$ BM 271,79

Prokainamida Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{13}H_{21}N_3O.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih hingga kuning coklat; tidak berbau; pH larutan (1 dalam 10) antara 5,0 dan 6,5.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; sangat sukar larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Prokainamida Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Bersifat higroskopik. *Asam Aminobenzoat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prokainamida Hidroklorida BPFI*.

B. Lakukan identifikasi menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Cemaran Umum* <481> . Harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Larutan baku Gunakan larutan *Prokainamida Hidrokorida BPFI* 0,2 mg per mL; dibuat seperti yang tertera pada *Cemaran Umum* <481>.

Larutan uji Encerkan *Larutan uji* seperti yang tertera pada *Cemaran Umum* <481> dengan *metanol P* hingga kadar prokainamida hidroklorida lebih kurang 0,2 mg per mL.

Penjerap, *Fase gerak*, dan *Penampak bercak* buat sepeti yang tertera pada *Cemaran Umum* <481>.

Prosedur Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Cemaran Umum* <481>.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 165º dan 169º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1 %.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481> Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Gunakan *silika gel P*.

Larutan uji Gunakan *metanol P*.

Larutan baku Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P- metanol P- amonium hidroksida P* (70:30:0,7)

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 1* diikuti dengan penampak bercak larutan *fluoreskamina P* dalam *aseton P* (1 dalam 2000), dan amati di bawah cahaya ultraviolet 366 nm.

Asam p-aminobenzoat bebas Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Larutan resolusi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam aminobenzoat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 µg per mL.

Larutan uji Pipet 25 mL *Larutan uji* yang digunakan pada *Penetapan kadar* ke dalam labu tentukur 50-mL encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung prokainamida hidroklorida lebih kurang 0,25 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*. Tambahkan untuk Faktor ikutan asam p-aminobenzoat pada kromatogram *Larutan resolusi* tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang dari *Larutan baku* tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase asam p-aminobenzoat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)20$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam p-aminobenzoat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Asam aminobenzoat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg prokainamida hidroklorida dalam *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P*-*trietilamin P* (140:60:1), dan atur pH hingga 7,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*; saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Prokainamida Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah asam p-amino benzoat dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan* masukkan kedalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam p-aminobenzoat dan prokainamida tidak kurang dari 5,0; waktu retensi relatif asam p-aminobenzoat dan prokainamida berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%

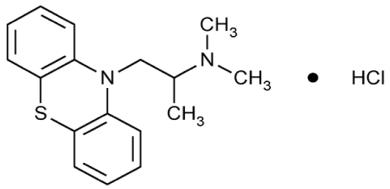
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, prokainamida hidroklorida $C_{13}H_{21}N_3O$.HCl dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)1000C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Prokainamida Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan antara 15º dan 30º.

PROMETAZIN HIDROKLORIDA
Promethazine Hydrochloride



10-[2-(Dimetilamino)propil]fenotiazina monohidroklorida [58-33-3]
$C_{17}H_{20}N_2S$.HCl BM 320,88

Prometazin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{17}H_{20}N_2S$.HCl, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai kuning lemah; praktis tidak berbau; jika dibiarkan lama di udara berwarna biru.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, dalam etanol mutlak panas dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter, dalam aseton dan dalam etilasetat.

Baku pembanding *Prometazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prometazin Hidroklorida BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B*, dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum*<291>.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Kesempurnaan dan kejernihan larutan Buat larutan secara terpisah 1 bagian zat dalam 10 bagian air dan 1 bagian zat dalam 10 bagian *kloroform P*. Tiap larutan menunjukkan warna tidak lebih dari kuning muda dan praktis jernih.*[Catatan Selama pengerjaan lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung zat uji dan baku pembanding, lakukan segera tanpa penundaan, pada cahaya yang redup atau menggunakan kaca atinik rendah.]*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Total cemaran tidak lebih besar dari 2,0% dan tidak ada cemaran tunggal yang lebih besar dari 1,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-aseton P-etanol P-amonium hidroksida P* (90:45:2:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prometazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metilen klorida P* hingga kadar 10,0 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat serangkaian pengenceran secara kuantitatif *Larutan baku* dalam *metilen klorida P* hingga kadar 0,2 mg; 0,1 mg; 0,05 mg dan 0,025 mg per mL berturut-turut sesuai dengan cemaran 2,0%, 1,0%, 0,5% dan 0,25%.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 10,0 mL *metilen klorida P*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada jarak yang sama 2,5 cm dari tepi bawah lempeng *silika gel P* 20 cm x 20 cm setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang tidak jenuh. Biarkan *Fase gerak* merambat tidak kurang dari 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku*. Lakukan estimasi kadar masing-masing bercak lain pada *Larutan uji* dengan membandingkan terhadap bercak *Enceran larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg zat, larutkan dalam campuran 75 mL *asam asetat glasial P* dan 10 mL *raksa(II) asetat LP*. Tambahkan satu tetes indikator *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga berwarna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 32,09 mg $C_{17}H_{20}N_2S{\cdot}HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI PROMETAZIN HIDROKLORIDA
Promethazine Hydrochloride Injection

Injeksi Prometazin Hidroklorida adalah larutan steril prometazin hidroklorida dalam *Air untuk injeksi*. Mengandung prometazin hidroklorida $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prometazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dan dalam lemari pendingin. *[Catatan Selama pengerjaan lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung zat uji dan baku pembanding, lakukan segera tanpa penundaan, pada cahaya yang redup atau menggunakan kaca atinik rendah.] Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg prometazin hidroklorida, tambahkan 20 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 1000) dalam corong pisah. Bilas larutan ini dengan 20 mL *metilena klorida P*, buang larutan pembilasnya. Tambahkan 2 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 20 mL *metilena klorida P*, kocok selama 2 menit. Uapkan ekstrak metilena klorida di atas tangas uap dengan bantuan aliran gas nitrogen sampai kering. Larutkan residu dalam 4 mL *karbon disulfida P*, jika perlu saring dan tentukan spektrum serapan inframerah seperti yang tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, tentukan spektrum inframerah *Prometazin Hidroklorida BPFI*; injeksi memenuhi persyaratan uji.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 5,0 Unit Endotoksin FI per mg prometazin hidroklorida.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1 *g natrium 1-pentanasulfonat P* dalam 500 mL air, tambahkan 500 mL *asetonitril P* dan 5 mL *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Prometazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan pelarut yang sama hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg prometazin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah fenotiazin dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak prometazin dan puncak fenotiazin tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 30 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif prometazin dan fenotiazin masing-masing lebih kurang 1,0 dan 1,6. Hitung jumlah dalam mg, prometazin hidroklorida, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, tiap mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)500$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Prometazin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL, injeksi yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda sebaiknya dari kaca Tipe I. Terlindung dari cahaya.

LARUTAN ORAL PROMETAZIN HIDROKLORIDA
Promethazine Hydrochloride Oral Solution

Larutan Oral Prometazin Hidroklorida mengandung prometazin hidroklorida, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prometazin Hidroklorida BPFI*; keringkan pada 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. *[Catatan Selama pengerjaan, lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung zat uji dan baku pembanding, lakukan segera tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan kaca aktinik rendah]*.

Identifikasi Sejumlah 25 mL larutan, masukkan ke dalam corong pisah 250 mL, tambahkan 10 mL *amonium hidroksida P* dan ekstraksi sebanyak 6 kali, tiap kali dengan 40 mL *kloroform P*. Bilas ekstrak kloroform dengan 25 mL *asam hidroklorida P* (1 dalam 9). Bilas larutan asam dengan 25 mL *kloroform P* dan tambahkan bilasan tersebut ke dalam kumpulan ekstrak kloroform. Uapkan ekstrak kloroform diatas tangas uap dengan bantuan aliran udara, hingga volume antara 5-10 mL. Kemudian uapkan menggunakan aliran udara hingga kering. Larutkan residu dalam 2,5 mL *karbon disulfida P*. Jika perlu saring melalui kertas saring dan tentukan spektrum serapan infra merah seperti yang tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, tentukan spektrum inframerah *Prometazin Hidroklorida BPFI*: sirup memenuhi syarat uji.

Penetapan kadar *[Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah dalam penetapan ini]*.

Pelarut Larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 9).

*Larutan uji*Ukur saksama sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 25 mg prometazin hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 250 mL, tambahkan 10 mL *amonium hidroksida P* dan ekstraksi sebanyak enam kali, tiap kali dengan 40 mL *kloroform P*. Bilas ekstrak kloroform dengan 25 mL *Pelarut*. Bilas larutan asam dengan 25 mL *kloroform P* dan tambahkan bilasan tersebut ke dalam kumpulan ekstrak kloroform. Uapkan ekstrak kloroform di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara, hingga volume antara 5 - 10 mL. Kemudian uapkan menggunakan aliran udara hingga kering. Larutkan residu dengan *Pelarut* hangat dan masukkan kedalam labu tentukur 500-mL dengan bantuan penambahan asam. Dinginkan, tambahkan *Pelarut* sampai tanda dan saring, buang setengah filtrat yang pertama.

*Larutan baku*Timbang saksama sejumlah *Prometazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan

secara bertahap dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Pelarut*dalam kuvet 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 298 nm, menggunakan *Pelarut* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg prometazin hidroklorida, $C_{17}H_{20}N_2S$. HCl dalam tiap mL sirup yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)500$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Prometazin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL sirup yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

TABLET PROMETAZIN HIDROKLORIDA
Promethazine Hydrochloride Tablets

Tablet Prometazin Hidroklorida mengandung prometazin hidroklorida, $C_{17}H_{20}N_2S$.HCl, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Prometazin Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. *[Catatan Selama pengerjaan lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung zat uji dan baku pembanding, lakukan segera tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau gunakan peralatan kaca aktinik rendah.]*

Identifikasi Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg prometazin hidroklorida, tambahkan 20 mL *kloroform P*, kocok dan saring ke dalam gelas piala. Uapkan kloroform, larutkan residu dengan 40 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 1000) dan masukkan ke dalam corong pisah. Ke dalam corong pisah kedua larutkan 50 mg *Prometazin Hidroklorida BPFI* dengan 40 mL larutan *asamkloridaP* (1 dalam 1000). Pada masing-masing larutan tambahkan 2 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 15 mL *karbon disulfida P*, kocok selama 2 menit. Jika perlu sentrifus untuk memperoleh lapisan bagian bawah yang jernih, lewatkan pada penyaring kering, kumpulkan filtrat dalam labu bertutup. Kurangi volume ekstrak karbon disulfida hingga 4 - 5 mL, lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, mulai dari "segera ukur serapan".

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N.*

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{20}N_2S$.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan alikot pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 249 nm, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, bandingkan dengan larutan baku *Prometazin BPFI* yang telah diketahui kadarnya.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{17}H_{20}N_2S$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan Serbukkan 1 tablet, masukan ke dalam labu tentukur 100-mL tambahkan 50 mL larutan *asam sitrat P* (1 dalam 100), kocok secara mekanik selama 15 menit. Encerkan dengan larutan *asam sitrat P* (1 dalam 100) sampai tanda dan sentrifus 50 mL larutan. Pipet beningan setara dengan 5 mg prometazin hidroklorida ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan larutan *asam sitrat P* (1 dalam 100) sampai tanda. Ukur serapan larutan dan larutan baku *Prometazin Hidroklorida BPFI* dalam pelarut yang sama dengan kadar 50 µg per mL. Ukur serapan larutan uji dan larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 298 nm menggunakan larutan asam sitrat (1 dalam 100) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg prometazin hidroklorida, $C_{17}H_{20}N_2S$.HCl, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{TC}{D}\right)$$

A_U dan A_S berturut turut adalah serapan *Larutan uji*dan *Larutan baku*; *T* adalah jumlah prometazin hidroklorida dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Prometazin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar prometazin hidroklorida dalam µg per mL *Larutan uji*, dari jumlah per tablet seperti yang tertera pada etiket dan tingkat pengenceran.

Penetapan kadar

Larutan paladium klorida yang ddapar Masukkan 500 mg *paladium klorida P* ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* dan hangatkan di atas tangas uap. Tambahkan 200 mL air hangat sedikit demi sedikit sambil diaduk sampai larut. Dinginkan dan encerkan dengan air hingga 500 mL dan campur. Pipet 25 mL larutan ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan 50 mL *natrium asetat 1 N* dan 48 mL *asam hidroklorida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 31 mg *Prometazin Hidroklorida BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur kaca aktinik rendah 250-mL. Larutkan

dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 6,25 mg prometazin hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah kaca aktinik rendah 125 mL. Tambahkan 20 mL larutan *kalium klorida P* jenuh, 10 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 10 mL *metanol P*, ekstraksi tiga kali tiap kali menggunakan 20 mL *n-heptan P*, saring ekstrak heptan melalui *natrium sulfat anhidrat P* dan kumpulkan dalam corong pisah kaca aktinik rendah 125mL. Ekstraksi larutan n-heptan tiga kali tiap kali menggunakan 15 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, kumpulkan ekstrak asam dalam labu tentukur kaca aktinik rendah 50mL, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda.

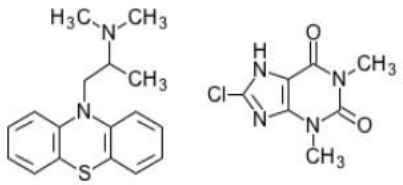
Prosedur Pipet masing-masing 2 mL *Larutan baku*, *Larutan uji*, dan *asam hidroklorida 0,1 N* sebagai blangkoke dalam tabung reaksi secara terpisah. Tambahkan 3 mL *Larutan paladium klorida yang di dapar* ke dalam setiap tabung reaksi, dan kocok. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 470 nm. Hitung jumlah dalam mg prometazin hidroklorida, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) 50C$$

A_U dan A_S berturut turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Prometazin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

PROMETAZIN TEOKLAT
Promethazine Teoclate



Garam (RS)-dimetil(2-fenotiazin-10-ilpropil) amina.*8-kloroteofilin* [17693-51-5]
$C_{17}H_{20}N_2S.C_7H_7ClN_4O_2$ BM 499,0

Prometazin Teoklat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{17}H_{20}N_2S.C_7H_7ClN_4O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; dan praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Prometazin BPFI; Isoprometazin BPFI.*

Identifikasi

A. Kocok 150 mg zat dengan 2,5 mL air, tambahkan 1 mL *amonia 5 N* dan ekstraksi dengan 30 mL *eter P*. Bilas ekstrak eter dengan 10 mL air, keringkan dengan *natrium sulfat anhidrat P* dan uapkan eter hingga kering. Larutkan residu dalam 1 mL *kloroform P.* Spektrum serapan inframerah larutan ini menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Prometazin BPFI.*

B. Larutkan 5 mg zat dalam 2 mL *asam sulfat P*, biarkan selama 5 menit: terjadi warna merah.

C. Kocok 400 mg zat dengan 10 mL air, tambahkan 4 mL *amonia LP*, ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 30 mL *eter P* dan tambahkan 4 mL *asam hidroklorida P* ke dalam lapisan air. Saring endapan putih, bilas dengan air dan keringkan pada suhu 105°. Larutkan 10 mg endapan dalam 1 mL *asam hidroklorida P*, tambahkan 100 mg *kalium klorat P* dan uapkan hingga kering: terjadi endapan berwarna kemerahan dan berubah menjadi ungu dengan paparan uap *amonia LP.*

Klorida Tidak lebih dari 350 bpj; lakukan penetapan menggunakan 300 mg zat, kocok dengan 30 mL air selama 2 menit dan saring. 15 mL filtrat memenuhi syarat *Uji Batas Klorida* <361>, menggunakan 2 mL *asam nitrat P* untuk mengganti 1 mL *asam nitrat 2 N.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap, menggunakan lebih kurang 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan harus dibuat segar.]*

Fase gerak Campuran *sikloheksan P-aseton P-dietilamin P* (85:10:5).

Pengencer Campuran *metanol P-dietilamina P* (95:5).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar 2,0%.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Isoprometazin Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar 0,020%.

Larutan baku 2 Encerkan 1 mL *Larutan uji* dengan *Pengencer* hingga 200,0 mL.

Larutan baku 3 Encerkan 1 mL *Larutan uji* dengan *Pengencer* hingga 500,0 mL.

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku 1, 2, 3* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel*

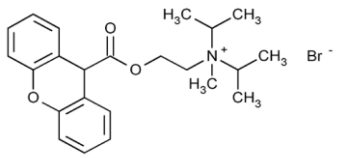
P F_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga 12 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak dalam kromatogram *Larutan uji* yang sesuai dengan isoprometazin, tidak lebih intensif dari bercak kromatogram *Larutan baku 1* (1%); bercak sekunder lain tidak lebih intensif dari bercak kromatogram *Larutan baku 2* (0,5%); tidak lebih dari 3 bercak lebih intensif dari bercak kromatogram *Larutan baku 3* (0,2%). Abaikan bercak lain pada garis penotolan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Titrasi Bebas Air <711>*. Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 200 mL *aseton P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* menggunakan indikator 3 mL larutan jenuh *jingga metil P* dalam *aseton P*.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 49,90 mg $C_{17}H_{20}N_2S.C_7H_7ClN_4O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

PROPANTELIN BROMIDA
Propantheline Bromide



(2-Hidroksietil) diisopropilmetilamonium bromida xantena-9-karboksilat [50-34-0]
$C_{23}H_{30}BrNO_3$ BM 448,39

Propantelin bromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{23}H_{30}BrNO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Hablur putih atau praktis putih; tidak berbau; rasa pahit; melebur pada suhu lebih kurang 160º disertai peruraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Propantelin Bromida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah dengan gas inert, dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa sejenis A Propantelin Bromida BPFI. Asam Xantanoat BPFI. Xanton BPFI.*

Identifikasi

A. Buat 3 mL larutan zat dalam *kloroform P* dengan kadar lebih kurang 6 mg per mL dan simpan 1 mL untuk uji *Identifikasi B*. Teteskan 2 mL larutan pada lempeng garam disertai penguapan terus menerus pelarut dengan panas lampu inframerah dan udara kering mengalir (dalam lemari asam). Panaskan residu pada suhu 105º selama 15 menit: spektrum serapan inframerah residu menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Propantelin Bromida BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *asam hidroklorida 1 N-aseton P* (1:1).

Penampak bercak Kalium-bismut iodida LP.

Larutan baku Buat larutan *Propantelin Bromida BPFI* dalam *kloroform P* dengan kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Larutan uji Gunakan larutan yang dipisahkan pada *Identifikasi A*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan panaskan pada suhu 105º selama 5 menit. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan panaskan pada suhu 105º selama 5 menit: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Pada 5 mL larutan (1 dalam 100) tambahkan 2 mL *asam nitrat 2 N*: larutan menunjukkan reaksi *Bromida* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>, kecuali jika pada pengujian timbul brom bebas, lapisan kloroform berwarna kuning.

Jarak lebur <1021> Lebih kurang 160° disertai peruraian.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,5 Dalam labu tentukur 2000-mL, larutkan 17,3 g *dodesil natrium sulfat P* dengan 1000 mL air yang mengandung 10 mL *asam fosfat P*. Tambahkan 250 mL *natrium hidroksida 0,5 N* sambil diaduk. Atur pH hingga 3,5 ± 0,05 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,5* N atau larutan *asam fosfat P* (1 dalam 10) dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar pH 3,5* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Propantelin Bromida BPFI*, *Asam Xantanoat BPFI* dan *Xanton BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar berturut-turut lebih kurang 6,0; 1,5 dan 1,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL larutkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak tidak kurang dari 1,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6,0% untuk masing-masing komponen.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 1,5 kali waktu retensi puncak propantelin bromida, dan ukur respons masing-masing puncak, kecuali puncak-puncak pada atau sebelum volume terbuang ("*void volume*"). Hitung persentase asam xantanoat, xanton dan senyawa sejenis A propantelin bromida, lebih besar atau sama dengan 0,1% dari propantelin bromida dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)20$$

r_U adalah respons puncak asam xantanoat, xanton atau senyawa sejenis A propantelin bromida dari *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak asam xantanoat, xanton atau senyawa sejenis A propantelin bromida dari *Larutan baku*, senyawa sejenis A propantelin bromida tidak lebih dari 2,0%, asam xantanoat dan xanton masing-masing tidak lebih dari 0,5%; *C* adalah kadar *Asam Xantanoat BPFI*, *Xanton BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Propantelin Bromida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot propantelin bromida dalam mg yang digunakan. Hitung persentase cemaran yang tidak diketahui yang lebih besar atau sama dengan 0,1% dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak cemaran yang tidak diketahui dan r_T adalah jumlah semua respons puncak yang terukur dalam kromatogram. Jumlah keseluruhan cemaran yang diketahui dan yang tidak diketahui tidak lebih dari 3,0%.

Bromida Tidak kurang dari 17,5% dan tidak lebih dari 18,2% Br dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 40 mL air. Tambahkan 10 mL *asam asetat glasial P* dan 40 mL *metanol P*, tambahkan *eosin Y LP* dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*.

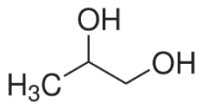
Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 7,990 mg Br

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam campuran 20 mL *asam asetat glasial P* dan 15 mL *raksa(II) asetat LP*, jika perlu hangatkan. Dinginkan hingga suhu ruang, dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 44,84 mg $C_{23}H_{30}BrNO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PROPILEN GLIKOL
Propylene Glycol



1,2-Propanadiol [57-55-6]
$C_3H_8O_2$ BM 76,09

Propilen glikol mengandung tidak kurang dari 99,5% $C_3H_8O_2$.

Pemerian Cairan kental, jernih, tidak berwarna; rasa khas; praktis tidak berbau; menyerap air pada udara lembab.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan aseton, dan dengan kloroform; larut dalam eter dan dalam beberapa minyak esensial; tidak dapat bercampur dengan minyak lemak.

Baku pembanding *Propilen Glikol BPFI;* Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari kelembapan. *Dietilen glikol BPFI. Etilen glikol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah dari lapisan tipis menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Propilen Glikol BPFI.*

B. Waktu retensi puncak propilen glikol *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Dietilen glikol dan Etilen glikol.*

Dietilen glikol dan Etilen glikol Masing-masing tidak lebih dari 0,10% untuk dietilen glikol dan etilen glikol; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Gunakan *Metanol P*.

Larutan baku Buat larutan baku *Propilen Glikol BPFI, Etilen Gikol BPFI, Dietilen Glikol BPFI* dan 2,2,2-trikloroetanol (baku internal) dalam *metanol P* dengan kadar berturut-turut 2,0; 0,050; 0,050 dan 0,10 mg per mL.

Larutan uji Buat larutan propilen glikol dan 2,2,2-trikloroetanol (baku internal) dalam *metanol P* dengan kadar masing-masing 50 dan 0,10 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m berisi fase diam *G43* dengan ukuran partikel 3,0 µm dan *"split liner"* di deaktifasi dengan wol kaca. Suhu injektor dan detektor berturut-turut 220° dan 250°. Kolom dikondisikan pada suhu yang diprogram seperti berikut:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (°/menit)	Suhu akhir (°)	Waktu suhu akhir dipertahankan (menit)
100	-	100	4
100	50	120	10
120	50	220	6

Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa, laju alir lebih kurang 4,5 mL per menit dengan tipe injeksi "*split flow"* perbandingan lebih kurang 10:1. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: *[Catatan Lihat Tabel untuk waktu retensi etilen glikol, baku internal, dan dietilen glikol. Waktu retensi propilen glikol adalah 4 menit]*.

Tabel

Komponen	Waktu retensi relatif
Etilen glikol	0,8
Propilen glikol	1,0
Baku internal	1,7
Dietilen glikol	2,4

resolusi, *R*, antara puncak etilen glikol dan propilen glikol tidak kurang dari 5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1,0 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak.

Bobot jenis <981> Antara 1,035 dan 1,037.

Keasaman Tambahkan 1 mL *fenolftalein LP* pada 50 mL air, tambahkan *natrium hidroksida 0,10 N* hingga larutan berwarna merah muda yang tetap selama 30 detik. Tambahkan 10 mL propilen glikol yang diukur saksama, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV* hingga warna merah muda timbul kembali dan tetap selama 30 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,20 mL *natrium hidroksida 0,10 N*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,2%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 3,5 mg; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan 50 g zat dalam cawan dangkal 100 mL yang sudah ditara sampai memijar, biarkan terbakar tanpa pemanasan lebih lanjut dalam tempat bebas aliran udara. Dinginkan, basahkan residu dengan 0,5 mL *asam sulfat P*, dan pijarkan hingga bobot tetap.

Klorida <361> Tidak lebih dari 70 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1mL zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih intensif dari 0,10 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 60 bpj; lakukan penetapan menggunakan 5,0 mL zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih intensif dari 0,30 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan campuran 4,0 mL zat dengan air hingga 25 mL.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Gunakan zat.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor konduktivitas panas, dan kolom 4 mm x 1 m berisi bahan pengisi 5% *G16* pada partikel penyangga *S5*. Suhu injektor dan detektor, berturut-turut 240° dan 250°. Kenaikan suhu kolom diatur rata-rata 5° per menit mulai dari 120° hingga 200°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Waktu retensi untuk propilen glikol lebih kurang 5,7 menit dan untuk ke 3 isomer dipropilen glikol, jika ada, berturut-turut lebih kurang 8,2 menit; 9,0 menit dan 10,2 menit.

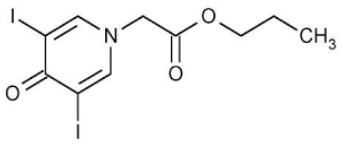
Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase propilen glikol, $C_3H_8O_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_U + \sum r_i}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak propilen glikol dari *Larutan uji*; $\sum r_i$ adalah jumlah respons puncak masing-masing cemaran individual tidak termasuk udara dan air dari zat uji.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

PROPILIODON
Propyliodone



Propil 3,5-diiodo-4-okso-1(4H)-piridinasetat [587-61-1]
$C_{10}H_{11}I_2NO_3$ BM 447,01

Propiliodon mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{10}H_{11}I_2NO_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih; tidak berbau atau berbau lemah.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam aseton, dalam etanol dan dalam eter.

Identifikasi

A**.** Panaskan 100 mg zat dengan beberapa tetes *asam sulfat P*: terbentuk uap berwarna lembayung.

B. Refluks 1 g zat dengan 10 mL *natrium hidroksida 1 N* selama 30 menit, tambahkan 10 mL air, tambahkan *asam hidroklorida P* sampai bereaksi asam terhadap *kertas lakmus P*, terbentuk endapan asam 3,5-diiodo-4-okso-1(4H)-piridinasetat, bilas dengan air dan keringkan pada suhu 105º: suhu lebur lebih kurang 245º.

Keasaman Larutkan 1,0 g zat dalam 40 mL *n-propanol P* panas yang telah dinetralkan terhadap *fenolftalein LP*, dinginkan, diamkan dalam tangas es selama 15 menit sambil sesekali dikocok. Saring, bilas residu dengan *n-propanol P* netral. Kumpulkan filtrat dan hasil bilasan, tambahkan indikator *fenolftalein LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,050 N LV* sampai warna merah muda yang mantap selama 15 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,15 mL.

Jarak lebur <1021> Antara 187° dan 190°.

Iodum dan Iodida Tidak lebih dari 0,01% I, lakukan penetapan sebagai berikut: Kocok 2,4 g zat dengan 30 mL air selama 15 menit, saring. Pada 10 mL filtrat tambahkan 1 mL *asam nitrat 2 N*, 1 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 500) dan 2 mL *kloroform P*. Kocok dan sentrifus: warna ungu pada lapisan kloroform tidak lebih kuat dari warna campuran 6 mL air dan 4 mL larutan *kalium iodida P* (2,6 dalam 100.000) yang diperlakukan dengan cara yang sama.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

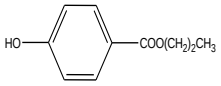
Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, lakukan persiapan penetapan seperti tertera pada *Pembakaran dengan Labu Oksigen* <501> menggunakan campuran 10 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 100) dan 1 mL larutan segar *natrium bisulfit P* (1 dalam 100) sebagai cairan penjerap. Jika pembakaran selesai, tambahkan beberapa mL air sekitar sumbat labu, longgarkan sumbat, kemudian bilas sumbat, pemegang contoh dan sisi labu dengan lebih kurang 20 mL air, yang ditambahkan sedikit-sedikit. Tambahkan 1 mL larutan pengoksidasi yang dibuat dengan menambahkan 5 mL *brom P* pada 100 mL larutan *natrium asetat P* dalam *asam asetat glasial P* (1 dalam 10). Sumbat labu, kocok kuat selama 1 menit. Tambahkan 0,5 mL *asam format P*, kocok kuat selama 1 menit. Buka sumbat dan bilas sumbat, pemegang contoh dan sisi labu dengan sejumlah kecil air. Alirkan gas *nitrogen P* ke dalam labu untuk mengusir oksigen dan sisa brom, tambahkan 500 mg *kalsium iodida P*, goyang sampai melarut, tambahkan 3 mL *asam sulfat 2 N*, goyang dan biarkan selama 2 menit. Titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,02 N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,02 N
setara dengan 0,7450 mg $C_{10}H_{11}I_2NO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, penyimpanan masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

PROPILPARABEN
Nipasol
Propylparaben



Propil p-hidroksibenzoat [94-13-1]
$C_{10}H_{12}O_3$ BM 180,20

Propilparaben mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{10}H_{12}O_3$, dihitung terrhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hablur kecil; tidak berwarna.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam air mendidih; mudah larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Propilparaben BPFI;* lakukan pengeringan dalam desikator di atas *silika gel P* selama 5 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Propilparaben BPFI.*

Jarak lebur <1021> Antara 95º dan 98º.

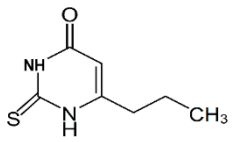
Keasaman, susut pengeringan, Sisa pemijaran Memenuhi syarat seperti tertera pada *Butil paraben.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Butil paraben.*

Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan 180,2 mg $C_{10}H_{12}O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PROPILTIOURASIL
Propylthiouracil



6-Propil- 2-tiourasil [51-52-5]
$C_7H_{10}N_2OS$ BM 170,23

Propiltiourasil mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_7H_{10}N_2OS$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur; putih; terasa seperti tepung jika disentuh; rasa pahit.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter; agak sukar larut dalam etanol; larut dalam amonium hidroksida dan dalam alkali hidroksida.

Baku pembanding *Propiltiourasil BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Propiltiourasil BPFI.*

Jarak lebur <1021> Antara 218º dan 221º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Logam berat <371> *Metode III* tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481> Memenuhi syarat.
Larutan uji Gunakan *metanol P*.
Larutan baku Gunakan *metanol P*.
Volume penotolan 10 µL.
Fase gerak Buat campuran *toluena P-etil asetat P-asam format P* (50:45:5) dalam bejana yang tidak dijenuhkan.
Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 1*.

Penetapan kadar
Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500 mL dan tambahkan 30 mL air. Tambahkan 30 mL *natrium hidroksida 0,1 N LV* dari buret, panaskan hingga mendidih dan kocok hingga larut. Bilas labu Erlenmeyer dengan sejumlah air, tambahkan 50 mL *perak nitrat 0,1 N LV* sambil diaduk, didihkan perlahan-lahan selama 7 menit, dinginkan hingga suhu ruang. Lanjutkan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* dan tetapkan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode kaca kalomel.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 8,512 mg $C_7H_{10}N_2OS$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET PROPILTIOURASIL
Propylthiouracil Tablets

Tablet Propiltiourasil mengandung propiltiourasil, $C_7H_{10}N_2OS$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Propiltiourasil BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi
A. Refluks sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg propiltiorasil dengan 10 mL *etanol P* selama 20 menit. Saring selagi panas, uapkan filtrat di atas tangas uap sampai kering; residu memenuhi uji *Identifikasi* seperti yang tertera pada *Propiltiourasil*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_7H_{10}N_2OS$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, bandingkan dengan serapan larutan baku *Propiltiourasil BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 274 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_7H_{10}N_2OS$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat 0,025 M Timbang saksama lebih kurang 3,4 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam gelas piala 1000 mL. Tambahkan 500 mL air, aduk sampai larut. Atur pH larutan hingga 4,6 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 0,1 N*. Tambahkan 500 mL air.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat 0,025 M – asetonitril P* (80:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Propiltiourasil BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5 mL *metanol P*, dan sonikasi selama 5 menit. Tambahkan 25 mL air, kocok secara mekanik selama 15 menit dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg propiltiourasil, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL *metanol P*, dan sonikasi selama 5 menit. Tambahkan 50 mL air, kocok secara mekanik selama 20 menit dan encerkan dengan air sampai tanda, campur dan saring. Pipet 10 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 272 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis; faktor ikutan untuk puncak propiltiourasil tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

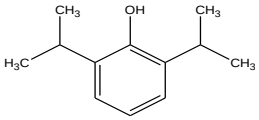
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase propiltiourasil, $C_7H_{10}N_2OS$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak propiltiourasil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Propiltiourasil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar propiltiourasil dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

PROPOFOL
Propofol



2,6-Diisopropilfenol [2078-54-8]
$C_{12}H_{18}O$ BM 178,27

Propofol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_{18}O$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna sampai agak kekuningan.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam metanol dan dalam etanol; sukar larut dalam sikloheksana dan dalam isopropanol; sangat sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Propofol BPFI;* Tidak boleh dikeringkan. Setelah dibuka disimpan dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya, dialiri gas inert. *Senyawa Sejenis A Propofol BPFI*. *Senyawa Sejenis B Propofol BPFI. Senyawa Sejenis C Propofol* a. *Campuran Resolusi Propofol BPFI.*

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang disuspensikan diantara lempeng *natrium klorida P* atau *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangangelombang yang sama seperti pada *Propofol BPFI.*

Indeks bias <1001> Antara 1,5125 dan 1,5145; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Tergantung pada proses pembuatan, (1) Prosedur 1 cemaran organik dilakukan bersamaan dengan Batas senyawa sejenis A propofol, Prosedur 1 batas senyawa sejenis B propofol dan Uji 1 penetapan kadar; atau (2) Prosedur 2 cemaran organik dilakukan bersamaan dengan Prosedur 2 batas senyawa sejenis B propofol dan Uji 2 penetapan kadar]*

Prosedur 1 2,6-Diisopropilfenilisopropil eter tidak lebih dari 0,1%; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%; dan jumlah seluruh cemaran tidak lebih dari 0,3%.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi Propofol BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 100 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Propofol BPFI*, larutkan dalam *metanolP*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1000 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *uji 1* dalam *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*: waktu retensi relatif 2,6-diisopropilfenilisopropil eter, propofol dan 2-isopropil-6-n-propilfenol berturut-turut adalahlebih kurang 0,18;1,0 dan 1,1; resolusi,*R*,antara puncak propofol dan 2-isopropil-6-n-propilfenol, tidak kurang dari 2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditentukan dari puncak propofol tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan tidak lebih dari 3,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volumesama (lebih kurang 1,0 µL) *Larutan baku*dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zatdengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) 0{,}1$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak propofol dari *Larutan baku*.

Prosedur 2 2,6-Diisopropilfenilisopropil eter tidak lebih dari 0,2%; senyawa sejenis A propofol tidak lebih dari 0,01%; masing masing cemaran tidak lebih dari 0,05%; dan jumlah seluruh cemaran tidak lebih dari 0,3%.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Uji 2* dalam *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem 1 Pipet 5 µL *Propofol BPFI* dan 15 µL *Senyawa Sejenis B Propofol BPFI* ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem 2 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Propofol BPFI*, pipet saksama sejumlah volume zat dan *Senyawa Sejenis C Propofol BPFI*, larutkan dalam *heksan P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *heksan P* hingga kadar senyawa sejenis A propofol, propofol, senyawa sejenis C propofol berturut-turut lebih kurang 0,25 mg per mL; 100 µL per mL dan 5 µL per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1000 mg zat masukkan kedalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL,encerkan dengan *heksan P* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Uji 2* dalam *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1* dan *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B propofol, 2,6-diisopropilfenilisopropil eter, propofol dan senyawa sejenis A propofol berturut turut lebih kurang 0,8;0,5; 1,0 dan 5,0; dan resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B propofol dan propofol, tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{1}{F}\right) 0{,}1$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S respons puncak propofol dari *Larutan baku*; *F* adalah faktor respons (F untuk2,6-diisopropilfenilisopropil eter = 0,2 dan untuk senyawa sejenis A propofol= 4,0):

Senyawa sejenis A propofol Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Prosedur ini dilakukan bersamaan dengan Prosedur 1 Cemaran organik]*

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air-metanol P* (50:40:10), saring dan awaudarakan. Jika

perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Propofol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang20 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom didasarkan pada puncak senyawa sejenis A propofol, tidak kurang dari 6000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan tidak lebih dari 15%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak senyawa sejenis A propofol. Hitung persentase senyawa sejenis A propofol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 0{,}01$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A propofol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Senyawa sejenis B propofol

Prosedur 1 *[Catatan Dilakukan bersamaan dengan Prosedur 1 Cemaran organik]*

Larutan uji Gunakan zat murni.

Prosedur Ukur serapan ultraviolet propofol dalam *Larutan uji* pada 330 nm menggunakan udara sebagai blangko: serapan *Larutan uji* tidak lebih dari 0,4 unit serapan (0,1%).

Prosedur 2 Tidak lebih dari 0,05%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Dilakukan bersamaan dengan Prosedur 2 Cemaran organik]*

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Uji 2* dalam *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa Sejenis B Propofol BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan ecerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan ecerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Uji 2 Penetapan kadar* kecuali gunakan detektor pada 254 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis B propofol dan propofol berturut turut lebih kurang 0,8 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak senyawa sejenis B propofol. Hitung persentase senyawa sejenis B propofol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B propofol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Propofol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar propofol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Penetapan kadar

UJI 1 Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Dilakukan bersamaan dengan Prosedur 1 Cemaran organik]*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Propofol BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 0,53 mm x 30 m dilapisi dengan *G16* setebal 1,2 µm. Gas pembawa *helium P*, laju alir lebih kurang 8 mL per menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor berturut-turut lebih kurang 250° dan 300°. Kromatograf diprogram sebagai berikut: setelah penyuntikan suhu kolom dipertahankan pada 145° selama 20 menit. Suhu dinaikkan dengan kecepatan 5° per menit hingga mencapai 200° dan dipertahankan pada 200° selama 5 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom ditentukan dari puncak propofol tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1,0 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase propofol, $C_{12}H_{18}O$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Propofol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar propofol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

UJI 2 Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Dilakukan bersamaan dengan Prosedur 2 Cemaran organik]*

Fase gerak Buat campuran *heksan P-asetonitril P-etanol P* (990:7,5:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Propofol BPFI*, larutkan dalam *heksan P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *heksanP* hingga kadar lebih kurang 2,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 240 mgzat masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nmdan kolom 4,6 mm x 20 cm, berisi bahan pengisi *L3*dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak propofol. Hitung persentase propofol, $C_{12}H_{18}O$, dalam zat dengan rumus:

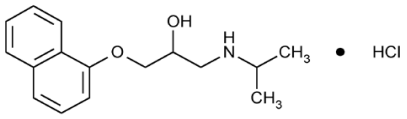
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Propofol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar propofol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat berisi gas inert dan terlindung cahaya. Simpan pada suhu ruang.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Cemaran organik Prosedur 1*, cantumkan uji *Cemaran organik* yang digunakan.

PROPRANOLOL HIDROKLORIDA
Propranolol Hydrochloride



(±)-1-(isopropilamino)-3-(1-naptiloksi)-2-propanol hidroklorida [318-98-9]
$C_{16}H_{21}NO_2.HCl$ BM 295,80

Propranonol hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih; tidak berbau; rasa pahit. Melebur pada suhu lebih kurang 164°.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Propranonol Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Propranolol Hidroklorida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama propanonol pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -1,0º dan +1,0º; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air yang mengandung 40 mg per mL.

Jarak lebur <1021> *Metode III* antara 162º dan 165º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 0,5 g *dodesil natrium sulfat P* dalam 18 mL *asam fosfat 0,15 M*, tambahkan 90 mL *asetonitril P* dan 90 mL *metanol P*, encerkan dengan air hingga 250 mL, campur dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus.

Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Propranolol Hidroklorida BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 0,2 mg per mL, campur dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 µm atau lebih halus.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang sejumlah prokainamida hidroklorida, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet masing-masing lebih kurang 5 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dan *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 45 mL *metanol P*, kocok dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 µm atau lebih halus. Pipet 5 mL filtrat ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 290 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif prokainamida dan propranolol adalah berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak prokainamida dan puncak propranolol tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak propranolol tidak lebih dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase propranolol hidroklorida, $C_{16}H_{21}NO_2$.HCl dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Propranolol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar propranolol hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Pada suhu 25º, masih diperbolehkan antara 15º dan 30º.

INJEKSI PROPRANOLOL HIDROKLORIDA
Propranolol Hydrochloride Injection

Injeksi Propranolol Hidroklorida adalah larutan steril propranolol hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung propranolol hidroklorida, $C_{16}H_{21}NO_2$.HCl tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Propranolol Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji*, sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin Bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 55,6 unit Endotoksin FI per mg propranolol hidroklorida.

pH <1071> Antara 2,8 dan 4,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 500 mg *natrium dodesil sulfat P* dalam 18 mL *asam fosfat 0,15 M*, tambahkan 90 mL *asetonitril P* dan 90 mL *metanol P*, encerkan dengan air hingga 250 mL, campur dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Propranolol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 µm atau lebih halus.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Buat larutan prokainamida hidroklorida dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 5 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dan 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 290 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partike l 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak, seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif prokainamida dan propranolol berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak prokainamida dan puncak propranolol tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama, seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak propranolol tidak lebih dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung persentase propranolol hidroklorida, $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, per mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*. C_S adalah kadar *Propranolol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar propranolol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TABLET PROPRANOLOL HIDROKLORIDA
Propranolol Hydrochloride Tablets

Tablet Propranolol Hidroklorida mengandung propranolol hidroklorida, $C_{16}H_{21}NO_2$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Propranolol Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama propranolol pada kromatogram *Larutan uji*, sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100)

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{21}NO_2$.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, bandingkan dengan serapan larutan baku *Propranolol Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 289 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{21}NO_2$.HCI, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 100), biarkan sambil sekali-sekali digoyang sampai hancur. Tambahkan lebih kurang 70 mL *metanol P*, sonikasi selama lebih kurang 1 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan, encerkan beningan dengan *metanol P* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Propranolol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm, menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg propranolol hidroklorida, $C_{16}H_{21}NO_2$.HCI, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{T}{D}\right)C$$

A_U dan *As* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *T* adalah jumlah mg propranolol hidroklorida per tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar *Larutan uji* dalam µg per mL, berdasarkan kadar tiap tablet yang tertera pada etiket dan pengenceran yang dilakukan; *C* adalah kadar *Propranolol Hidroklorida BPFI d*alam µg per mL *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan resolusi*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada

Penetapan kadar dalam *Injeksi Propranolol Hidroklorida.*

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg propranolol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 40 mL *metanol P*, kocok dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 µm atau lebih halus. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Propranolol Hidroklorida.* Hitung jumlah dalam mg propranolol hidroklorida, $C_{16}H_{21}NO_2$.HCI, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)250C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Propranolol Hidrokolorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

PROTAMIN SULFAT
Protamine Sulfate

Protamin Sulfat adalah campuran yang dimurnikan dari peptida yang dihasilkan dari sperma atau testis ikan salmon yang sesuai yang mempunyai kekuatan menetralkan heparin. Tiap mg protamin sulfat dapat menetralkan tidak kurang dari 100 unit Heparin FI, dihitung terhadap zat kering. Mengandung Protamin Sulfat tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dihitung terhadap zat kering.

Baku pembanding *Heparin Natrium untuk Penetapan Kadar BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tidak boleh ditimbang, rekonstitusi seluruh isi ampul. Simpan dalam lemari pembeku, bersifat higroskopis. *Protamin Sulfat BPFI.*

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

B. Menunjukan reaksi *sulfat* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>

C. *Bioidentitas* tiap mg protamin sulfat menetralkan tidak kurang dari 100 unit *Heparin BPFI* dihitung terhadap zat kering.

Larutan uji A Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,15 mg per mL.

Larutan uji B Pipet 2 mL *Larutan uji A*, encerkan dengan air sampai 3,0 mL.

Larutan uji C Pipet 1 mL *Larutan uji A*, encerkan dengan air sampai 3,0 mL.

Titran Rekonstitusi seluruh isi ampul *Heparin Natrium untuk Penetapan Kadar BPFI*, encerkan dalam air hingga kadar lebih kurang 80-120 unit Heparin FI per mL.

Prosedur[Catatan Titrasi tiap Larutan uji duplo.] Masukkan sejumlah volume *Larutan uji* ke dalam sel kolorimeter yang sesuai dan atur untuk pengukuran pada panjang gelombang cahaya tampak yang sesuai. Tambahkan *Titran* dalam sejumlah volume kecil hingga loncatan serapan yang tajam. Catat volume *Titran* yang ditambahkan. Lakukan penetapan kadar triplo hingga diperoleh 18 penetapan. Hitung jumlah unit Heparin FI dalam volume titran yang ditambahkan pada titik akhir per mg protamin sulfat. Hitung unit Heparin FI yang dinetralkan per mg protamin sulfat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{V_T \times C_T}{V_S \times C_S}\right)$$

V_T adalah volume titran dalam mL yang ditambahkan; C_T adalah kadar titran dalam unit Heparin FI per mL; V_S adalah volume dalam mL *Larutan uji*; C_S adalah kadar protamin sulfat dalam mg per mL *Larutan uji*. Hitung potensi protamin sulfat sebagai rata-rata dari 18 penetapan. Hitung tiga simpangan baku untuk hasil yang diperoleh dengan tiap *Larutan uji*. Hitung tiga simpangan baku untuk hasil yang diperoleh dengan tiap tiga penetapan kadar. Penetapan kadar absah jika masing-masing simpangan baku dari enam simpangan baku tidak lebih dari 5% dari simpangan baku rata-rata.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 7,0 unit Endotoksin FI per mg.

Uji batas besi <331> Tidak lebih dari 10 bpj.

Metilmerkuri Tidak lebih dari 10 bpj, lakukan penetapan menggunakan prosedur yang telah divalidasi. *[Catatan Pengujian metilmerkuri tidak diperlukan jika total merkuri kurang dari batas untuk metilmerkuri.]*

Sulfat <361> Tidak kurang dari 16% dan tidak lebih dari 22%, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, larutkan dalam 75 mL air, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida 3 N*, panaskan hingga mendidih. Dalam keadaan mendidih tambahkan perlahan-lahan 10 mL *barium klorida LP*, tutup dan

panaskan labu Erlenmeyer di atas tangas uap selama 1 jam. Saring, bilas endapan dengan beberapa bagian air panas, keringkan dan pijarkan hingga bobot tetap. Bobot barium sulfat dikalikan dengan 0,4117 menunjukkan bobot sulfat yang terdapat dalam protamin sulfat yang diuji.

Spektrum serapan Lakukan penetapan seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur serapan ultraviolet larutan zat 1% pada panjang gelombang antara 260 dan 280 nm, menggunakan air sebagai blangko. Perbedaan serapan antara larutan zat dan blangko tidak lebih dari 0,1.

Residu pelarut Memenuhi syarat.

Cemaran organik Tidak kurang dari 92%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 100 µL) *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase kemurnian protamin sulfat dari empat puncak protamin peptida dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{U1} + r_{U2} + r_{U3} + r_{U4}}{r_T}\right) \times 100$$

r_{U1} adalah respons puncak protamin peptida 1 dari *Larutan uji;* r_{U2} adalah respons puncak protamin peptida 2 dari *Larutan uji;* r_{U3} adalah respons puncak protamin peptida 3 dari *Larutan uji;* r_{U4} adalah respons puncak protamin peptida 4 dari *Larutan uji;* r_T adalah jumlah total respons puncak dari *Larutan uji.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *natrium fosfat 0,3 M*, atur pH hingga 1,8 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm dan awaudarakan sebelum digunakan.

Larutan B Campuran *Larutan A-asetonitril P* (93,5:6,5).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Protamin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 55°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram seperti pada tabel berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	85	15
15	55	45
25	55	45
30	85	15

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara protamin peptida 1 dan 2 tidak kurang dari 2,0 dihitung dengan metode tangen. Kromatogram dari *Larutan baku* harus menunjukan empat puncak utama (urutan eluasi: protamin peptida 1, 2, 3, 4), waktu eluasi protamin peptida 4 tidak kurang dari 15 menit. *[Catatan Lihat kromatogram baku yang tersedia dalam sertifikat Protamin Sulfat BPFI.]* Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk jumlah area integrasi tidak kurang dari enam kali penyuntikan, menggunakan integrasi vertikal ke bawah.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* (tidak kurang dari enam penyuntikan) dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 30 menit dan ukur semua respons puncak menggunakan skala penuh sebanding dengan ketinggian puncak terbesar dan menggunakan integrasi vertikal ke bawah. Hitung persentase protamin sulfat, yang digunakan dengan rumus:

$$\sum \left[\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right)\right] \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Protamin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* dan C_U adalah kadar protamin sulfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, dengan penutup bersegel. Simpan pada suhu ruang terkendali antara 2° dan 8°.

INJEKSI PROTAMIN SULFAT
Protamine Sulfate Injection

Injeksi Protamin Sulfat adalah larutan steril Protamin Sulfat isotonik. Protamin sulfat digunakan dalam industri sebagai injeksi protamin sulfat yang memenuhi syarat protamin sulfat yang tertera dalam monografi farmakope. Tiap mg zat yang digunakan dalam pembuatan injeksi dapat menetralkan tidak kurang dari 100 unit Heparin FI, dihitung terhadap zat kering. Mengandung Protamin Sulfattidak kurang dari

90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian Larutan tidak berwarna, dapat berbau pengawet.

Baku pembanding *Heparin Natrium untuk Penetapan Kadar BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tidak boleh ditimbang, rekonstitusi seluruh isi ampul. Simpan dalam lemari pembeku, bersifat higroskopis. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Protamin Sulfat BPFI.*

Identifikasi

A. Waktu retensi empat puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 7,0 Unit Endotoksin FI per mg.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,0.

Bahan partikulat dalam injeksi <751> Memenuhi syarat untuk volume kecil injeksi.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *natrium fosfat 0,3 M*, atur pH hingga 1,8 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, awaudarakan sebelum digunakan.

Larutan B Campuran *Larutan A-asetonitril P* (93,5:6,5).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Protamin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 214 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 55°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	85	15
15	55	45
25	55	45
30	85	15

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara protamin peptida 1 dan 2 tidak kurang dari 2,0, waktu retensi kromatogram dari *Larutan baku* harus menunjukan empat puncak utama (urutan elusi: protamin peptida 1, 2, 3, 4), waktu eluasi protamin peptida 4 tidak kurang dari 15 menit. *[Catatan Lihat kromatogram baku yang tersedia dengan Protamin Sulfat BPFI].* Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk jumlah area integrasi dari enam kromatogram *Larutan baku*, menggunakan integrasi vertikal ke bawah.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* (tidak kurang dari enam injeksi) dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 30 menit dan ukur semua respons puncak, menggunakan skala penuh sebanding dengan ketinggian puncak terbesar dan menggunakan integrasi vertikal ke bawah. Hitung persentase protamin sulfat, dalam injeksi dengan rumus:

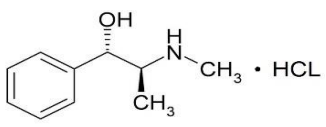
$$\sum\left[\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\right]\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Protamin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar protamin sulfatdalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda sebaiknya dari kaca Tipe I. Simpan pada suhu ruang terkendali atau suhu antara 2° dan 8°.

Penandaan Pada etiket cantumkan perkiraan kapasitas netralisasi dalam Unit Heparin FI.

PSEUDOEFEDRIN HIDROKLORIDA
Pseudoephedrine Hydrochloride



(+)-*Pseudoefedrin hidroklorida* [345-78-8]
$C_{10}H_{15}NO.HCl$ BM 201,69

Pseudoefedrin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{15}NO.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur putih atau serbuk putih, serbuk halus putih atau hampir putih; bau khas lemah.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Pseudoefedrin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, telindung cahaya. *Efedrin Sulfat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kaliu bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pseudoefedrin Hidroklorida BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 182° dan 186°; rentang antara awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 2°.

Rotasi jenis <1081> Antara +61,0° dan +62,5°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per mL.

pH <1071> Antara 4,6 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Gunakan kromatogram *Larutan uji*, hitung persentase setiap cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_T adalah jumlah semua respons puncak dalam kromatogram.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan trietilaminasam fosfat Campur 5 mL *trietilamin P* dengan 1000 mL air. Atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan trietilaminasam fosfat-metanol P* (90:10), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Pseudoefedrin Hidroklorida BPFI* dan *Efedrin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg dan 0,02 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pseudoefedrin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 206 nm dan kolom 3,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 0,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif efedrin dan pseudoefedrin berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak efedrin dan pseudoefedrin tidak kurang dari 2; faktor ikutan puncak pseudoefedrin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

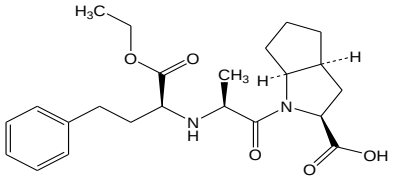
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase pseudoefedrin hidroklorida, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Pseudoefedrin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar pseudoefedrin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

RAMIPRIL
Ramipril



(2S,3aS,6aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-karboksi-3-fenilpropil]alanil]oktahidrosiklopenta[b]pirol-2-asam karboksilat,1-etilester [87333-19-5]
$C_{23}H_{32}N_2O_5$ BM 416,5

Ramipril mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{23}H_{32}N_2O_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; mudah larut dalam metanol.

Baku pembanding *Ramipril BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. *Senyawa sejenis A Ramipril BPFI. Senyawa sejenis B Ramipril BPFI. Senyawa sejenis C Ramipril BPFI. Senyawa sejenis D Ramipril BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ramipril BPFI.*

Rotasi jenis <1081> Antara +32,0º dan +38,0º dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan 10 mg per mL larutan zat dalam *metanol asam hidroklorida 0,1 M* pada suhu 20º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan dengan tekanan 5 mmHg pada 60° selama 6 jam menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Paladium Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri serapan* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan cahaya* <1191>.

Pengencer Buat campuran *asam nitrat P-air* (3:997).

Larutan blangko Timbang lebih kurang 150 mg magnesium nitrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg logam paladium, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 9 mL *asam hidroklorida P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,02; 0,03 dan 0,05 µg per mL.

Larutan uji Timbang lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Tetapkan sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, pada emisi paladium 247,6 nm, menggunakan spektrofotometri serapan seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan cahaya* <1191>. Spektrofotometer dilengkapi dengan lampu "*hollow"* katoda paladium. Gunakan *Larutan blangko*.
Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar dalam µg per mL. Dari kurva yang diperoleh tetapkan kadar paladium, C_p dalam µg per mL. Hitung persentase paladium dalam zat dengan rumus:

$$0{,}1\left(\frac{C_p}{C_R}\right)$$

C_R adalah kadar ramipril dalam mg per mL *Larutan uji.*

Cemaran organik Masing-masing senyawa sejenis tidak lebih dari 0,5%; cemaran lain tidak lebih dari 0,1%; total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang lebih kurang 2 g *natrium perklorat P*, larutkan dalam campuran 0,5 mL *trietilamin P* dan 800 mL air; atur pH hingga 3,6±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Tambahkan 200 mL *asetonitril P*.

Larutan B Timbang lebih kurang 2 g *natrium perklorat P*, larutkan dalam campuran 0,5 mL *trietilamin P* dan 300 mL air; atur pH hingga 2,6±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Tambahkan 700 mL *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFI,* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFI, Senyawa Sejenis* A *Ramipril BPFI, Senyawa Sejenis B Ramipril BPFI, Senyawa Sejenis C Ramipril BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Ramipril BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. *[Catatan Larutan uji dipertahankan dalam keadaan dingin sampai saat disuntikkan].*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 65°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-6	90	10	isokratik
6-7	90→75	10→25	gradien linier
7-20	75 →65	25 →35	gradien linier
20-30	65 →25	35→75	gradien linier
30-40	25	75	isokratik
40-45	25→90	75→10	gradien linier
45-55	90	10	kesetimbangan kembali

[Catatan Jika perlu, atur perbandingan (75:25) untuk memperoleh eluasi ramipril antara 16 dan 19 menit setelah penyuntikan Larutan baku].

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A ramipril dan puncak ramipril tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi ramipril antara 16 dan 19 menit; faktor ikutan puncak ramipril antara 0,8 dan 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif senyawa sejenis A ramipril, ramipril, senyawa sejenis B ramipril, senyawa sejenis C ramipril dan senyawa sejenis D ramipril berturut-turut lebih kurang 0,8; 1,0; 1,3;1,5; dan 1,6].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak ramipril dalam *Larutan baku* dan semua respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji.* Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dan cemaran yang tidak diketahui dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100F$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak ramipril dalam *Larutan baku*; *Cs* adalah kadar *Ramipril BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ramipril dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif untuk senyawa sejenis; 2,4 untuk senyawa sejenis C ramipril dan 1,0 untuk cemaran lainnya.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan natrium dodesil sulfat Buat larutan natrium dodesil sulfat 0,1%, atur pH hingga 2,4±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat campuran *Larutan natrium dodesil sulfat-asetonitril P* (55:45). Atur pH hingga 2,75±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Ramipril BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,2 mg per mL dan 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dengan 10 mL *asetonitril P*. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*, laju alir lebih kurang 1,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak ramipril dan puncak senyawa sejenis A ramipril tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom ditentukan dari puncak ramipril tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg ramipril, $C_{23}H_{32}N_2O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)500C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Ramipril BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET RAMIPRIL
Ramipril Tablets

Tablet Ramipril mengandung ramipril, $C_{23}H_{32}N_2O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ramipril BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Ramipril BPFI; Senyawa Sejenis D Ramipril BPFI.*

Identifikasi

A. Timbang serbuk tablet setara dengan 100 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan 25 mL *metanol P*, kocok hingga larut dan saring melalui penyaring. Uapkan larutan di udara dan panaskan hingga kering pada suhu 105° selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ramipril BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan persentase ramipril, $C_{23}H_{32}N_2O_5$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan uji* (L/500) mg per mL. L adalah jumlah ramipril dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ramipril, $C_{23}H_{32}N_2O_5$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ramipril BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL; *L* adalah jumlah ramipril dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket dalam mg per tablet.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{23}H_{32}N_2O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A dan *Larutan B* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFI, Senyawa Sejenis A Ramipril BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Ramipril BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar masing-masing lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan sensitivitas Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 0,005 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Masukkan sejumlah serbuk tablet ke dalam labu tentukur. Tambahkan *Larutan A* lebih kurang 60% volume labu dan sonikasi selama 30 menit dengan sesekali dikocok untuk melarutkan. Encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Larutan mengandung ramipril lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 65°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	70	30
6	70	30
30	30	70
40	30	70
45	70	30
50	70	30

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara

puncak senyawa sejenis A ramipril dan ramipril tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *"signal to noise"* tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak ramipril dalam *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Ramipril BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar ramipril dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas dari yang tertera pada *Tabel*.

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%) A	Batas (%) B
Senyawa sejenis A ramipril[a]	0,71	-	-	-
Ramipril	1,0	-	-	-
Isopropil ester ramipril[a]	1,31	-	-	-
Heksahidroramipril[a]	1,63	-	-	-
Senyawa sejenis D ramipril[b]	1,92	0,91	8,0	6,0
Cemaran lain	-	1,0	0,2	0,2
Total cemaran	-	-	1,0	1,0

A tablet 1,25 mg
B tablet 2,5; 5; 10 mg
[a] digunakan untuk identifikasi, tidak masuk dalam total cemaran.
[b] tidak masuk dalam total cemaran

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Masukkan 2 g *natrium perklorat P* dalam campuran 0,5 mL *trietilamin P* dan 800 mL air. Atur pH hingga 3,6 dengan penambahan *asam fosfat P* dan tambahkan 200 mL *asetonitril P*.

Larutan B Masukkan 2 g *natrium perklorat P* dalam campuran 0,5 mL *trietilamin P* dan 300 mL air. Atur pH hingga 2,6 dengan penambahan *asam fosfat P* dan tambahkan 700 mL *asetonitril P*.

Fase gerak Campuran *Larutan A* dan *Larutan B* (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Timbang lebih kurang 6,8 g *natrium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 500 mL air. Tambahkan masing-masing 1000 mL *metanol P* dan *asetonitril P*. Atur pH hingga 5,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ramipril BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang tidak kurang dari 10 tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer* sebanyak 50% volume labu dan sonikasi untuk mendispersi tablet. Sonikasi lanjutan lebih kurang 30 menit dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung ramipril lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

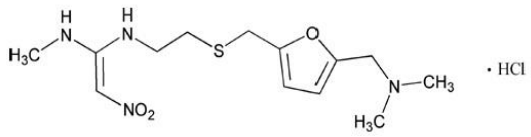
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ramipril, $C_{23}H_{32}N_2O_5$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ramipril BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ramipril dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu ruang terkendali.

RANITIDIN HIDROKLORIDA
Ranitidine Hydrochloride



N-[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenadiamina, hidroklorida [66357-59-3]
$C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$ BM 350,87

Ranitidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,5 % dan tidak lebih dari 102,0% $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai kuning pucat; praktis tidak berbau; peka terhadap cahaya dan kelembapan. Melebur pada suhu lebih kurang 140° disertai peruraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Ranitidin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI*. *Senyawa Sejenis B Ranitidin*. *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ranitidin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet (1 dalam 100.000), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Ranitidin Hidroklorida BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 229 nm dan 315 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,75%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Senyawa organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *etilasetat P-isopropil alkohol P-amonium hidroksida P*-air (25:15:5:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanolP* hingga kadar 22,3 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,22 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* masing-masing hingga kadar 110 µg (*Enceran larutan baku A*)*;* 66 µg (*Enceran larutan baku B*)*;* dan 11 µg (*Enceran larutan baku C*) per mL.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 1,27 mg per mL.

Larutan identifikasi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Ranitidin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji, Larutan baku, Enceran larutan baku dan Larutan identifikasi* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Totolkan terpisah 10 µL *Larutan uji* dan tambahkan 10 µL *Larutan resolusi* di atas totolan tersebut. Biarkan totolan kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak* biarkan *Fase gerak* merambat hingga tidak kurang dari 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Paparkan uap iodum hingga bercak tampak. Amati lempeng, bandingkan intensitas tiap bercak *Larutanuji* dengan bercak utama *Larutan baku; Enceran larutan baku A, B* dan *C;* dan *Larutan identifikasi.* Persyaratan kesesuaian sistem dipenuhi jika terjadi pemisahan sempurna antara bercak utama pada kromatogram campuran *Larutan uji* dan *Larutan resolusi* dan jika terlihat bercak dari *Enceran larutan baku C.* Jika bercak *Larutanuji* pada nilai R_f yang sama dengan bercak utama *Larutan identifikasi*, yang tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak utama *Enceran larutan baku A*, maka tidak lebih besar 0,5%. Tidak ada bercak lain dari *Larutan uji* yang mempunyai ukuran dan intensitas lebih besar dari bercak *Enceran larutan baku B* (0,35). Jumlah intensitas semua bercak lain *Larutan uji* menunjukkan tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar *[Catatan Gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak]*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P–amonium asetat P* 0,1 M (70:30), saring dan awaudarakan. Jika

perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI* , larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan bertahap dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 0,112 mg (setara dengan 0,100 mg ranitidin basa) per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,112 mg per mL dan 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 112 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Masukkan 1,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 322 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm sampai 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam luas puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak ranitidin hidroklorida dan senyawa sejenis C ranitidin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan puncak ranitidin hidroklorida tidak lebih dari 2,0; jumlah lempeng teoritis ditentukan dari puncak ranitidin hidroklorida tidak kurang 700 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur luas puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 1000C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah luas puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar*Ranitidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

INJEKSI RANITIDIN
Ranitidine Injection

Injeksi Ranitidin adalah larutan steril ranitidin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*, mengandung ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ranitidin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI*. *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI*. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama yang diperoleh pada *Larutan uji* dalam uji *Cemaran organik* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama yang diperoleh pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 7,0 unit Endotoksin FI per mg ranitidin.

pH <1071> Antara 6,7 dan 7,3.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Cemaran organik Jumlah intensitas seluruh bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* tidak lebih dari 5,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Campuran kromatografi silika gel setebal 0,25 mm.

Larutan uji Sejumlah volume injeksi yang diukur saksama, encerkan dengan air hingga kadar ranitidin 25 mg per mL. *[Catatan Sediaan injeksi dengan kadar yang lebih rendah, gunakan tanpa pengenceran seperti yang tertera pada Prosedur]*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 560 µg per mL.

Larutan baku encer Encerkan sejumlah volume *Larutan baku* yang diukur saksama dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 280 µg per mL (*Larutan baku encer A*), 140 µg per mL (*Larutan baku encer B*), 84 µg per mL (*Larutan baku encer C*), 28 µg per mL (*Larutan baku encer D*) dan 14 µg per mL (*Larutan baku encer E*).

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,27 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku, Larutan baku encer A, B, C, D* dan *E*, sejumlah volume *Larutan uji*, yang setara dengan 250 µg ranitidin, pada lempeng. Pada lempeng yang sama tapi pada titik penotolan yang lain, totolkan sejumlah volume yang sama *Larutan uji*, dan tambahkan 10 µL *Larutan resolusi* diatas totolan tersebut. Lakukan

penetapan *Cemaran organik* seperti yang tertera pada *Ranitidin Hidroklorida*. Amati lempeng memakai uap iodum dan tandai bercak yang tampak. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku* dan *Larutan baku encer* (*A, B, C, D* dan *E*). *Kesesuaian sistem* dipenuhi jika terjadi pemisahan sempurna antara bercak utama *Larutan uji* dan *Larutan resolusi* dan ada bercak pada kromatogram *Larutan baku encer E*. Bercak lain selain bercak utama yang terbesar mempunyai ukuran dan intensitas tidak lebih besar dari bercak utama *Larutan baku* (2,0%) dan tidak ada bercak lain yang ukuran dan intensitasnya lebih dari *Larutan baku encer A* (1,0%).

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ranitidin Hidroklorida*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar ranitidin lebih kurang 0,1 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, ranitidin $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, dalam jumlah injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{314{,}40}{350{,}87}\right)C$$

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *L* adalah jumlah ranitidin yang tertera pada etiket, dalam mg per mL injeksi; *D* adalah kadar ranitidin dalam mg per mL *Larutan Uji* berdasarkan jumlah yang dinyatakan pada etiket dan faktor pengenceran; *314,40* dan *350,87* berturut-turut adalah bobot molekul ranitidin dan ranitidin hidroklorida; *C* adalah kadar *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*;.

Wadah dan penyimpanan Simpan larutan dalam dosis tunggal atau dosis ganda dalam wadah gelas tipe I, terlindung dari cahaya. Simpan dibawah 30°. Tidak boleh dibekukan.

TABLET RANITIDIN HIDROKLORIDA
Ranitidine Hydrochloride Tablets

Tablet Ranitidin Hidroklorida mengandung ranitidin hidroklorida, $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$, setara dengan ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ranitidin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI*. *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI*.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku* seperti yang tertera pada *Cemaran organik*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sama dengan puncak utama *Larutan baku* sepertiyang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Kocok sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 100 mg ranitidin dengan 2 mL air dan saring:filtrat menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, yang terlarut dengan mengukur filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan air dan serapan larutan baku*Ranitidin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 314 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P – isopropil alkohol P*–a*moniumhidroksida P*– air (25:15:5:1).

Larutan uji Kocok sejumlah tablet dengan sejumlah *metanol P* hingga larut sempurna dan saring,hingga diperoleh larutan yang mengandung ranitidin 20 mg per mL (setara dengan ranitidin hidroklorida 22,4 mg per mL).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,22mg per mL.

Enceran larutan baku Buat seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* masing-masing hingga kadar 110 µgper mL (*Enceran larutan baku A*); 66 µgper mL (*Enceran larutan baku B*); 22 µg per mL (*Enceran larutan baku C*); 11 µg per mL (*Enceran larutan baku D*).

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1,27 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji, Larutan baku* dan *Enceran larutan baku A, B, C,* dan *D* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Totolkan terpisah 10 µL *Larutan uji* dan tambahkan 10 µL *Larutan resolusi* di atas totolan tersebut. Biarkan kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tidak kurang dari 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap. Paparkan uap *iodum P* hingga bercak tampak. Amati lempeng, bandingkan intensitas bercak lain dari *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku A, B, C,* dan *D*. Persyaratan kesesuaian sistem dipenuhi jika terjadi pemisahan sempurna antara bercak utama pada kromatogram campuran *Larutan uji* dan *Larutan resolusi* dan jika bercak dapat diamati pada *Enceran larutan baku D* dan tidak ada bercak lain yang menunjukkan intensitas lebih besar dari *Enceran larutan baku A* (0,5%), dan tidak ada bercak lain yang menunjukkan intensitas lebih besar dari *Enceran larutan baku B* (0,3%). Jumlah intensitas seluruh bercak lain dari *Larutan uji* menunjukkan tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ranitidin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama 10 tablet, larutkan dengan 250 mL *Fase gerak*. Kocok dan campur hingga tablet hancur sempurna dan saring. Encerkan larutan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sama dengan *Larutan baku*.

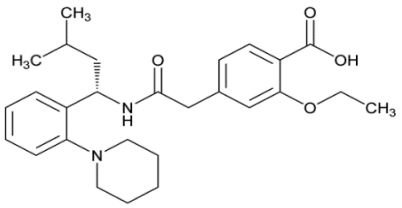
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{314{,}40}{350{,}87}\right)C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *L* adalah jumlah ranitidin dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar ranitidin dalam mg per mL *Larutan uji* (berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket per tablet dan faktor pengenceran); *314,40* dan *350,87* berturut-turut adalah bobot molekul ranitidin dan ranitidin hidroklorida; *C* adalah kadar *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

REPAGLINIDA
Repaglinide



(+)-2-Etoksi-α-[[(S)-α-isobutil-o-piperidinobenzil] karbamoil]-p-asam toluat [135062-02-1].
$C_{27}H_{36}N_2O_4$ BM 452,59

Repaglinida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{27}H_{36}N_2O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Padatan putih sampai hampir putih, meleleh pada lebih kurang 132-136°.

Kelarutan Larut dalam metanol.

Baku pembanding *Repaglinida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Repaglinida BPFI. Senyawa Sejenis B Repaglinida BPFI. Senyawa Sejenis C Repaglinida BPFI. Senyawa Sejenis E Repaglinida BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Repaglinida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan kesesuaian sistem* seperti diperoleh pada *Kemurnian enansiomer*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan pada suhu 600° ± 25°.

Logam berat <231> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* (3 dalam 1000). Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N,* saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *metanol P,* saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi.*

Larutan identifikasi Timbang saksama sejumlah *Repaglinida BPFI, Senyawa Sejenis A Repaglinida BPFI, Senyawa Sejenis B Repaglinida BPFI, Senyawa Sejenis C Repaglinida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar repaglinida lebih kurang 6 mg per mL dan masing-masing senyawa sejenis lebih kurang 60 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan uji,* encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggidilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm × 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45° dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	50	50
2	30	70
8	30	70
12	5	95
15	5	95

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan identifikasi, Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak repaglinida dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar repaglinida dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*; F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
4-(Karboksimetil)-2-asam etoksibenzoat	0,15	1,4	0,1
Senyawa sejenis B repaglinida	0,31	1,7	0,1
Senyawa sejenis C repaglinida	0,96	1,0	0,1
Repaglinida	1,0	-	-
Senyawa sejenis A repaglinida	1,6	0,5	0,1
Repaglinida etil ester	1,9	1,3	0,1
Cemaran yang tidak diketahui	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,5

Kemurnian enansiomer Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Semua larutan yang mengandung repaglinida terlindung dari cahaya].*

Dapar Larutkan 1 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1 liter air. Jika diperlukan, tambahkan *natrium hidroksida P 2 N*, atau atur pH hingga 4,7 dengan penambahan *asam fosfat encer LP*.

Larutan A Gunakan *Dapar*.

Larutan B Gunakan *asetonitril P.*

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi.*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Repaglinida BPFI, Senyawa Sejenis E Repaglinida BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,0 mg per mL dan 0,02 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis E Repaglinida BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2,0 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,0 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L41* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
4	60	40
6	60	40

[Catatan Lakukan kesetimbangan setelah pemasangan kolom sebagai berikut: gunakan air, tingkatkan laju alir secara perlahan dari 0,2 mL per

menit sampai 0,5 mL per menit. Pertahankan laju alir pada 0,5 mL per menit selama 5 menit. Kolom dibilas dengan air selama 1 jam dengan laju alir 1 mL per menit dan selama 1 jam dengan Fase gerak pada komposisi awal sebelum analisis pertama].
Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara repaglinida dan senyawa sejenis E repaglinida tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan waktu retensi relatif repaglinida dan senyawa sejenis E repaglinida berturut-turut 1,0 dan 1,5.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis E repaglinida dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis E repaglinida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis E Repaglinida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* (1 dalam 1000) dan atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar* (80:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Repaglinida BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, encerkan dengan *metanol P* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45° dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

TABLET REPAGLINIDA
Repaglinide Tablets

Tablet Repaglinida mengandung repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Repaglinida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Repaglinida BPFI.*

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *toluena P-metilen klorida P-metanol P* (2:2:1)

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg repaglinida, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 10 mL campuran *metanol P-metilen klorida P* (1:1), kocok selama 15 menit dan sentrifus. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231> Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Media disolusi: 900 mL *dapar pH 5,0* yang dibuat dengan mencampur 10,2 g *asam sitrat monohidrat P* dan 18,16 g *natrium fosfat dibasa dihidrat P* dengan 1000 mL air.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* (1,5 dalam 1000), atur pH hingga 2,3 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P–Dapar-metanol P* (49:40:11). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Repaglinida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 44 µg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 25 mL *metanol P*, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Jika perlu encerkan lagi dengan *Media disolusi* sehingga kadar repaglinida sesuai dengan *Larutan uji.*

Larutan uji Saring alikot dengan penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluorometri pada panjang gelombang eksitasi 244 nm dan panjang gelombang emisi 348 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan antara 0,5 dan 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$ yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak repaglinida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Repaglinida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah repaglinida yang tertera pada etiket dalam mg per tablet; *V* adalah *Media disolusi,* 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar pH 4,0, Dapar pH 2,5, Pengencer, Fase gerak, Larutan baku 1, Larutan baku 2, Larutan uji dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku 3 Pipet 2,5 mL *Larutan baku 2* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung repaglinida 0,2 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,0 mm x 6 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara dua puncak tidak kurang dari 7,0; faktor ikutan antara 0,8 dan 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 3*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku 3* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji; r_S* adalah respons puncak repaglinida dalam *Larutan baku 3; C_S* adalah kadar *Repaglinida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 3* dan C_U adalah kadar repaglinida dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 4,0 Buat larutan *amonium fosfat monobasa P* (2 dalam 1000) dan atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Dapar pH 2,5 Buat larutan *amonium fosfat monobasa P* (2 dalam 1000) dan atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Pengencer Campuran *metanol P-Dapar pH 4,0* (7:3).

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar pH 2,5* (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Repaglinida BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 800 µg per mL.

Larutan baku 2 Pipet 5 mL *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Masukkan 8 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL. Aduk selama 20 menit dengan pengaduk magnetik dan saring atau sentrifus sebagian larutan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Repaglinida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Repaglinida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 80 dan 1,6 µg per mL. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku 1,* encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm atau dioda "*array"* dan kolom 4,0 mm x 6 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. *[Catatan Gunakan detektor "dioda array" untuk uji identifikasi cara C.]* Pertahankan suhu kolom pada 40° dan laju alir 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara dua puncak tidak kurang dari 7,0; faktor ikutan puncak repaglinida antara 0,8 dan 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 2,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

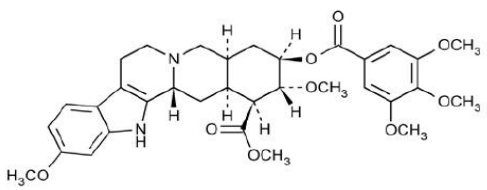
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase repaglinida, $C_{27}H_{36}N_2O_4$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak repaglinida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku 2;* C_S adalah kadar *Repaglinida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku 2* dan C_U adalah kadar repaglinida dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

RESERPIN
Reserpine



Ester Metil 18β-hidroksi-11,17α-dimetoksi-3β,20α-yohimban-16β-karboksilat 3,4,5 trimetoksi benzoat [50-55-5]

$C_{33}H_{40}N_2O_9$ BM 608,68

Reserpin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{33}H_{40}N_2O_9$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau sampai agak kekuningan; tidak berbau. Terjadi warna gelap perlahan-lahan oleh cahaya langsung, lebih cepat terjadi dalam bentuk larutan.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam asam asetat dan dalam kloroform; sukar larut dalam benzen; sangat sukar larut dalam etanol dan dalam eter.

Baku pembanding *Reserpin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di bawah gas inert dalam lemari pendingin. Lakukan pengerjaan pada tempat kering

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Reserpin BPFI.*

B.*[Catatan Lakukan uji ini dengan cepat dan pemaparan cahaya minimum.]* Larutkan 25,0 mg zat yang telah dikeringkan dalam 0,25 mL *kloroform P* dan campur dengan 30 mL *metanol P* yang telah dihangatkan hingga suhu 50º. Pindahkan campuran dengan bantuan *metanol P* hangat ke dalam labu tentukur 250-mL, dinginkan sampai suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 36 mL *kloroform P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 50.000) pada panjang gelombang antara 255 nm dan 350 nm, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Reserpin BPFI;* menggunakan blangko campuran *kloroform P-metanol P* (36:14); daya serap masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 268 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 60º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-larutan *amonium klorida P* 1% (1:1), pH larutan lebih kurang 5,6, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Reserpin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga diperoleh kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini, tambahkan 9,0 mL *Fase gerak* dan campur.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 268 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, $C_{33}H_{40}N_2O_9$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Reserpin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

TABLET RESERPIN
Reserpine Tablets

Tablet Reserpin mengandung reserpin, $C_{33}H_{40}N_2O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Reserpin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat berisi gas inert, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Lakukan penanganan pada tempat kering.

Identifikasi Uapkan lebih kurang 2 mL *Larutan uji 2*, yang diperoleh dari uji untuk *Alkaloid lain*, dalam tabung reaksi sampai kering, tambahkan pada residu 0,5 mL *asam asetat glasial P*, goyang selama 1 sampai 2 menit, tambahkan l mL larutan *vanilin P* dalam *asam hidroklorida P* (20 mg per mL): terjadi warna merah muda yang kemudian menjadi merah lembayung tua dalam beberapa menit, atau jika larutan dihangatkan selama 10 detik hingga 20 detik.

Disolusi <1231>*[Catatan Jangan ganti kertas saring dengan penyaring membran. Reserpin diserap oleh membran].*

UJI 1

Media disolusi: 500 mL *asam asetat* 0,1 N.

Alat Tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan asam p-toluena sulfonat. Timbang saksama sejumlah *asam p-toluena sulfonat P*, larutkan dan encerkan dengan *asam asetat glasial P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Reserpin BPFI*, larutkan dalam *asam asetat glasial P*, jika perlu diencerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam asetat glasial P* hingga kadar lebih kurang 0,1 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot dari filtrat larutan yang mengandung kurang lebih 11 µg reserpin ke dalam corong pisah 125 mL. Ekstraksi 3 kali masing-masing dengan 10 mL *kloroform P*, kumpulkan ekstrak dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 mL *Larutan baku*, 10 mL *Larutan uji* dan 10 mL *asam asetat glasial P* sebagai blangko, masukkan masing-masing ke dalam tiga tabung reaksi 50 mL yang berbeda. Pada masing-masing tabung tambahkan 10 mL larutan *asam P-toluena sulfonat P*, tutup, kocok perlahan. Panaskan dalam tangas uap selama 10 menit, angkat, dinginkan. Lakukan penetapan jumlah $C_{33}H_{40}N_2O_9$ yang terlarut dengan mengukur fluoresensi filtrat *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang eksitasi 390 nm dan panjang gelombang emisi lebih kurang 480 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{33}H_{40}N_2O_9$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Jika pada etiket tercantum bahwa sediaan memenuhi *Uji Disolusi 2*, lakukan uji disolusi di bawah ini.

Media disolusi, *Alat*, *Larutan asam p-toluena sulfonat*, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Proseur* seperti yang tertera pada *Uji 1*.

Waktu: 30 menit.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{33}H_{40}N_2O_9$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Alkaloid lain

Penjerap Gunakan *tanah silika untuk kromatografi P* yang telah dibilas dengan asam.

Tabung kromatografi Tabung panjang lebih kurang 200 mm, diameter dalam lebih kurang 22 mm dan ujung bawah dekat keluaran disempitkan. Pada bagian tabung yang disempitkan, masukkan sedikit kaca wol yang sebelumnya telah dibilas dengan *kloroform P* dan dikeringkan di udara.

Kolom kromatografi Campur 1 g *Penjerap* dengan 0,5 mL larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 50) yang dibuat baru dalam gelas piala 100 mL hingga campuran nampak halus dan basah merata, masukkan ke dalam tabung kromatografi dan tekan perlahan-lahan menggunakan batang pengaduk hingga ketebalan lebih kurang 7 sampai 9 mm. Campur homogen 1 g *Penjerap* dengan 0,5 mL larutan *asam sitrat P* (5 mg per mL) yang dibuat baru, masukkan ke dalam tabung kromatografi dan tekan perlahan menggunakan batang pengaduk. Campur homogen 1 g *Penjerap* dengan 0,5 mL air, masukkan ke dalam *Tabung kromatografi*, tekan perlahan menggunakan batang pengaduk.

Campuran blangko Campur 1 mL *dimetil sulfoksida P* dan 2 g *Penjerap* dalam wadah yang sesuai, aduk hingga massa basah merata dan tidak ada gumpalan.

Larutan blangko Masukkan *Campuran blangko* ke dalam tabung kromatografi yang sudah dipersiapkan melalui corong. Bilas gelas piala dengan lebih kurang 1 g *Penjerap*, kemudian masukkan dalam tabung melalui corong. Bersihkan spatula, gelas piala dan corong dengan wol kaca yang sebelumnya telah dibilas dengan *kloroform P* dan dikeringkan di udara. Masukkan wol kaca ke dalam tabung, tekan ke bagian bawah kolom dengan batang pengaduk hingga tinggi kolom antara 55 mm sampai 65 mm. Bilas spatula, gelas piala dan corong dengan sejumlah pertama *kloroform P* yang digunakan untuk eluasi zat. Eluasi reserpin dengan 45 mL *kloroform P [Catatan Eluasi kolom biasanya memerlukan waktu 4 sampai 8 menit]*. Kumpulkan eluat dalam labu tentukur 50-mL yang berisi 14 mL *metanol P*. Bilas ujung kolom dengan *kloroform P*, tambahkan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan baku persediaan [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik]. Timbang saksama 25 mg *Reserpin BPFI*, larutkan dalam 0,25 mL *kloroform P*, campur dengan lebih kurang 30 mL *metanol P* yang sebelumnya telah dihangatkan hingga 50°. Masukkan campuran ke dalam labu tentukur 250-mL dengan penambahan *metanol P* hangat, dinginkan larutan hingga suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik]. Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 36 mL *kloroform P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji 1 Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, ayak melalui pengayak 60 mesh. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg reserpin, tetapi tidak lebih dari 1 g serbuk, masukkan ke dalam gelas piala 150 mL. Campur serbuk dengan lebih kurang 500 mg *Penjerap*, kemudian campur dengan 1 mL *dimetil sulfoksida P* (*Fase diam*). Aduk hingga massa basah merata dan tidak ada gumpalan, biarkan selama 5 menit. Tambahkan 500 mg *Penjerap*. Aduk hingga rata. Tambahkan lagi sejumlah *Penjerap* hingga jumlah total yang ditambahkan 2 g, dispersikan secara merata.

Larutan uji 2 Masukkan *Larutan uji 1* ke dalam kolom kromatografi melalui corong serbuk. Lakukan seperti tertera pada *Larutan blangko* dimulai dari "Bilas gelas piala dengan lebih kurang 1 g *Penjerap*."

Prosedur Ukur serapan ultraviolet *Larutan uji 2* pada panjang gelombang antara 255 nm dan 350 nm, menggunakan *Larutan blangko* dalam sel pembanding. Dengan cara yang sama, ukur serapan ultraviolet *Larutan baku* menggunakan campuran *kloroform P-metanol P* (3,6:1,4) sebagai blangko. Spektrum serapan kedua larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* dan perbandingan A_{268}/A_{295} untuk *Larutan uji 2* berbeda tidak lebih dari 4,0% dari *Larutan baku.* Hitung jumlah dalam mg, $C_{33}H_{40}N_2O_9$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{A_U}{A_S}$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan maksimum *Larutan uji 2* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang lebih kurang 268 nm. Hasil yang diperoleh berbeda tidak lebih 6,0% dibandingkan dengan yang diperoleh dari *Penetapan kadar.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-amonium klorida* (10 mg per mL) (1:1). pH larutan lebih kurang 5,6. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama *Reserpin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 10 µg per mL, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,8 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 268 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang 1500 lempeng teoritis. Faktor ikutan tidak lebih dari 1,5.

Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase reserpin, $C_{33}H_{40}N_2O_9$, dalam tiap tablet dengan rumus:

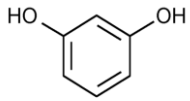
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Reserpin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar reserpin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan jika tidak menggunakan *Uji 1*.

RESORSINOL
Resorsin
Resorcinol



Resorsinol [108-46-3]
$C_6H_6O_2$ BM 110,11

Resorsinol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_6O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk atau hablur bentuk jarum, putih atau praktis putih; bau khas lunak; rasa manis diikuti rasa pahit. Oleh pengaruh cahaya atau udara: berwarna agak merah muda.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam gliserol dan dalam eter; sukar larut dalam kloroform. Larutan (1 dalam 20) bereaksi netral atau asam terhadap kertas lakmus.

Baku pembanding *Resorsinol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Hindari kontak dengan logam.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Resorsinol BPFI*. Jika terdapat perbedaan, larutkan kedua zat uji dan baku pembanding masing-masing dalam *etanol mutlak P*, uapkan larutan hingga kering dan ulangi menggunakan sisa pengeringan.

B. Larutkan 100 mg zat dalam 2 mL natrium hidroksida 1 N, tambahkan 1 tetes *kloroform P*, panaskan: terjadi warna merah tua yang cerah. Tambahkan *asam hidroklorida P* sedikit berlebih: warna menjadi kuning pucat.

C. Pada 10 mL larutan (1 dalam 100) tambahkan 1 tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna ungu kebiruan yang berangsur-angsur hilang.

Suhu lebur <1021> Antara 109º dan 111º

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%, lakukan pengeringan dalam desikator di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05 %

Fenol Panaskan hati-hati larutan (1 dalam 20): tidak tercium bau fenol.

Katekol Pada 10 mL larutan (1 dalam 20) tambahkan 2 tetes *asam asetat 1 N*, campur, tambahkan 0,5 mL *timbal(II) asetat LP:* tidak terjadi kekeruhan.

Cemaran umum <481> Tidak lebih dari 1,0%.

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*

Fase gerak Buat campuran *heksana P-etil asetat P (70:30)*

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 17* kemudian *nomor 1*.

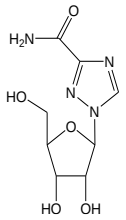
Volume penotolan 10 µL.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, larutkan dalam air hingga volume 500,0 mL. Pindahkan 25,0 mL ke dalam labu iodum, tambahkan 50,0 mL *brom 0,1 N LV*, encerkan dengan 50 mL air, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P*, tutup labu. Kocok selama 1 menit, biarkan selama 2 menit, tambahkan 10 mL *kalium iodida LP* tutup sedikit dilonggarkan. Kocok, biarkan selama 5 menit, angkat tutup, bilas tutup dan leher labu dengan 20 mL air. Titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, menggunakan indikator *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko. Dari volume *natrium tiosulfat 0,1 N LV* yang digunakan, hitung volume brom 0,1 N dalam mL yang digunakan oleh resorsinol.

Tiap mL brom 0,1 N setara dengan 1,835 mg $C_6H_6O_2$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

RIBAVIRIN
Ribavirin



1-β-D-Ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-karboksamida [36791-04-5]
$C_8H_{12}N_4O_5$ BM 244,20

Ribavirin mengandung tidak kurang dari 98,9% dan tidak lebih dari 101,5% $C_8H_{12}N_4O_5$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol absolut.

Baku pembanding *Ribavirin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ribavirin BPFI.*

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-amonium klorida 0,1 M* (9:2).

Penampak bercak Buat campuran *anisaldehid P-asam sulfat P-asam asetat glasial P-etanol P* (0,5:0,5: 0,1:9)

Larutan uji 10 mg per mL.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Biarkan lempeng mengering di udara selama 15 menit. Tandai bercak pada kromatogram dengan menyemprotkan *Penampak bercak.* Panaskan pada 110° selama 30 menit dan tandai bercak pada kromatogram.

Rotasi jenis <1081> Antara -33,5° dan -37,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air yang mengandung 10 mg per mL pada suhu 20°.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50) dengan penambahan 0,2 mL *kalium klorida jenuh P* setiap 50 mL larutan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Masing-masing puncak cemaran tidak lebih dari 0,25% dan jumlah puncak cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak kecuali puncak pelarut.
Hitung persentase masing-masing puncak, kecuali puncak pelarut dan puncak ribavirin dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_U}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_U adalah jumlah semua respons puncak kecuali puncak pelarut.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Atur pH air hingga 2,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam sulfat P*. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ribavirin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 25 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 50 mL *Fase gerak,* goyang dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 207 nm dan kolom 7,8 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L17*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit dan pertahankan suhu kolom pada 65° ± 0,5°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan antara 0,7 dan 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg ribavirin, $C_8H_{12}N_4O_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)2000C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ribavirin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Ribavirin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET RIBAVIRIN
Ribavirin Tablets

Tablet Ribavirin mengandung ribavirin, $C_8H_{12}N_4O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ribavirin BPFI* tidak boleh dikeringkan, dalam wadah tertutup rapat, simpan dalam lemari pendingin*; Senyawa Sejenis A Ribavirin BPFI; Senyawa Sejenis D Ribavirin BPFI; Urasil BPFI; Uridin BPFI.*

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah ribavirin, $C_8H_{12}N_4O_5$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ribavirin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,22 mg per mL.

Larutan uji Saring alikot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromotografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatrogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ribavirin, $C_8H_{12}N_4O_5$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ribavirin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah ribavirin dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media diskusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (*Q*) ribavirin, $C_8H_{12}N_4O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran Organik *[Catatan Jika diketahui urasil dan atau uridin sebagai cemaran, disarankan menggunakan Prosedur 2.]*

Prosedur 1

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang sejumlah *kalium dihidrogen fosfat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 3,4 g per L, atur pH hingga 5,0 ± 0,05 dengan penambahan *kalium hidroksida LP* 5%. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ribavirin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg ribavirin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan 150 mL *Larutan A*, sonikasi dengan sesekali pengocokan selama 15 menit. Dinginkan pada suhu ruang, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
30	90	10
40	75	25
50	50	50
55	50	50
56	100	0
70	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatrogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 70 menit *[Catatan Pengambilan data selama 55 menit dan setelah 55 menit sampai 70 menit untuk kesetimbangan kolom.]* dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis lain yang tidak diketahui dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak ribavirin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ribavirin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ribavirin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Asam Triazol	0,35	-
Asam Ribavirin	0,40	-
Triazol Amida	0,64	-
Ribavirin	1,0	-
5-isomer Ribavirin	1,37	-
Metil Ester Ribavirin	2,09	-
5'-asetil Ribavirin	2,43	-
5'-benzoil Ribavirin	4,83	-
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,10
Total cemaran	-	0,30

Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,05%

Prosedur 2

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang sejumlah *kalium fosfat dibasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 3,0 g per L, atur pH hingga 6,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (1:39), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ribavirin BPFI, Senyawa Sejenis A Ribavirin BPFI, Senyawa Sejenis D Ribavirin BPFI, Urasil BPFI* dan *Uridin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 mg per mL. Sonikasi dengan sesekali pengocokan untuk melarutkan padatan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan sensitifitas Timbang saksama sejumlah *Ribavirin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 1000 mg ribavirin, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 500 mL air, sonikasi dengan sesekali pengocokan selama 15 menit. Kocok larutan selama 15 menit dan dinginkan pada suhu ruang. Encerkan dengan air sampai tanda, sentrifus selama 10 menit. Larutan ini mengandung kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 207 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromotografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatrogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromotografi terhadap *Larutan sensitifitas*, rekam komatrogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 4,3 kali waktu retensi puncak ribavirin dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak yang sesuai dengan baku pembanding dari *Larutan baku* (gunakan ribavirin untuk cemaran lain); C_S adalah kadar yang sesuai dengan baku pembanding dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ribavirin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A Ribavirin	0,55	0,25
Senyawa sejenis D Ribavirin	0,73	0,25
Urasil	0,89	0,25
Ribavirin	1,00	-
Uridin	1,71	0,25
Cemaran lain	-	0,17
Total cemaran	-	1,0

Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,05%

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang 4 g *natrium dihidrogen fosfat dihidrat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1 L, atur pH hingga 5,0 ± 0,05 dengan penambahan *natrium hidroksida LP* 5%. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (1:49), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (3:7).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ribavirin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 10 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1000 mg ribavirin, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 750 mL *Pengencer*, sonikasi dengan sesekali pengocokan selama 30 menit. Dinginkan pada suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, campur dan sentrifus. Gunakan beningan.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 207 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 10 menit, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ribavirin, $C_8H_{12}N_4O_5$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

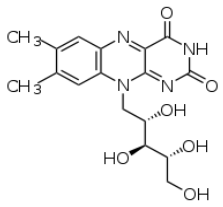
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ribavirin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Ribavirin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar ribavirin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 15° dan 30°.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Cemaran organik Prosedur 1*, cantumkan prosedur *Cemaran organik* yang digunakan.

RIBOFLAVIN
Riboflavin



Riboflavin [83-88-5]
$C_{17}H_{20}N_4O_6$ BM 376,36

Riboflavin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{20}N_4O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur; kuning hingga kuning jingga; bau lemah. Melebur pada suhu lebih kurang 280°. Larutan jernihnya netral terhadap lakmus. Jika kering tidak begitu dipengaruhi oleh cahaya terdifusi, tetapi dalam larutan cahaya sangat cepat menyebabkan peruraian, terutama jika ada alkali.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air, dalam etanol, dan dalam larutan natrium klorida 0,9%; sangat mudah larut dalam larutan alkali encer; tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Riboflavin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin.

Identifikasi Larutan 1 mg zat dalam 100 mL air dilihat dengan cahaya yang ditransmisikan larutan berwarna kuning pucat kehijauan, berflouresensi hijau kekuningan intensif, yang dengan penambahan asam mineral atau alkali, fluoresensi hilang.

Rotasi jenis <1081> Antara -115° dan -135°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan dengan menggunakan larutan dalam *natrium hidroksida 0,05 M* bebas karbonat yang mengandung 50 mg per 10 mL, diukur dalam waktu 30 menit setelah disiapkan.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam menggunakan 500 mg.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Lumiflavin Buat *kloroform bebas etanol P* segar. Kocok 20 mL *kloroform P* secara hati-hati dengan 20 mL air selama 3 menit, alirkan lapisan kloroform dan bilas dua kali lagi dengan masing-masing 20 mL air. Saring kloroform melalui kertas saring, kemudian kocok selama 5 menit dengan 5 g *natrium sulfat anhidrat P*, biarkan selama 2 jam, dan dekantasi atau saring kloroform yang jernih. Lakukan penetapan sebagai berikut: Kocok 25 mg zat dengan 10 mL *kloroform bebas etanol P* selama 5 menit, saring; ukur serapan filtrat pada panjang gelombang 440 nm terhadap blangko *kloroform bebas etanol P*: tidak lebih dari 0,025.

Penetapan kadar Lakukan seluruh penetapan terlindung cahaya matahari langsung.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 1000 mL yang berisi lebih kurang 50 mL air. Tambahkan 5 mL asam asetat 6 N dan air secukupnya hingga lebih kurang 800 mL. Panaskan di atas tangas uap, terlindung cahaya sambil sering dikocok sampai larut. Dinginkan hingga suhu lebih kurang 25º, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan larutan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga sesuai dengan sensitifitas dari fluorometer yang digunakan.

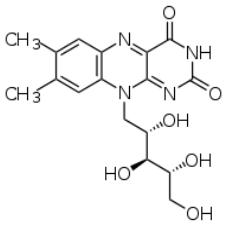
Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Riboflavin BPFI* dan dengan cara yang sama buat larutan hingga kadar setara dengan *Larutan uji*. Ukur intensitas fluoresensi pada panjang gelombang lebih kurang 530 nm (lebih baik pada panjang gelombang eksitasi lebih kurang 444 nm). Segera setelah pembacaan, tambahkan lebih kurang 10 mg *natrium hidrosulfit P*, aduk dengan pengaduk kaca hingga larut, dan ukur lagi fluoresensinya. Perbedaan kedua pembacaan menunjukkan intensitas fluoresensi *Larutan baku*. Dengan cara yang sama, ukur intensitas fluoresensi dari *Larutan uji* yang ditetapkan pada lebih kurang 530 nm, sebelum dan sesudah penambahan *natrium hidrosulfit P*. Hitung jumlah dalam µg Riboflavin, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, per mL pada *Larutan uji* dengan rumus :

$$\left(\frac{I_U}{I_S}\right) C$$

I_U dan I_S berturut-turut adalah harga fluoresensi yang telah dikoreksi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Riboflavin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

RIBOFLAVIN 5'-NATRIUM FOSFAT
Riboflavin 5'-Phosphate Sodium



Riboflavin 5'-(natrium hidrogen fosfat),dihidrat
Anhidrat [130-40-5]
$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P.2H_2O$ BM 514,36
$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$ BM 478,33

Riboflavin 5'-Natrium Fosfat mengandung tidak kurang dari 73,0% dan tidak lebih dari 79,0% $C_{17}H_{20}N_4O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur halus; kuning jingga; bau lemah; higroskopik; dalam keadaan kering tidak dipengaruhi cahaya, dalam larutan dipengaruhi cahaya terjadi peruraian cepat.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Riboflavin Fosfat BPFI;* lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara dengan *fosfor pentoksida P* pada suhu 100º selama 5 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Riboflavin BPFI*.

Identifikasi

A. Larutan 0,01 mg per mL zat dalam air dilihat dengan cahaya transmisi ruang: larutan berwarna kuning pucat kehijauan dan dilihat pada panjang gelombang 366 nm: menunjukkan fluoresensi hijau kekuningan intensif, yang hilang setelah ditambah asam mineral atau alkali.

B. Pada 500 mg zat tambahkan 10 mL *asam nitrat P*, uapkan campuran di atas tangas air hingga kering, pijarkan sisa hingga karbon hilang. Larutkan residu dalam 5 mL air, saring; filtrat menunjukkan reaksi *Natrium* dan *Fosfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +37,0° dan +42,0°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan dalam

waktu 15 menit menggunakan larutan yang mengandung 15 mg per mL dalam *asam hidroklorida* 5 N.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 100° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 25,0%.

Fosfat bebas Tidak lebih dari 1% sebagai PO_4; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan asam molibdat Encerkan 25 mL larutan *amonium molibdat P* 70 mg per mL dengan air hingga 200 mL. Pada larutan ini tambahkan perlahan-lahan 25 mL *asam sulfat 7,5 N*, campur.

Larutan besi(II) sulfat Buat larutan segar *besi(II) sulfat P* 100 mg per mL dalam asam sulfat 0,15 N.

Larutan baku Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 44,0 µg per mL.

Larutan uji Buat larutan riboflavin 5'-natrium fosfat 3 mg per mL.

Blangko Air

Prosedur Pipet masing-masing 10,0 mL *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 50 mL yang berbeda, tambahkan 10,0 mL *Larutan asam molibdat* dan 5,0 mL *Larutan besi(II) sulfat* ke dalam tiap labu. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 700 nm, menggunakan *Blangko*: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku.*

Riboflavin bebas dan riboflavin difosfat *[Catatan Selama penetapan terlindung cahaya dan gunakan peralatan kaca aktinik rendah]*. Riboflavin bebas tidak lebih dari 6,0% dan Riboflavin difosfat tidak lebih dari 6,0% sebagai Riboflavin, dihitung terhadap zat kering. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P* dan *kalium fosfat monobasa 0,054 M* (15:85), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 60 mg *Riboflavin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan hati-hati dalam 1 mL *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet sejumlah volume larutan ini, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 9,6 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, Larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 2 mg per mL. Pipet sejumlah larutan ini, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 160 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Riboflavin Fosfat BPFI* dalam air hingga kadar 2 mg per mL. Encerkan larutan ini dengan *Fase gerak* hingga kadar 160 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluorometer, yang diatur pada panjang gelombang eksitasi pada 440 nm dan filter emisi pada 470 nm atau atur pada lebih kurang 530 nm untuk detektor fluoresen yang menggunakan monokromator untuk pemilihan panjang gelombang emisi, dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Waktu retensi riboflavin 5'-monofosfat lebih kurang 20 sampai 25 menit dan waktu retensi relatif untuk masing-masing senyawa tertera pada *Tabel*; resolusi, *R*, antara puncak riboflavin 4'-monofosfat dan riboflavin 5'-monofosfat tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif dari respons riboflavin 5'-monofosfat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Nama	Waktu retensi relatif
Riboflavin 3'4'-difosfat	0,23
Riboflavin 3'5'-difosfat	0,39
Riboflavin 4'5'-difosfat	0,58
Riboflavin 3'-monofosfat	0,70
Riboflavin 4'-monofosfat	0,87
Riboflavin 5'-monofosfat	1,00
Riboflavin	1,63

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak dari *Larutan baku* dan *Larutan uji*, tetapkan puncak yang akan diukur dari kromatogram *Larutan uji* dengan membandingkan waktu retensi dengan puncak dari kromatogram *Larutan kesesuaian sistem.* Hitung persentase riboflavin bebas dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak riboflavin bebas dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak riboflavin dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Riboflavin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar riboflavin 5'-natrium fosfat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase riboflavin difosfat dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U adalah jumlah respons puncak 3 riboflavin difosfat dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak riboflavin dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Riboflavin BPFI*

dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar riboflavin 5'-natrium fosfat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Lumiflavin Tidak lebih dari 0,025. Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Kloroform bebas etanol Kocok 20 mL *kloroform P* secara hati-hati dengan 20 mL air selama 3 menit, pisahkan lapisan kloroform dan bilas dua kali, masing-masing dengan 20 mL air. Saring kloroform melalui kertas saring, kemudian kocok selama 5 menit dengan 5 g *natrium sulfat anhidrat P*, biarkan selama 2 jam, dan dekantasi atau saring kloroform yang jernih.

Larutan uji Lakukan penetapan menggunakan 35 mg zat, kocok dengan 10 mL *kloroform bebas etanol* selama 5 menit, saring.

Blangko Gunakan *Kloroform bebas etanol*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Blangko* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 440 nm. Koreksi serapan *Larutan uji* terhadap *Blangko*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. *[Catatan Selama penetapan seluruh larutan terlindung dari cahaya aktinik dan gunakan peralatan dari kaca aktinik rendah.]*

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 35 mg *Riboflavin BPFI* masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, tambahkan 20 mL *piridina P* dan 75 mL air, kocok sampai larut. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL kedua, tambahkan lebih kurang 4 mL *asam sulfat 0,1 N* agar diperoleh pH larutan antara 5,9 dan 6,1, encerkan dengan air sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,35 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, tambahkan 20 mL *piridina P* dan 75 mL air, kocok sampai larut. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL kedua, tambahkan lebih kurang 4 mL *asam sulfat 0,1 N* agar diperoleh pH larutan antara 5,9 dan 6,1, encerkan dengan air sampai tanda.

Blangko Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji* tanpa zat uji.

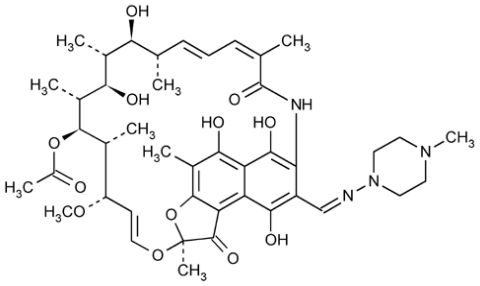
Prosedur Ukur intensitas fluoresensi maksimum *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* pada panjang gelombang emisi lebih kurang 530 nm, menggunakan panjang gelombang eksitasi lebih kurang 440 nm. Hitung persentase riboflavin, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{I_U}{I_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

I_U dan I_S berturut-turut adalah intensitas fluoresensi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Riboflavin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar riboflavin 5'-natrium fosfat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

RIFAMPISIN
Rifampin



5,6,9,17,19,21-Heksahidroksi-23-metoksi-2,4,12,16,18,20,22-heptametil-8-[N-(4-metil-1-piperazinil)formimidoil]-2,7-(epoksipentadeka[1,11,13]trienimino]nafto[2,1-b]furan-1,11-(2H)-dion 21 asetat [13292-46-1]
$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ BM 822,94

Rifampisin mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, coklat merah.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; larut dalam etil asetat dan dalam metanol.

Baku pembanding *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembapan, dalam lemari pendingin. *Rifampisin Kuinon BPFI*.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Rifampisin BPFI.*

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Cemaran organik Tidak lebih dari 1,5% rifampisin kuinon; tidak lebih dari 1% untuk senyawa sejenis lainnya; tidak lebih dari 3,5 % untuk total senyawa sejenis kecuali rifampisin kuinon dengan waktu retensi sampai 3 kali waktu retensi rifampisin. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat, Fase gerak, Pelarut, Larutan resolusi, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Jika perlu sonikasi selama lebih kurang 30 detik sampai larut *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam.]*

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda *[Catatan Suntikkan segera larutan ini ke dalam kromatograf.]*

Enceran larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL yang lain, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. *[Catatan Suntikkan segera larutan ini ke dalam kromatograf.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{Ti}}{r_D + 0{,}01\sum r_{Ti}}\right)$$

r_{Ti} adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dari *Larutan uji*; r_D adalah respons puncak rifampisin dari *Enceran larutan uji*; Σr_{Ti} adalah jumlah semua respons puncak senyawa sejenis dari *Larutan uji.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat Larutkan 136,1 g *kalium fosfat monobasa P* dalam lebih kurang 500 mL air, tambahkan 6,3 mL *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P-Dapar fosfat-asam sitrat 1,0 M-natrium perklorat 0,5 M* (510:350:100:20:20), saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Buat campuran air-*asetonitril P-kalium fosfat dibasa 1,0 M-kalium fosfat monobasa 1,0 M-asam sitrat 1,0 M* (640:250:77:23:10).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Rifampisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Jika perlu sonikasi selama lebih kurang 30 detik sampai larut. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 5 jam.]* Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda *[Catatan Suntikkan segera larutan ini ke dalam kromatograf.]*

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku.*

Larutan resolusi Timbang sejumlah *Rifampisin BPFI* dan *Rifampisin Kuinon BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm × 10 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak rifampisin kuinon dan puncak rifampisin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom dari puncak rifampisin tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif rifampisin kuinon dan rifampisin berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0. Hitung persentase rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dalam zat yang dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak rifampisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Rifampisin BPFI* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar rifampisin dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan dalam mg per mL *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan hindarkan dari panas berlebih.

KAPSUL RIFAMPISIN
Rifamycin Capsules

Kapsul Rifampisin mengandung rifampisin $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembapan, dalam lemari pendingin. *Rifampisin Kuinon BPFI*.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis <281>*. Totolkan secara terpisah masing-masing 3 µL larutan dalam *kloroform P* yang mengandung (1) zat uji yang dibuat dengan cara : gerus sejumlah isi kapsul setara lebih kurang 50 mg dengan 5 mL *kloroform P*, saring dan (2) *Rifampisin BPFI*, 10 mg per mL *kloroform P*, pada jarak yang sama dari tepi lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm. Biarkan bercak kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *kloroform P-metanol P* (90:10), biarkan merambat lebih kurang setengah tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap. Amati bercak merah pada lempeng: harga Rf bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

B. Waktu retensi puncak utama rifampisin dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe : 1: 100 rpm

Waktu : 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Rifampisin BPFI* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, dan dibuat bersamaan dalam tangas air selama 45 menit, dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 475 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0 %; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, pada suhu 60º selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg isi kapsul.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur keseragaman kandungan*.

Dapar fosfat, Fase gerak, Campuran pelarut, Pengencer, Larutan baku, Larutan resolusi, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Buat larutan yang mengandung 1,5 mg rifampisin per mL dengan cara sebagai berikut: Masukkan isi 1 kapsul ke dalam labu tentukur yang sesuai. Bilas cangkang kapsul dengan sedikit *Campuran pelarut*, masukkan bilasan ke dalam labu tentukur, tambahkan *Campuran pelarut* hingga berisi lebih kurang empat per lima bagian. Lakukan seperti pada *Larutan uji* yang tertera pada *Penetapan kadar*, mulai dengan "sonikasi selama lebih kurang 5 menit"

Prosedur Lakukan seperti pada *Prosedu*r yang tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung jumlah dalam mg Rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dalam isi kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{LC}{D}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *L* adalah jumlah rifampisin dalam mg dalam kapsul seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Rifampisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* yang dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; *D* adalah kadar rifampisin dalam mg per mL *Larutan uji*, berdasarkan jumlah yang tertera pada tiap kapsul pada etiket dan tingkat pengenceran.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat Larutkan 136,1 g *kalium fosfat monobasa P* dalam lebih kurang 500 mL air, tambahkan 6,3 mL *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL dan campur (pH 3,1 ± 0,1)

Fase gerak Campuran air-*asetonitril P-Dapar fosfat-asam sitrat 1,0 M-natrium perklorat 0,5 M* (510:350:100:20:20), saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Campuran pelarut Buat campuran *asetonitril P-metanol P* (1:1)

Pengencer Buat campuran air-*asetonitril P-natrium fosfat dibasa 1,0 M-kalium fosfat monobasa 1,0 M-asam sitrat 1,0 M* (640:250:77:23:10).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Rifampisin BPFI*, larutkan dalam *Campuran pelarut* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL, bila perlu sonikasi selama lebih kurang 30 detik. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50 mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan campur. *[Catatan Gunakan Larutan baku kerja tersebut dalam waktu 5 jam.]* Pipet 5 mL larutan baku kerja ke dalam

labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda: 1 mL larutan mengandung lebih kurang 0,03 mg *Rifampisin BPFI*. *[Catatan Suntikkan Larutan baku ke dalam kromatograf dalam waktu 30 sampai 60 detik setelah dibuat]*.

Larutan uji Timbang isi tidak kurang dari 20 kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 300 mg rifampisin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL dan tambahkan lebih kurang 180 mL *Campuran pelarut.* Sonikasi selama lebih kurang 5 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL encerkan dengan *asetonitril* sampai tanda. *[Gunakan Larutan ini dalam waktu 5 jam]*. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. *[Catatan Suntikkan Larutan uji ke dalam kromatograf dalam waktu 30 sampai 60 detik setelah pembuatan]*.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Rifampisin Kuinon BPFI,* larutkan dalam *Campuran pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Pipet 1,5 mL larutan ini dan 5,0 mL larutan baku kerja yang digunakan pada pembuatan *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tingi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi L7, ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif rifampisin kuinon dan rifampisin berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0 dan resolusi R, antara puncak rifampisin kuinon dan rifampisin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur [Catatan Gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg Rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 10.000C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Rifampisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

SUSPENSI ORAL RIFAMPISIN
Rifamycin Oral Suspension

Suspensi Oral Rifampisin mengandung rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan rifampisin atau sejumlah kapsul rifampisin yang menunjukkan jumlah rifampisin dan buat suspensi oral rifampisin seperti berikut

Rifampisin ..... 1,20 g
Sirup, secukupnya hingga ..... 120 mL

Masukkan 1,20 g rifampisin, atau isi kapsul rifampisin, ke dalam lumpang. *[Catatan Jika perlu, hancurkan dengan hati-hati isi kapsul dengan alu sampai menjadi serbuk halus]*. Tambahkan lebih kurang 2 mL sirup ke dalam lumpang, gerus sampai menjadi pasta halus. Tambahkan lebih kurang 10 mL sirup, dan gerus sampai menjadi suspensi. Lanjutkan penambahan sirup hingga 80 mL. Masukkan suspensi ini ke dalam botol kaca atau botol plastik kedap cahaya yang sudah dikalibrasi. Bilas lumpang dan alu berturut-turut dengan sedikit sirup dan tambahkan bilasan ke dalam botol, kocok kuat. Jika perlu, tambahkan *asam sitrat P* atau *natrium sitrat P* atur hingga pH 5,0. Tambahkan perisa jika diinginkan. Tambahkan sirup secukupnya hingga 120 mL dan kocok kuat sampai menjadi suspensi oral.

Baku pembanding *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembapan, dalam lemari pendingin. *Rifampisin Kuinon BPFI*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 5,5.

Penetapan kadar *Dapar fosfat, Campuran pelarut,* dan *Larutan resolusi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Rifampisin*.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P-Dapar fosfat-asam sitrat 1,0 M-natrium perklorat 0,5 M* (500:360:100:20:20), saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 µm atau lebih halus, dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Rifampisin BPFI* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Jika perlu sonikasi selama lebih kurang 30 detik sampai larut. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur aktinik rendah 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 1 jam]*.

Larutan uji Pipet 5 mL suspensi yang dicampur segar dan bebas gelembung udara ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur aktinik rendah 50-mL encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm

x 10 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; waktu retensi relatif rifampisin kuinon dan rifampisin berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak rifampisin kuinon dan rifampisin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dalam suspensi oral rifampisin yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)1000C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Rifampisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Wadah dan penyimpanan Dalam botol kaca atau botol plastik tertutup rapat tidak tembus cahaya, dengan penutup tidak mudah dibuka anak. Simpan pada suhu ruang terkendali. Gunakan dalam waktu 30 hari setelah dibuat menjadi suspensi oral.

TABLET RIFAMPISIN
Rifampicin Tablets

Tablet Rifampisin mengandung rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembapan, dalam lemari pendingin. *Rifampisin Kuinon BPFI*; *N-oksid rifampisin BPFI*; *3-formilrifamisin SV BPFI; Rifampisin SV BPFI; Rifapentin BPFI.*

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-metanol P-amonium P* (8:2:0,2).

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Rifampsisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Rifampisin* dan *Rifapentin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji Larutkan sejumlah serbuk tablet dalam *metanol P* hingga diperoleh larutan dengan kadar 10 mg per mL. Saring dan gunakan filtrat.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan. Amati bercak: harga R_f, warna dan ukuran bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku 1*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida P* (9 dalam 1000)

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu : 45 menit

Lakukan penetapan persentase rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ yang terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Dapar fosfat pH 7,0 Timbang saksama lebih kurang 3,02 g kalium dihidrogen fosfat dan 6,2 g dikalium hidrogen fosfat. Larutkan dalam 1000 mL air, atur pH hingga 7,0.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Rifampisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan uji Gunakan alikot, jika perlu encerkan dengan *Dapar fosfat pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Prosedur Lakukan penetapan persentase rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 474 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik rifampisinkuinon, N-oksid rifampisin dan 3-formilrifamisin berturut-turut tidak lebih dari 3,0%; 1,0% dan 0,5%, dihitung terhadap respons puncak kromatogram dari metode baku eksternal; total respons puncak cemaran lain tidak lebih dari 3,5 kali respons puncak yang diperoleh pada *Larutan baku* (3,5%). Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg rifampisin, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga diperoleh kadar rifampisin lebih kurang 1 mg per mL. Saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm dan gunakan filtrat.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Rifampisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan baku cemaran Timbang saksama sejumlah *Rifampisinkuinon BPFI*, *N-oksid rifampisin BPFI*, *3-formilrifamisin SV BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 10 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram lebih kurang 4 kali waktu retensi puncak utama dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran.

Syarat lain Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran *metanol P-asetonitril P-kalium dihidrogen fosfat 0,075 M-asam nitrat 1,0 M* (30:30:36:4), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Rifampisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 80 mg rifampisin, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL, saring dengan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm dan encerkan filtrat dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tingi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*, ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase Rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Rifampisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar rifampisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan simpan dalam tempat gelap sejuk dan kering.

RIFAMPISIN UNTUK INJEKSI
Rifamycin for Injection

Rifampisin untuk Injeksi mengandung rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembapan, dalam lemari pendingin. *Rifampisin Kuinon BPFI*. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A**.** Menunjukkan reaksi *uji Identifikasi A* seperti tertera pada *Kapsul Rifampisin*; Buat larutan uji dengan melarutkan isi wadah dalam *kloroform P* hingga kadar rifampisin lebih kurang 10 mg per mL.

B.Waktu retensi puncak utama rifampisin *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Endoktosin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mg Rifampisin; lakukan penetapan dengan cara berikut: Larutkan *rifampisin untuk injeksi* dalam air bebas endotoksin hingga diperoleh larutan induk 10 mg per mL. Encerkan larutan induk secara kuantitatif, dan bertahap jika perlu, dengan air bebas endoktosin hingga kadar 0,12 mg per mL rifampisin.
Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas Sediaan*.

pH <1071> Antara 7,8 dan 8,8; lakukan penetapan menggunakan larutan mengandung rifampisin 60 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*

Larutan dapar fosfat, Fase gerak, Campuran pelarut, Larutan baku, Larutan resolusi dan *Sistem kromotografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Rifampisin.*

Larutan uji 1 (Menggunakan wadah dosis tunggal); Konstitusikan *Rifampisin untuk injeksi* dengan jumlah volume air yang diukur saksama, setara dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam setelah pembuatan]*. Keluarkan seluruh isi, menggunakan jarum suntik hipodermik yang sesuai, pindahkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 6 mg rifampisin per mL. *[Catatan Gunakan larutan induk ini dalam waktu 5 jam setelah pembuatan]*. Encerkan sejumlah volume larutan induk yang diukur saksama secara kuantitatif dan bertahap dengan C*ampuran pelarut* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,02 mg per mL *[Catatan Siapkan larutan ini segera sebelum disuntikkan ke dalam kromatograf]*.

Larutan uji 2 (pada etiket dinyatakan jumlah Rifampisin dalam sejumlah tertentu volume larutan konsitusi); rekonstitusi *Rifampisin untuk injeksi* dalam sejumlah volume air yang diukur saksama, sesuai dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam setelah pembuatan]*. Encerkan sejumlah volume yang diukur saksama dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan induk ini dalam waktu 5 jam setelah pembuatan]*. Pipet 10 mL larutan induk ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda dan campur. *[Catatan Siapkan larutan ini segera sebelum disuntikkan ke dalam kromatograf]*.

Prosedur Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Rifampisin*. Hitung jumlah dalam mg rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ yang dikeluarkan dari wadah atau dalam larutan konstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{L}{D}\right)C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* dan *Larutan baku*; *L* adalah jumlah rifampisin yang tertera pada etiket dalam mg, dalam wadah atau dalam volume larutan konstitusi yang digunakan; *D* adalah kadar dalam mg per mL rifampisin dalam *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2*; *C* adalah kadar *Rifampisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk *Padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi.*

KAPSUL RIFAMPISIN DAN ISONIAZID
Rifamycin and Isoniazid Capsules

Kapsul Rifampisin dan Isoniazid mengandung $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% dan mengandung $C_6H_7N_3O$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Catatan Jika Kapsul Rifampisin dan Isoniazid dituliskan dalam resep tanpa keterangan jumlah Rifampisin dan Isoniazid, maka sediaan mengandung 300 mg Rifampisin dan 150 mg Isoniazid]*.

Baku pembanding *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembapan, dalam lemari pendingin. *Isoniazid BPFI;* keringkan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Identifikasi Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Masukkan sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 120 mg rifampisin ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 20 mL *metanol P* dan kocok beberapa menit. Saring suspensi melalui penyaring dengan porositas 1 µm atau lebih halus, buang beberapa mL filtrat pertama. Encerkan filtrat dengan *aseton P* volume sama dan campur.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Rifampisin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 6 mg per mL. Tambahkan *aseton P* volume sama dan campur. Larutkan sejumlah *Isoniazid BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 2,5 mg per mL. Tambahkan *aseton P* volume sama dan campur.

Volume penotolan 2 µL.

Fase gerak Buat campuran *aseton P-asam asetat glasial P* (100:1).

B. Waktu retensi puncak utama rifampisin dan isoniazid dalam kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL asam hidroklorida 0,1 N.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Dapar fosfat Larutkan 15,3 g *kalium fosfat dibasa P* dan 80,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam lebih

kurang 500 mL air, diencerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan baku isoniazid Timbang saksama lebih kurang 66 mg *Isoniazid BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 66 mg *Rifampisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dalam 10 mL *asam hidroklorida 0,1 N* dan campur. Tambahkan 50,0 mL *Larutan baku isoniazid* encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. *[Catatan Siapkan larutan segera sebelum penetapan, dan tempatkan dalam tangas disolusi pada awal penetapan]*.

Larutan baku Pada akhir penetapan, pipet 5 mL alikot *Larutan baku persediaan* dan 10 mL *Larutan dapar fosfat* ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Jika mungkin larutan segera dianalisa, jika tidak dalam waktu 3 jam setelah pengenceran akhir.]*

Larutan uji Pada akhir penetapan, pipet 25 mL alikot dan saring, buang 10 mL filtrat pertama. Biarkan dingin selama lebih kurang 10 menit, dan pipet 5 mL filtrat dan 10 mL *Dapar fosfat* ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Jika mungkin larutan segera dianalisa, jika tidak dalam waktu 3 jam setelah pengenceran akhir]*.

Lakukan penetapan jumlah rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ yang terlarut dengan mengukur *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 475 nm.

Lakukan penetapan jumlah jumlah isoniazid ($C_6H_7N_3O$) terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*Dapar fosfat-metanol P* (850:100:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*, ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak isoniazid.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ dan tidak kurang dari 80% (Q) isoniazid, $C_6H_7N_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Susut Pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%, lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg isi kapsul.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 1,4 g *natrium fosfat dibasa P* dalam 1 liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (4:96), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (55:45) saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Rifampisin BPFI* dan *Isoniazid BPFI* dalam campuran *Dapar* dan *metanol P* (96:4) hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,16 dan 0,08 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 10 menit]*.

Larutan uji Timbang saksama isi tidak kurang dari 10 kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul yang setara dengan lebih kurang 8 mg isoniazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL dan tambahkan lebih kurang 90 mL *Dapar*. Sonikasi selama lebih kurang 10 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam]*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi dengan basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	keseimbangan
0-5	100	0	isokratik
5-6	100→0	0→100	gradien linier
6-15	0	100	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur;* waktu retensi relatif rifampisin dan isoniazid berturut-turut lebih kurang 2,6 dan 1,0; efisiensi kolom rifampisin dan isoniazid berturut-turut tidak kurang dari 50.000 dan 6.000 lempeng teoritik, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg rifampisin, ($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$), dan isoniazid, ($C_6H_7N_3O$), dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus :

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Rifampisin BPFI* atau *Isoniazid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan hindari paparan panas yang berlebihan.

TABLET RIFAMPISIN, ISONIAZID, DAN PIRAZINAMIDA
Rifamycin, Isoniazid and Pyrazinamide Tablets

Tablet Rifampisin, Isoniazid dan Pirazinamida mengandung rifampisin $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, isoniazid $C_6H_7N_3O$, dan pirazinamida $C_5H_5N_3O$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Rifampisin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembapan, dalam lemari pendingin. *Isoniazid BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Pirazinamida BPFI;* lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 120 mg rifampisin masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 20 mL *metanol P* dan kocok beberapa menit. Saring suspensi melalui penyaring dengan porositas 1 µm atau lebih halus, buang beberapa mL filtrat pertama. Encerkan filtrat dengan *aseton P* dalam volume sama, campur.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Rifampisin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 6 mg per mL. Tambahkan *aseton P* dalam volume sama, dan campur. Larutkan sejumlah *Isoniazid BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 2,5 mg per mL. Tambahkan *aseton P* dalam jumlah sama, dan campur. Larutkan sejumlah *Pirazinamida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 15 mg per mL. Tambahkan *aseton P* dalam volume sama, dan campur.

Volume Penotolan 2 µL.

Fase gerak Buat campuran *aseton P-asam asetat glasial P* (100:1).

B. Waktu retensi puncak utama rifampisin, isoniazid, dan pirazinamida pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan LP* tanpa pepsin.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu : 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku persediaan Buat larutan *Isoniazid BPFI* dan *Pirazinamida BPFI* dalam *Media disolusi* dengan kadar berturut-turut lebih kurang 0,22 mg dan 1,3 mg per mL. Gunakan larutan ini pada hari yang sama.

Larutan baku antara Timbang saksama lebih kurang 27 mg *Rifampisin BPFI*, masukan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan 50,0 mL *Larutan baku persediaan*, dan goyang sampai larut. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Masukkan labu ke dalam tangas disolusi segera sebelum dilakukan disolusi tablet. Angkat labu dari tangas bersamaan dengan dilakukannya pengambilan larutan.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku antara* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10 mL filtrat alikot ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah rifampisin $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 475 nm. Gunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) 4500C$$

Au dan *As* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Rifampisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dan 80% (Q) rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Lakukan penetapan jumlah jumlah isoniazid $C_6H_7N_3O$ dan pirazinamida $C_5H_5N_3O$ terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*kalium fosfat monobasa* 1 M-*asetonitril P* (860:100:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *asam isonikotinat P* dengan kadar lebih kurang 0,125 mg per mL dalam *Media disolusi.* Pipet 10 mL larutan ini dan 4 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi 15 mL *kalium fosfat dibasa 1 M* dan 30 mL *Fase gerak.* Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 15 mL *Larutan baku antara* ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi 15 mL kalium

fosfat dibasa 1 M dan 30 mL *Fase gerak.* Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Gunakan larutan ini dalam waktu 20 jam.

Larutan uji Ambil 60 mL alikot, saring, buang 20 mL filtrat pertama. Sentrifus filtrat selama 5 menit. Pipet 15 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi 15 mL *kalium fosfat dibasa 1 M* dan 30 mL *Fase gerak.* Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Gunakan larutan ini dalam waktu 20 jam.

Sistem kromatografi Kromotograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L44*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur;* waktu retensi relatif asam isonikotinat, pirazinamida dan isoniazid berturut-turut adalah lebih kurang 0,7; 1,0 dan 1,8 dan resolusi, *R*, antara puncak asam isonikotinat dan pirazinamida tidak kurang dari 2,5 dan antara pirazinamida dan isoniazid tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur.* Simpangan baku relatif respons pirazinamida dan isoniazid pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah, dalam mg Isoniazid, $C_6H_7N_30$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)6000C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isoniazid dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Isoniazid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.* Hitung jumlah dalam mg pirazinamida, $C_5H_5N_30$, yang terlarut dengan rumus yang sama, menggunakan *Pirazinamida BPFI* sebagai pengganti *Isoniazid BPFI*, dan pirazinamida sebagai pengganti isoniazid.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) isoniazid, $C_6H_7N_30$ dan tidak kurang dari 75% (Q) pirazinamida, $C_5H_5N_30$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, pada suhu 60º selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg tablet yang diserbukkan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 1,4 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1 liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Larutan A Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (96:4) saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *Dapar-asetonitril P (*45:55*)* saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Rifampisin BPFI, Isoniazid BPFI* dan *Pirazinamida BPFI* larutkan dalam campuran *Dapar-metanol P* (96:4) hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,16; 0,08 dan 0,43 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam 10 menit]*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 8 mg isoniazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL dan tambahkan lebih kurang 90 mL *Dapar.* Sonikasi selama lebih kurang 10 menit, biarkan mencapai keseimbangan pada suhu ruang, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam].*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi dengan basa, dengan ukuran partikel 5µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	Keseimbangan
0-5	100	0	Isokratik
5-6	100→0	0→100	Gradien linier
6-15	0	100	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur;* waktu retensi relatif rifampisin, isoniazid dan pirazinamida berturut-turut adalah lebih kurang 1,8, 0,7 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak isoniazid dan pirazinamida tidak kurang dari 4; efisiensi kolom untuk rifampisin, isoniazid dan pirazinamida berturut-turut tidak kurang dari 50.000, 6.000 dan 10.000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, isoniazid, $C_6H_7N_30$, dan pirazinamida, $C_5H_5N_30$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Rifampisin BPFI*, dalam mg per mL yang dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, atau *Isoniazid BPFI* atau *Pirazinamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan pada suhu ruang terkendali.

TABLET RIFAMPISIN, ISONIAZID, PIRAZINAMIDA DAN ETAMBUTOL HIDROKLORIDA

Rifamycin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol Hydrochloride tablets

Tablet Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamida dan Etambutol Hidroklorida mengandung rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, isoniazid, $C_6H_7N_3O$, pirazinamida, $C_5H_5N_3O$ dan etambutol hidroklorida, $C_{10}H_{24}N_2O_2$. 2HCl tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Rifampisin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembapan, dalam lemari pendingin. *Isoniazid BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Pirazinamida BPFI;* lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Etambutol Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama rifampisin, isoniazid, dan pirazinamida pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar Rifampisin, Isoniazid* dan *Pirazinamida.*

B. Waktu retensi puncak utama etambutol *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan Kadar Etambutol Hidroklorida.*

Disolusi < 1231>

Dapar natrium fosfat 10 mM pH 6,8 Larutkan 7 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam *5* liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Media disolusi: 900 mL *dapar natrium fosfat 10 mM pH 6,8.*

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah rifampisin $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, isoniazid $C_6H_7N_3O$, pirazinamida $C_5H_5N_3O$ dan etambutol hidroklorida $C_{10}H_{24}N_2O_2$. 2HCl yang terlarut menggunakan filtrat *Larutan uji* dan menggunakan prosedur seperti tertera pada *Penetapan Kadar Rifampisin, Isoniazid* dan *Pirazinamida,* dan *Penetapan Kadar Etambutol Hidroklorida*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, isoniazid, $C_6H_7N_3O$, pirazinamida, $C_5H_5N_3O$ dan etambutol hidroklorida $C_{10}H_{24}N_2O_2$.2HCl dari jumlah yang tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, pada suhu 60º selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg tablet yang diserbukkan.

Penetapan kadar Rifampisin, Isoniazid dan Pirazinamida Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat Larutkan 1,4 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 1 liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (96:4), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P–Dapar fosfat (55:45),* saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Rifampisin BPFI, Isoniazid BPFI* dan *Pirazinamida BPFI,* larutkan dalam campuran *Dapar fosfat-metanol P* (96:4) hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,16 ; 0,08 dan 0,43 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam 10 menit]*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 8 mg isoniazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL dan tambahkan lebih kurang 90 mL *Dapar fosfat.* Sonikasi selama lebih kurang 10 menit, biarkan mencapai kesetimbangan pada suhu ruang, encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam]*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*dideaktivasi dengan basa dengan ukuran partikel 5µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	kesetimbangan
0-5	100	0	isokratik
5-6	100→0	0→100	gradien linier
6-15	0	100	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur;* waktu retensi relatif rifampisin, isoniazid dan pirazinamida berturut-turut adalah lebih kurang 1,8; 0,7 dan 1,0; dan resolusi, *R*, antara puncak isoniazid dan pirazinamida tidak kurang dari 4; efisiensi kolom untuk rifampisin, isoniazid dan pirazinamida berturut-turut adalah tidak kurang dari 50.000, 6000 dan 10.000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg rifampisin, $C_{43}H_{58}N_40_{12}$, isoniazid, $C_6H_7N_30$, dan pirazinamida, $C_5H_5N_30_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar baku pembanding dalam mg per mL *Larutan baku.*

Penetapan kadar Etambutol hidroklorida Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Larutkan 1,4 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 1 liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Dapar trietilamin Campur 1,0 mL *trietilamina P* dan 1 liter air, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar trietilamin* (50:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Etambutol Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 30 mg etambutol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 90 mL *Pengencer*. Sonikasi selama lebih kurang 10 menit, biarkan mencapai kesetimbangan pada suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring, buang 10 mL filtrat pertama.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10* dideaktivasi dengan basa, ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 3; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

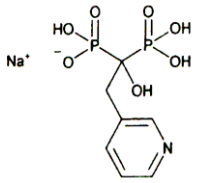
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg etambutol hidroklorida, $C_{10}H_{24}N_20_2.2HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Etambutol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkendali.

RISEDRONAT NATRIUM
Risedronate Sodium



Asam fosfonat,[1-hidroksi-2-(3-piridinil)etiliden]bis
$C_7H_{10}NNaO_7\ P_2$ BM 305,09
Natrium trihidrogen [1-hidroksi-2-(3-piridil)etiliden]difosfonat
Hemipentahidrat [329003-65-8] BM 350,13
Monohidrat[353228-19-0] BM 323,12

Risedronat Natrium mengandung satu atau dua dan setengah molekul hidrasi. Bentuk monohidrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_7H_{10}NNaO_7P_2$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.
Bentuk hemi-pentahidrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_7H_{10}NNaO_7P_2$, dihitung terhadap bentuk anhidrat.

Baku pembanding *Risedronat Natrium BPFI, Senyawa Sejenis A Risedronat BPFI, Senyawa Sejenis B Risedronat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam polimer trifluorovinil klorida dan *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum berturut-turut pada daerah 4000 sampai 1350 cm^{-1} dan 1350 sampai 450 cm^{-1}, hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Risedronat Natrium BPFI.*

[Catatan Bila terjadi perbedaan spektrum inframerah antara analit dan pembanding, larutkan sejumlah sama zat dan baku pembanding FI dalam sejumlah volume air yang sama mengandung lebih kurang 50 mg kalium bromida P per mL. Uapkan larutan sampai kering pada suhu 105º selama 120 menit. Ulangi pengujian pada residu.]

B. Memenuhi syarat uji reaksi nyala *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <191>.

Air <1031> *Metode 1c* Antara 11,9% dan 13,9%. *[Jika pada etiket tertera sebagai hemipentahidrat]*

Susut pengeringan <1121> *[Jika pada etiket tertera sebagai monohidrat]* Lakukan seperti tertera pada *Analisis termal* <741>. Tetapkan persentase penguapan bahan secara analisis termografimetri dengan alat yang sudah terkalibrasi, timbang saksama lebih kurang 7-15 mg risedronat natrium. Panaskan dengan kecepatan 10º per menit dengan mengalirkan *nitrogen P* dengan laju alir lebih kurang 40 mL per menit. Rekam termogram pada suhu ruang sampai 250º: pengurangan berat antara 5,5% dan 7,5% dari bobot asal.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Larutan timbal nitrat Tambahkan 1 mL *asam nitrat P* ke dalam 100 mL air. Larutkan 100 mg *timbal nitrat P* ke dalamnya, dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan natrium bikarbonat Masukkan 0,840 g *natrium bikarbonat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi lebih kurang 950 mL air, larutkan dan encerkan sampai tanda. Atur pH hingga 4,40 ± 0,02 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N* atau *asam hidroklorida 0,1 N*.

Larutan hidrogen sulfida Masukkan 200 mL larutan *natrium bikarbonat P* ke dalam Erlenmeyer yang sesuai, dan alirkan gas hidrogen sulfida ke dalam larutan sampai terbentuk garis berwarna hitam pada kertas uji timbal asetat.

Larutan baku Masukkan lebih kurang 500 mg risedronat natrium ke dalam masing-masing 3 gelas piala, tambahkan 40 mL air ke dalam masing-masing gelas piala dan aduk hingga larut. Atur pH hingga 4,40 ± 0,02 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N* atau *asam hidroklorida 0,1 N*. Tandai gelas piala pertama sebagai *Larutan baku 1*. Masukkan 200 µL *Larutan timbal nitrat* ke dalam gelas piala kedua (*Larutan baku 2*) dan 400 µL ke dalam gelas piala ke tiga (*Larutan baku 3*). Semua larutan ini setara dengan 0 µg; 12,5 µg dan 25 µg timbal (atau berturut-turut 0 bpj, 10 bpj dan 20 bpj).

Larutan uji Masukkan 1,75 g zat ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 40 mL air, aduk sampai larut. Atur pH hingga 4,40 ± 0,02 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N* atau *asam hidroklorida 0,1 N*.

Prosedur Tambahkan 7 mL *Larutan hidrogen sulfida* ke dalam masing-masing gelas piala yang berisi *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Biarkan larutan selama 5 menit. Tambahkan 60 µL *asam hidroklorida 1 N* ke dalam masing-masing gelas piala yang berisi *Larutan baku*, tambahkan 200 µL *asam hidroklorida 1 N* ke dalam gelas piala yang berisi *Larutan uji*, aduk. Pindahkan larutan ke dalam tabung pembanding warna 50 mL, dan lihat di atas permukaan putih; warna larutan yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak boleh lebih gelap dibandingkan larutan dari *Larutan baku 3*.

Cemaran organik Total cemaran (*Prosedur 1* dan *Prosedur 2*) tidak lebih dari 0,50%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. *[Catatan Lakukan Prosedur 1 dan Prosedur 2]*

Prosedur 1 Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,10%.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Enceran larutan baku Encerkan satu bagian *Larutan baku* dengan *Fase gerak* hingga kadar natrium risedronat anhidrat dan senyawa sejenis A risedronat berturut-turut lebih kurang 5 µg dan 0,5 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A risedronat dan risedronat tidak kurang dari 2,3; faktor ikutan untuk puncak risedronat tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif untuk puncak risedronat pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Enceran larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif untuk puncak senyawa sejenis A risedronat pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 15%.

Nama	Faktor Respons Relatif (F)	Waktu Retensi Relatif
3-Asam asetat piridil	1,65	0,08
2-Isomer piridinil (*Senyawa Sejenis A Risedronat BPFI*)[1]	1,0	0,81
Risedronat natrium	-	1,0

[1][1-Hidroksi-2-(2-piridinil) etiliden] bis (asam fosfonat monohidrat)

Prosedur Suntikkan secara terpisah volume sama (lebih kurang 20 µL) masing-masing *Enceran larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, identifikasi senyawa seperti tertera pada *Tabel*, dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak risedronat natrium dari *Enceran larutan baku*; C_S adalah kadar *Risedronat Natrium BPFI* dalam mg per mL *Enceran larutan baku*; C_U adalah kadar risedronat natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif yang tertera pada *Tabel*. Abaikan setiap puncak yang sama dengan blangko dan kurang dari 0,05%.

Prosedur 2 Senyawa sejenis B risedronat tidak lebih dari 0,10%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,10%.

Fase gerak Timbang 16,15 g *kalium fosfat dibasa P* dan 0,46 g *dinatrium edetat P* masukkan ke dalam gelas piala 1000 mL, dan larutkan dalam lebih kurang 400 mL air. Tambahkan 1 vial larutan dapar tetrabutilamonium dihidrogen fosfat dalam metanol dan 1 mL *asam hidroklorida P*. Atur pH hingga 7,5 ± 0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam hidroklorida 1 N*, dan encerkan dengan air hingga 480 mL. Tambahkan 20 mL *metanol P*, campur dengan baik, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45µm, awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Timbang 0,46 g *dinatrium edetat P* masukkan ke dalam gelas piala 1000 mL dan larutkan dalam 500 mL air. Atur pH hingga 7,5 ± 0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Senyawa Sejenis B Risedronat BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL. *[Catatan Senyawa Sejenis B Risedronat BPFI adalah senyawa siklik dimer, garam dinatrium tetrahidrat (3,6-bis[(3-piridinil)metil]-2,5-dihidroksi-2,5-dioksido-1,4,2,5-dioksadifosforinan-3,6-diil]bis[asam fosfonat] garam dinatrium tetrahidrat)].*

Enceran larutan baku Encerkan *Larutan baku* dengan *Pengencer* hingga kadar senyawa sejenis B risedronat lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 µg zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dengan *Pengencer*, jika perlu lakukan sonikasi, dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, adalah lebih besar dari 2; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 5%. Lakukan kromatografi terhada *Enceran larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif senyawa sejenis B risedronat pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Abaikan semua puncak yang tereluasi sebelum senyawa sejenis B risedronat. *[Catatan Puncak risedronat dieluasi tidak tertahan pada "void volume"].* Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{530{,}20}{646{,}22}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis B risedronat dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Risedronat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar risedronat natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *530,20* dan *646,22* berturut-turut adalah bobot molekul senyawa sejenis B risedronat sebagai asam bebas dan sebagai garam dinatrium tetrahidrat. Abaikan setiap puncak yang sama dengan blangko dan kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Timbang 1,8 g *dinatrium edetat P*, larutkan dalam 1000 mL air, dan atur pH hingga 9,5 ± 0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risedronat Natrium BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Risedronat BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar risedronat natrium anhidrat dan senyawa sejenis A risedronat berturut-turut lebih kurang 1,0 mg per mL dan 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 55,0 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L48* dengan ukuran partikel 10 µm, laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak risedronat dan senyawa sejenis A risedronat tidak kurang dari 2,3; faktor ikutan untuk puncak risedronat tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif untuk puncak risedronat pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase risedronat natrium, $C_7H_{10}NNaO_7P_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Risedronat Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar risedronat natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan simpan pada suhu ruang.

Penandaan Pada etiket dicantumkan monohidrat atau hemipentahidrat.

TABLET RISEDRONAT NATRIUM
Risedronate Sodium Tablets

Tablet Risedronat Natrium mengandung risedronat natrium, $C_7H_{10}NNaO_7P_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Risedronat Natrium BPFI, Senyawa Sejenis A Risedronat BPFI; Senyawa Sejenis C Risedronat BPFI.*

Identifikasi

A. *Larutan uji* Masukkan sejumlah tablet, setara dengan lebih kurang 50-75 mg risedronat natrium ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 10 mL air, dan kocok. Mula-mula saring melalui kertas saring yang sesuai dan kemudian melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm. Tambahkan 10 mL larutan *tembaga(II) klorida 0,2 M*, campur dengan baik, dan diamkan larutan selama 10 menit. Tambahkan 2 mL *etanol mutlak P* campur, dan biarkan larutan tidak kurang dari 1 jam, sampai terbentuk endapan kompleks tembaga yang berwarna biru. Kumpulkan endapan dengan penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, bilas dengan 10 mL *etanol mutlak P*, dan biarkan kering di atas penyaring. *[Catatan Keringkan endapan pada suhu ruang; jangan dipanaskan. Perubahan warna (dari biru ke hijau) dapat terlihat pada pengeringan.]*

Larutan baku Timbang lebih kurang 50 mg *Risedronat Natrium BPFI*, larutkan dalam 10 mL air, dan saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm. Lakukan seperti pada *Larutan uji*, dimulai dari "tambahkan 10 mL larutan *tembaga(II) klorida*..."

Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Risedronat Natrium BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Untuk Tablet 5 mg sampai 35 mg.

Media disolusi: 500 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm, dayung dilapisi teflon.

Waktu: 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_7H_{10}NNaO_7P_2$ terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risedronat Natrium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Encerkan larutan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per mL x *L*, *L* adalah bobot tablet dalam mg yang tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan sejumlah larutan disolusi yang telah disaring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm dan kolom 4,0 mm x 5 cm yang berisi bahan pengisi *L48* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase risedronat natrium terlarut dengan rumus:

$$500\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)100$$

500 adalah volume dalam mL *Media disolusi*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Risedronat Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah risedronat natrium dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *100* adalah faktor konversi terhadap persentase.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) risedronat natrium $C_7H_{10}NNaO_7P_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk tablet 75 mg atau lebih.

Media disolusi: 900 mL air, awaudarakan.

Alat tipe 2: 50 rpm, dayung dilapisi dengan teflon

Waktu: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_7H_{10}NNaO_7P_2$ terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risedronat Natrium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar risedronat natrium anhidrat lebih kurang 0,12 mg per mL.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 5 mm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase risedronat natrium yang terlarut dengan rumus:

$$900\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)100$$

900 adalah volume dalam mL *Media disolusi*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Risedronat Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah risedronat natrium dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *100* adalah faktor konversi terhadap persentase.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) risedronat natrium, $C_7H_{10}NNaO_7P_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Untuk Tablet 5 mg sampai 35 mg.

Fase gerak Timbang 1,8 g *dinatrium edetat P*, larutkan dalam1000 mL air dan atur pH hingga 9,5 ± 0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risedonat Natrium BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 sampai 0,15 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Risedronat Natrium BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Risedronat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar risedronat natrium anhidrat dan senyawa sejenis C risedronat berturut-turut lebih kurang 0,15 mg per mL dan 75 µg per mL.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Fase gerak* lebih kurang 60% dari volume labu tentukur, kocok lebih kurang 10 menit, dan sonikasi tidak kurang dari 5 menit. Dinginkan larutan sampai suhu ruang dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,5 sampai 1,5 g per mL. Encerkan larutan ini dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 sampai 0,15 mg per mL, dari jumlah yang tertera pada etiket. Saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,22 µm, buang 3 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L48* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis C risedronat dan risedronat tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase risedronat natrium, $C_7H_{10}NNaO_7P_2$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Risedronat Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar risedronat natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk Tablet 75 mg atau lebih.

Fase gerak Timbang 1,8 g *dinatrium edetat P*, larutkan dalam 1000 mL air dan atur pH hingga 9,5 ± 0,1dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risedonat Natrium BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Risedronat BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar risedronat natrium anhidrat dan senyawa sejenis A risedronat berturut-turut lebih kurang 0,25 mg dan 0,004 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan lebih kurang 400 mL *Fase gerak*, tutup dan kocok secara mekanik selama 5-15 menit menggunakan pengocok orbital atau yang sesuai. *[Catatan Jika perlu sonikasi 5-15 menit]*. Encerkan beningan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2-0,3 mg per mL. Saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L48* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak risedronat dan senyawa sejenis A risedronat tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk risedronat tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif untuk puncak risedronat pada tiga kali penyuntikan tidak lebih dari 1,5%.

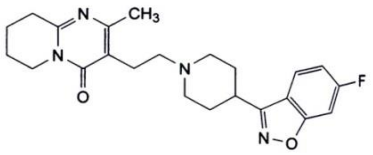
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase risedronat natrium, $C_7H_{10}NNaO_7P_2$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Risedronat Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar risedronat natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, dalam suhu ruang terkendali.

RISPERIDON
Risperidone



3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoksazol-3-il)piperidino] etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-α] pirimidin-4-on [106266-06-2]
$C_{23}H_{27}FN_4O_2$ BM 410,48

Risperidon mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, dihitung terhadap zat kering.
Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam metilen klorida; agak larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Risperidon BPFI; Campuran Kesesuaian Sistem Risperidon BPFI (Catatan* Campuran ini terdiri dari *risperidon, Z-oksim,9-hidroksirisperidon* dan *6-metilrisperidon).*

Identifikasi

A. Serapan spektrum inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Risperidon BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram. Identifikasi semua cemaran berdasarkan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak . Hitung persentase senyawa sejenis risperidon dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right)100$$

r_U adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak risperidon dari *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar risperidon dalam mg per mL *Larutan baku* dan *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran terhadap risperidon. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada Tabel. Abaikan puncak cemaran yang kurang dari 0,05%.

Cemaran organik	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
E-oksim[1]	0,60	1,0	≤ 0,20
Z-oksim[2]	0,67	0,63	≤ 0,20
9-hidroksirisperidon[3]	0,76	0,92	≤ 0,20
5-fluororisperidon[4]	0,94	1,0	≤ 0,20
Risperidon	1,0	1,0	-
6-metilrisperidon[5]	1,2	0,95	≤ 0,20
Cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,30

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Larutkan 15,4 g *amonium asetat P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 6,5 dengan penambahan asam asetat 10 %.

Pengencer Buat campuran 100 mL *Dapar*, 900 mL air dan 1000 mL *metanol P*.

Larutan A Buat campuran 100 mL *Dapar* dan 150 mL *metanol P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran 100 mL *Dapar* dan 850 mL *metanol P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Campuran Kesesuaian Sistem Risperidon BPFI* dengan kadar 1 mg per mL dalam *Pengencer*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risperidon BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A (%)*	*Larutan B (%)*	Eluasi
0 -1	70	30	isokratik
1 - 20	70 → 5	30 → 95	gradien linier
20 - 25	5	95	isokratik
25 - 27	5 → 70	95 → 30	gradien linier
27 - 35	70	30	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak yang sesuai dengan *Z*-oksim, 9-hidroksirisperidon, 6-metilrisperidon dan risperidon, berdasarkan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel*; resolusi, *R*, antara *Z*-oksim dan 9-hidroksirisperidon tidak kurang dari 2,8; faktor ikutan untuk puncak risperidon tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif untuk puncak risperidon pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak risperidon. Hitung persentase risperidon, $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak risperidon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar risperidon dalam mg per mL *Larutan baku* dan *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang.

TABLET RISPERIDON
Risperidone Tablets

Tablet Risperidon mengandung risperidon, $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Risperidon BPFI.*

Identifikasi

A. Serbukkan sejumlah tablet untuk membuat larutan zat dengan kadar 550 ± 50 µg per mL dalam *etil asetat P*. Kocok larutan selama 30 menit dan sentrifus selama 20 menit. Uapkan 5 mL beningan di atas tangas air hangat dengan bantuan aliran gas *nitrogen P* hingga tersisa 2 mL. Tambahkan 150 ± 50 mg serbuk *kalium bromida P*, aduk rata dan keringkan. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Risperidon BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (65:35) dan tambahkan 1 mL *asam trifluoroasetat P* ke dalam tiap 1000 mL campuran. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *amonium hidroksida P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risperidon BPFI* dan larutkan dalam *Media disolusi*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap

dengan *Media disolusi*, hingga kadar lebih kurang 6 µg per mL.

Larutan uji Gunakan sejumlah larutan disolusi yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 35 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 237 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi risperidon lebih kurang 2,1 menit dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase risperidon, $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$500\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right)100$$

500 adalah volume dalam mL *Media disolusi*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *100* adalah faktor konversi persentase; C_S adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg risperidon per tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) risperidon, $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Disolusi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risperidon BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan larutkan dalam *asam hidroklorida 0,1 N*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asam hidroklorida 0,1 N*, hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL.

Larutan uji Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 50 mL *asam hidroklorida 0,1 N* kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,2 µm atau lebih halus. Gunakan filtrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak risperidon. Hitung jumlah dalam mg risperidon, $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak risperidon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Risperidon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Pengencer, Larutan baku dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan Natrium hidroksida encer Tambahkan *natrium hidroksida 0,1 N* tetes demi tetes ke dalam 1000 mL air hingga pH lebih kurang 8,5.

Hidrogen peroksida encer Encerkan 1 mL *hidrogen peroksida P* dengan air hingga 500 mL.

Larutan identifikasi puncak Timbang lebih kurang 10 mg *Risperidon BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, suspensikan dengan 10 mL *Natrium hidroksida encer*. Simpan labu pada suhu 90° selama 24 jam, dinginkan sampai suhu ruang. Tambahkan 10 mL *Hidrogen peroksida encer*, simpan lagi labu pada suhu 90° selama 2 jam. Dinginkan labu sampai suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan identifikasi puncak*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak dengan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel*; resolusi, *R*, antara puncak *trans-N*-oksida dan *cis-N*-oksida tidak kurang dari 1,2. *[Catatan Perkiraan waktu retensi relatif pada Tabel ini hanya untuk keperluan identifikasi]*.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{1}{R}\right)100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji; r_S* adalah respons puncak risperidon dari *Larutan uji*; *R* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Bisiklorisperidon[1]	0,68	0,81	≤ 0,5
Risperidon	1,0	1,0	-
Risperidon *trans-N*-oksida[2]	1,65	-	Tidak dihitung, hanya untuk

			identifikasi dan kesesuaian sistem
Risperidon *cis-N*-oksida[3]	1,81	0,95	≤ 0,5
Cemaran lain	-	1,0	0,3
Total cemaran	-	-	≤ 1,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran air-*metanol P* (80:20), saring dan awaudarakan.

Larutan A Buat campuran air-*asetonitril P-asam trifluoroasetat P* (80:19,5:0,1). Atur pH hingga 3,0, dengan penambahan *amonium hidroksida P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran air-*metanol P-asam trifluoroasetat P* (61:39:0,1). Atur pH hingga 3,0, dengan penambahan *amonium hidroksida P*, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risperidon BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *Pengencer*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer*, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Serbukkan tidak kurang dari 10 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, hingga diperoleh kadar akhir 0,1 mg per mL. Tambahkan air 20% dari volume labu, kocok secara mekanik selama 30 menit. Tambahkan *metanol P* 60% dari volume labu, kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus. Gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A (%)*	*Larutan B (%)*	Eluasi
0 - 8	100	0	isokratik
8 - 16	100 → 0	0 → 100	gradien linier
16 - 20	0	100	isokratik
20 - 21	0 → 100	100 → 0	gradien linier
21 - 30	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak risperidon tidak lebih dari 2,5; dan simpangan baku relatif untuk puncak risperidon pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak risperidon. Hitung jumlah dalam mg risperidon, $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

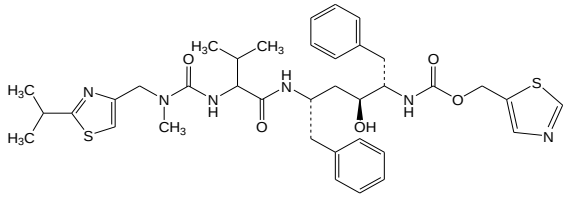
.

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak risperidon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar risperidon dalam mg per mL *Larutan baku* dan *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali.

RITONAVIR
Ritonavir



5-Tiazolilmetil[(αS)-α-[(1S,3S)-1-hidroksi-3-[(2S)-2-[3-[(2-isopropil-4-tiazolil)metil]-3-metilureido-3-metilbutiramido]-4-fenilbutil]fenetil]karbamat
[155213-67-5]
$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ BM 720,94

Ritonavir mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol dan dalam metilen klorida; sangat sukar larut dalam asetonitril; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Ritonavir BPFI, Campuran Senyawa Sejenis Ritonavir BPFI* .

Identifikasi

A. Larutkan 50 mg zat dalam 1 mL *kloroform P*. Teteskan 1 tetes larutan pada permukaan cakram *kalium bromida P* atau *natrium klorida P* dan uapkan hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ritonavir BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* dalam rentang 2% dari waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Difraksi sinar X <811> Pola difraksi sinar X sesuai dengan *Ritonavir BPFI*, jika bahan obat digunakan untuk sediaan obat bentuk padat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat dan 2 mL *Larutan baku timbal* (10 bpj).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode 1* Memenuhi syarat.

Cemaran organik *[Catatan Ritonavir bersifat sensitif terhadap alkali. Semua peralatan gelas sebelum digunakan harus dibilas terlebih dahulu dengan air untuk menghilangkan kontaminasi sisa deterjen]*. Cemaran E dan cemaran O tidak lebih dari 0,3%; cemaran T tidak lebih dari 0,2%; cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M, Pengencer, Larutan A, Larutan B dan *Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku antara* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku identitas ritonavir Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Campuran Senyawa Sejenis Ritonavir BPFI* dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku antara* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. *[Catatan Larutan dapat digunakan selama 48 jam jika disimpan pada suhu ruang]*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L26* dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 60°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	100	0	Kesetimbangan
0-60	100	0	Isokratik
60-120	100 → 0	0→100	Gradien
120,1	0→100	100 → 0	Gradien
120,1-155	100	0	Isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* selama 40 menit dan *Larutan uji* selama 155 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku identitas ritonavir* dan *Larutan baku.* Ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi ritonavir antara 30 dan 35 menit; resolusi, *R*, antara cemaran E dan cemaran F (lihat *Tabel*) dalam *Larutan baku identitas ritonavir* tidak kurang dari 1,0; perbandingan puncak (*Hp*) terhadap lembah (*Hv)* dan cemaran N tidak kurang dari 1; faktor kapasitas, k', puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* tidak kurang dari 13; efisiensi kolom puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis. Faktor ikutan puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* antara 0,8 dan 1,2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Pengencer, Larutan baku identitas ritonavir, Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing–masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{W_S}{W_U}\right)\left(\frac{1}{F}\right)0{,}0025P$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak ritonavir rata-rata yang diperoleh dari 6 kali penyuntikan *Larutan baku*; W_S adalah bobot *Ritonavir BPFI* dalam mg *Larutan baku;* W_U adalah bobot zat yang digunakan untuk *Larutan uji* dalam mg; *F* adalah faktor respons untuk cemaran (seperti tertera pada *Tabel*) dan *P* adalah kemurnian *Ritonavir BPFI* dalam persen.

Tabel. Perkiraan Waktu Retensi Relatif (WRR) yang diketahui pada Cemaran sejenis

Identitas cemaran	Nama senyawa	Faktor respons	WRR
A+B	Campuran 2,4 "*Wing* acid' dan monoasil valin	-	0,07
C	Monoasilasetamid	-	0,15
D	5-"*Wing*" diasil	1,37	0,24
E	Cemaran oksidasi	-	0,36
F	Produk hidrolisa asam	0,73	0,39
G	Ritonavir hidroperoksida	-	0,45
H	Produk dari asam/basa	0,76	0,47
I	Analog etil	-	0,64
J + K	Campuran Boc-monoasil dan monoasil isobutil karbamat	0,74	0,81
L	Produk Siklisasi basa	0,53	0,87
M	Ester 2,4 "*Wing*" isobutil	-	0,94
N	Isomerregio	-	1,05
O	Isomer # 2	-	1,11
P	Di-monoasil urea # 2	-	1,14
Q	Isomer # 4	-	1,23
R	Isomer # 1	-	1,32
S	Di-monoasil valin urea	-	1,62
T	2,4–"*Wing*" diasil	0,73	2,87
U	Cemaran Triasil	-	3,20

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M Larutkan lebih kurang 8,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 2000 mL air. Saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Pengencer Buat campuran *Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M-asetonitril P* (1:1), saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Larutan A Buat campuran *Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M-asetonitril P-tetrahidrofuran P* (tanpa penghambat)-*n-butanol P* (69:18:8:5).

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-Larutan kalium fosfat monobasa 0,03 M-tetrahidrofuran P* (tanpa penghambat)-*n-butanol P* (47:40:8:5)

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi. [Catatan Karena waktu retensi dan selektivitas sangat tergantung pada komposisi fase gerak, maka pengukuran volume harus dilakukan dengan teliti. Aliran gas helium P yang berlebihan atau terus menerus harus dihindari. Simpan fase gerak dalam wadah tertutup rapat jika tidak digunakan]*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Ritonavir BPFI* dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. *[Catatan Larutan ini dapat disimpan dalam lemari pendingin selama 5 hari]*.

Larutan baku antara Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 25 mL *Larutan baku antara* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji* yang dibuat seperti tertera pada uji *Cemaran organik* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 25 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan uji* selama 40 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor kapasitas, *k*, puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* tidak kurang dari 13; efisiensi kolom puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis. Faktor ikutan puncak utama pada penyuntikan pertama *Larutan baku* antara 0,8 dan 1,2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang dari *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{W_S}{W_U}\right)0{,}5P$$

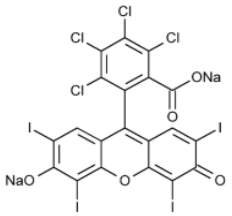
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ritonavir dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku; W_S* adalah bobot *Ritonavir BPFI* dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; W_U adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *P* adalah kemurnian *Ritonavir BPFI* dalam persen. Hitung persentase ritonavir anhidrat, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ dengan rumus:

$$\frac{100A}{(100-B)}$$

A adalah persentase ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ yang dihitung seperti tersebut di atas dan *B* adalah kadar air dalam persen.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu antara 5º dan 30º.

ROSUVASTATIN KALSIUM
Rosuvastatin Calcium



Kalsium bis [(3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-(1-metiletil)-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-3,5-dihidroksihept-6-enoat] [147098-20-2]
$(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$ BM 1001,14

Rosuvastatin kalsium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air, dan metanol, sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Rosuvastatin Kalsium BPFI;* higroskopik, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Rosuvastatin Kalsium BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Kalsium* cara *D* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,0%; lakukan penetapan menggunakan 0,3 g zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Rosuvastatin Kalsium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku B Pipet 1 mL *Larutan baku A* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efesiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Respons puncak lain selain puncak utama *Larutan uji* tidak lebih besar dari 0,5 kali puncak utama *Larutan baku B* (0,5%), dan total respons puncak selain puncak utama *Larutan uji* tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (2,0%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran larutan *asam asetat 0,2%-asetonitril P-metanol P* (50:25:25). Saring dan awaudarakan. Jika perlu Lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Rosuvastatin Kalsium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Pipet 5 mL ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Pipet 5 mL ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 248 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase rosuvastatin kalsium, $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Rosuvastatin Kalsium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar rosuvastatin kalsium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan kelembapan.

TABLET ROSUVASTATIN
Rosuvastatin Tablets

Tablet Rosuvastatin mengandung rosuvastatin, $C_{22}H_{28}FN_3O_6S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Rosuvastatin Kalsium BPFI:* higroskopik, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *dapar fosfat pH 6,8*.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah rosuvastatin, $C_{22}H_{28}FN_3O_6S$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Gunakan alikot dan saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Rosuvastatin Kalsium BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai kadar mendekati *Larutan uji*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam

kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase rosuvastatin, $C_{22}H_{28}FN_3O_6S$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{22}H_{28}FN_3O_6S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan (Untuk tablet 10 mg atau kurang) Memenuhi syarat.

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Tablet*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan sejumlah tablet, timbang serbuk tablet setara dengan 25 mg rosuvastatin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Rosuvastatin Kalsium BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku B Pipet 1 mL *Larutan baku A* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak: respons puncak lain selain puncak utama *Larutan uji* tidak lebih dari 1,5 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (1,5%); total respons puncak lain selain puncak utama *Larutan uji* tidak lebih dari 3,0 kali respons puncak utama *Larutan baku B* (3,0%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama 1,54 g *amonium asetat P*, masukkan ke dalam labu yang sesuai, larutkan dalam 900 mL air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Campuran *Dapar-asetonitril P-tetrahidrofuran P* (585:360:50). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg rosuvastatin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Rosuvastatin Kalsium BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 248 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase rosuvastatin, $C_{22}H_{28}FN_3O_6S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

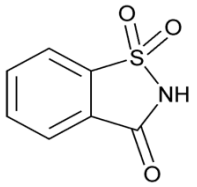
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1001{,}14}{481{,}54}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Rosuvastatin Kalsium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar rosuvastatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *1001,14* dan *481,54* berturut-turut adalah bobot molekul rosuvastatin kalsium dan rosuvastatin.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah terlindung dari cahaya dan kelembapan.

Penandaan Cantumkan jumlah rosuvastatin kalsium setara dengan rosuvastatin.

SAKARIN
Saccharin



1,2 –Benzisotiazolin-3-on-1,1-dioksida [81-07-2]
$C_7H_5NO_3S$ BM 183,18

Sakarin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_7H_5NO_3S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk atau hablur putih, tidak berbau atau berbau aromatik lemah. Larutan encer sangat manis. Larutan bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol; agak sukar larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter; larut dalam air mendidih; mudah larut dalam larutan ammonia encer, dalam larutan alkali hidroksida dan dalam alkali karbonat dengan pembentukan karbon dioksida.

Baku pembanding *o-Toluensulfonamid BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, *p-Toluensulfonamid BPFI,* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 100 mg dalam 5 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 20), uapkan larutan hingga kering dan lelehkan hati-hati diatas nyala api kecil hingga tidak berbau amonia. Biarkan sisa hingga dingin, larutkan dalam 20 mL air, netralkan larutan ini dengan asam hidroklorida 3 N dan saring, tambahkan setetes *besi(III) klorida LP* ke dalam filtrat: terjadi warna ungu.

B. Campur 20 mg dengan 40 mg *resorsinol P*, tambahkan 10 tetes *asam sulfat P*, dan panaskan campuran dalam tangas cair yang sesuai pada suhu 200º selama 10 menit. Diamkan, hingga dingin tambahkan 10 mL air dan *natrium hidroksida 1 M* berlebih: cairan berfluoresensi hijau.

Jarak lebur <1021> Antara 226º dan 230º .

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Toluensulfonamid Tidak lebih dari 0,0025%.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 10 mg *n-trikosan P*, masukkan dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *n-heptan P* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama masing-masing lebih kurang 20 mg *o-Toluensulfonamid BPFI* dan *p-Toluensulfonamid BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metilen klorida P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet berturut-turut 100 µL, 150 µL, 200 µL, 250 µL *Larutan baku persediaan* masing-masing ke dalam labu tentukur 10-mL. Tambahkan masing-masing 250 µL *Larutan baku internal* yang diukur saksama, encerkan dengan *metilen klorida P* sampai tanda. Tiap mL masing-masing larutan ini mengandung 25 µg *n-trikosan P* dan 20 µg, 30 µg, 40 µg dan 50 µg isomer toluen-sulfonamida.

Larutan uji Lakukan *Kromatografi kolom partisi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>, menggunakan tabung kromatografi yang dilengkapi dengan cakram kaca berpori pada bagian dasar, kran plastik pada ujung kolom, dan penampung pada bagian atas. Tambahkan campuran 12 g *Penyangga padat* dan larutan 2,0 g sakarin, yang ditimbang saksama, dalam 12 mL larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 11) yang telah disaring. Tambahkan lebih kurang 200 mg natrium bikarbonat untuk mempermudah kelarutan sakarin. Mampatkan isi tabung dengan mengetukkan kolom pada permukaan yang empuk, dan kemudian dipadatkan dari atas. Masukkan 100 mL *metilen klorida P* dalam penampung dan atur katup pengaliran sehingga diperoleh 50 mL eluat dalam waktu 20 menit sampai 30 menit. Tambahkan 25 µL *Larutan baku internal* pada eluat, campur, dan pekatkan eluat dengan alat yang sesuai hingga volume 1,0 mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 3,2 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 10% fase cair G3 pada penyangga *S1AB* yang berukuran 100-120 mesh, menggunakan sistem penyuntikan contoh ke dalam tabung kaca atau penyuntikan langsung dalam kolom. Pertahankan suhu injektor, kolom dan detektor berturut-turut pada lebih kurang 225º, 210º dan 250º . Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 30 mL per menit.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 2,5 µl) *Larutan baku*, ke dalam kromatograf gas dan rekam masing-masing kromatogram hingga diperoleh komatogram tidak kurang dari 50% dari respons maksimum rekorder. Ukur luas puncak utama (o-toluensulfonamid), kedua (p-toluensulfonamid), dan ketiga (n-trikosan), dan untuk tiap kromatogram rekam harga tersebut sebagai A_O, A_P dan A_N. Hitung perbandingan R_O dan R_P dengan rumus:

$$R_O = \left(\frac{A_O}{A_N}\right) \text{ dan } R_P = \left(\frac{A_P}{A_N}\right)$$

Buat kurva baku antara kadar *o-Toluensulfonamid BPFI* dan *p-Toluensulfonamid BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* terhadap R_o dan R_p *[Catatan Waktu retensi relatif lebih kurang 0,39 untuk o-Toluensulfonamida, 0,46 untuk p-Toluensulfonamida dan 1,0 untuk n-trikosan]*. Dengan cara yang sama suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 2,5 µL) *Larutan uji* dan rekam kromatogram. Ukur luas puncak yang pertama (o-toluensulfonamid), kedua (p-toluensulfonamid), ketiga (n-trikosan) sebagai a_O, a_P dan a_N. Hitung perbandingan r_O dan r_P dengan rumus:

$$r_O = \left(\frac{a_O}{a_N}\right) \text{ dan } r_P = \left(\frac{a_P}{a_N}\right)$$

dan dari kurva baku tetapkan kadar masing-masing isomer toluensulfonamid dalam *Larutan uji* dalam µg per mL. Jumlah toluensulfonamid dalam contoh yang diuji tidak lebih dari 0,0025%.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat uji yang dicampur dengan 100 mg megnesium oksida.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 200 mg dalam 5 mL *asam sulfat LP* dan pertahankan pada suhu 45º sampai 50º selama 10 menit. Larutan tidak lebih berwarna dari *Larutan padanan A.*

Asam benzoat dan salisilat Ke dalam 10 mL larutan jenuh panas tambahkan tetes demi tetes larutan *besi (III) klorida LP*: tidak terbentuk endapan atau warna ungu.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

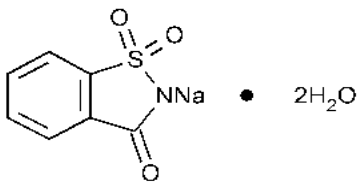
Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 40 mL *etanol P*, tambahkan 40 mL air, campur. Tambahkan *fenolftalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Lakukan titrasi blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 18,32 mg $C_7H_5NO_3S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SAKARIN NATRIUM
Saccharin Sodium



Natrium 1,2-benzisotiazolin-3-on 1,1-dioksida dihidrat [6155-57-3]
$C_7H_4NNaO_3S.2H_2O$ BM 241,19
Anhidrat [128-44-9] BM 205,16

Sakarin Natrium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% mg $C_7H_4NNaO_3S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih, tidak berbau atau agak aromatik; rasa sangat manis walau dalam larutan encer. Larutan encernya lebih kurang 300 kali semanis sukrosa. Bentuk serbuk biasanya mengandung sepertiga jumlah teoritis air hidrat akibat perekahan.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *o-Toluensulfonamid BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, *p-Toluensulfonamid BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A**.** Lakukan pemijaran: sisa menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Pada 10 mL larutan (1 dalam 10) tambahkan 1 mL *asam hidroklorida P:* terbentuk endapan hablur dari sakarin. Cuci endapan dengan air dingin hingga air bilasan bebas klorida, keringkan pada suhu 105º selama 2 jam. Suhu lebur antara 226º dan 230º , lakukan penetapan menggunakan prosedur *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Jarak lebur* atau *Suhu lebur* <1021>.

C. Larutkan lebih kurang 100 mg dalam 5 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) uapkan hingga kering, lebur residu hati-hati di atas api lemah sampai tidak lagi membebaskan amoniak. Biarkan residu dingin, larutkan dalam 20 mL air, netralkan dengan *asam hidroklorida 3 N*, saring. Tambahkan pada filtrat satu tetes *besi(III) klorida LP*: terjadi warna violet.

D. Campur 20 mg dengan 40 mg *resorsinol P*, tambahkan 10 tetes *asam sulfat P*, panaskan campuran dalam tangas cair yang sesuai pada suhu 200º selama 3 menit. Biarkan dingin, tambahkan 10 mL air dan *natrium hidroksida 1 M* berlebih: terjadi cairan dengan fluoresensi hijau.

Kebasaan Larutan (1 dalam 10) bereaksi netral atau alkali terhadap *lakmus P*, tetapi dengan *fenolftalein LP* tidak terjadi warna merah.

Toluensulfonamid Tidak lebih dari 0,0025%.

Larutan baku internal, Larutan baku persediaan, dan Larutan baku Buat seperti pada unit *Toluensulfonamid* dalam sakarin.

Larutan uji Lakukan *Kromatografi kolom partisi* seperti tertera *pada Kromatografi* <931>, menggunakan tabung kromatografi yang dilengkapi cakram kaca berpori pada bagian dasar, kran plastik pada ujung kolom dan pencadang pada bagian atas. Tambahkan campuran 10 g *Penyangga padat* dan larutan 2,0 g sakarin natrium, yang ditimbang saksama, dalam 8,0 mL larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 20). Lanjutkan seperti tertera pada *Larutan uji* pada uji *Toluensulfonamid* dalam *Sakarin* mulai dengan "Mampatkan isi tabung".

Sistem kromatografi dan Prosedur Lakukan seperti pada uji *Toluensulfonamid* dalam *Sakarin.*

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj; buat larutan uji sebagai berikut: Larutkan 4 g dalam 46 mL air dan 4 *asam hidroklorida 1 N* campur, gosok dinding dalam wadah dengan pengaduk kaca sampai terjadi penghabluran. Biarkan larutan selama 1 jam, saring melalui penyaring kering, buang 10 mL filtrat pertama, gunakan 25 mL filtrat berikutnya sebagai *Larutan uji.*

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj.

Zat mudah terarangkan <411> Larutkan 200 mg dalam 5 mL *asam sulfat LP*, pertahankan suhu pada 48° sampai 50° selama 10 menit: larutan tidak lebih berwarna dari *Larutan padanan A.*

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 15,0%.

Benzoat dan salisilat Pada 10 mL larutan (1 dalam 20), asamkan dengan 5 tetes *asam asetat 6 N*, tambahkan 3 tetes *besi (III) klorida LP*; tidak terjadi endapan atau warna ungu.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, pindahkan saksama ke dalam corong pisah dengan bantuan 10 mL air. Tambahkan 2 mL *asam hidroklorida 3 N*, ekstraksi endapan sakarin, pertama dengan 30 mL kemudian 5 kali, tiap kali dengan 20 mL campuran pelarut *kloroform P-etanol P* (9:1). Uapkan kumpulan ekstrak di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara hingga kering. Larutkan residu dengan 40 mL *etanol P*, tambahkan 40 mL air, campur, tambahkan *fenolftalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko menggunakan campuran 40 mL *etanol P* dan 40 mL air.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 20,52 mg $C_7H_4NNaO_3S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SAKAROSA
Saccharose

Sukrosa [57-50-1]
$C_{12}H_{22}O_{11}$ BM 342,30

Sakarosa adalah gula yang diperoleh dari *Saccharum officinarum* Linne (Familia *Gramineae*), *Beta vulgaris* Linne (Familia *Chenopodiaceae*) dan sumber-sumber lain. Tidak mengandung bahan tambahan.

Pemerian Hablur putih atau tidak berwarna; massa hablur atau berbentuk kubus, atau serbuk hablur putih; tidak berbau; rasa manis, stabil di udara. Larutannya netral terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; lebih mudah larut dalam air mendidih; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Rotasi jenis <1081> Tidak kurang dari +65,9°; lakukan penetapan menggunakan larutan 2,6 g dalam 10 mL, zat sebelumnya dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan menggunakan 5,0 g.

Klorida <361> Tidak lebih dari 35 bpj; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g dan tidak lebih keruh dari 0,10 mL *asam hidroklorida 0,020 N* yang diperlakukan sama.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 60 bpj; lakukan penetapan menggunakan 5,0 g dan tidak lebih keruh dari 0,30 mL *asam sulfat 0,020 N* yang diperlakukan sama

Kalsium Pada 10 mL larutan (1 dalam 10) tambahkan 1 mL *amonium oksalat LP*: larutan tetap jernih selama minimum 1 menit.

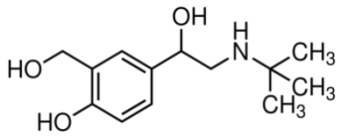
Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 4,0 g dalam 15 mL air, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 0,12 N* dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

Gula invert Lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 20 g zat dalam air hingga 100 mL dan saring

bila perlu. Masukkan 50 mL cairan jernih tersebut ke dalam gelas piala 250 mL, tambahkan 50 mL *tembaga (II) tartrat alkali LP*, tutup gelas piala dengan kaca arloji dan panaskan campuran dengan kecepatan tertentu sehingga mulai mendidih setelah lebih kurang 4 menit dan didihkan tepat selama 2 menit. Tambahkan segera 100 mL air yang baru dididihkan dan didinginkan, dan kumpulkan segera endapan tembaga(I) oksida ke dalam penyaring kaca masir yang sudah ditara dengan ukuran pori sedang atau yang sesuai. Cuci sisa pada penyaring dengan air panas, kemudian dengan 10 mL *etanol P* dan terakhir dengan 10 mL *eter P* dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam; bobot tembaga(I) oksida tidak lebih dari 112 mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapi.

SALBUTAMOL
Albuterol
Salbutamol



α'-[(tert-Butilamino)metil]-4hidroksi-m-xilena-α,α',diol [18559-94-9]
$C_{13}H_{21}NO_3$ BM 239,31

Salbutamol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{13}H_{21}NO_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol; melebur pada suhu lebih kurang 156º .

Baku pembanding *Salbutamol BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Salbutamol BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *asam hidroklorida 0,1 N* (1 dalam 12.500) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti *Salbutamol BPFI.*

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Salbutamol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam metanol P hingga kadar 20 mg per mL.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *metil isobutil keton P-isopropil alkohol P-etil asetat P-air-amonium hidroksida P* (50:45:35:18:3) hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap dan paparkan uap iodum: setiap bercak selain bercak utama *Larutan uji*, ukuran dan intensitasnya tidak lebih besar dari ukuran dan intensitas *Larutan baku* (0,5%) dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* menggunakan indikator 2 tetes *kristal violet LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 23,93 mg $C_{13}H_{21}NO_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SALBUTAMOL SULFAT
Albuterol Sulfat
Salbutamol Sulfate

Garamα'-[(tert-butilamino)metil]-4-hidroksi-m-xilena-α,α'-diol sulfat (2:1)[51022-70-9]
$(C_{13}H_{21}NO_3)_2.H_2SO4$ BM 576,70

Salbutamol Sulfat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $(C_{13}H_{21}NO_3)_2.H_2SO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam eter.

Baku pembanding *Salbutamol Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Salbutamol BPFI* .

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Salbutamol Sulfat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 80 µg per mL dalam *asam hidroklorida 0,1 N*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Salbutamol Sulfat BPFI*.

C. Kocok sejumlah zat setara dengan 4 mg salbutamol dengan 10 mL air dan saring, filtrat menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

D. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5 % dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metil isobutil keton P-isopropil alkohol P-etil asetat P*-air-*amonium hidroksida P* (50:45:35:18:3).

Penampak bercak Uap *Iodum P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Salbutamol Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* tebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah berisi dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering dan paparkan lempeng dalam uap iodum: ukuran dan intensitas bercak selain bercak utama dari *Larutan uji*, tidak lebih besar dan tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonium asetat 0,05 ± 0,01 M Larutkan 3,85 g *amonium asetat P* dalam 1000 mL air, campur.

Fase gerak Buat campuran air-*amonium asetat 0,05 ± 0,01 M-isopropanol P* [(65:30:(5±1)] atur pH hingga 4,5 ± 0,3 dengan penambahan *asam asetat P* tetes demi tetes. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Salbutamol Sulfat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Salbutamol BPFI* larutkan dalam air, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut 0,140 mg per mL dan 0,030 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Salbutamol Sulfat BPFI* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100- mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 276 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara salbutamol dan senyawa sejenis A salbutamol tidak kurang dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg salbutamol sulfat, $(C_{13}H_{21}NO_3)_2.H_2SO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Salbutamol Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

INJEKSI SALBUTAMOL
Salbutamol Injection

Injeksi Salbutamol adalah larutan steril salbutamol sulfat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung salbutamol, $C_{13}H_{21}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Salbutamol Sulfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Senyawa Sejenis B Salbutamol BPFI; Senyawa Sejenis D Salbutamol BPFI; Senyawa Sejenis Salbutamol Keton BPFI.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume injeksi dengan sejumlah *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar setara dengan 0,04 mg per mL salbutamol. Spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 276 nm.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *amonium 13,5 M*-air-*propanol P*-*etil asetat P* (4:16:30:50).

Penampak bercak Gunakan *p-Nitroanilin diazotasi LP*.

Larutan uji Uapkan sejumlah volume injeksi sampai kering menggunakan penguap berputar, bilas residu empat kali, tiap kali dengan 5 mL *etanol mutlak P*, saring, uapkan filtrat sampai kering dan larutkan residu dalam sejumlah air hingga larutan mengandung kadar setara 1 mg per mL salbutamol.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Salbutamol Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan dengan aliran udara, tempatkan pada udara jenuh dengan *dietilamin P* selama beberapa menit dan semprot dengan *Penampak bercak*: harga R_F, warna dan intensitas bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

C. Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan 0,5 mg salbutamol, encerkan dengan 50 mL air, tambahkan 1 mL *amonia 5 M*, 1 mL *4-aminofenazon P* 3%, 10 mL *kalium besi(III) heksasianoferat P* 2% dan 10 mL *kloroform P*, kocok dan diamkan hingga terpisah: terjadi warna merah-jingga pada lapisan kloroform.

D. Sejumlah volume injeksi setara dengan 1 mg salbutamol sulfat menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <281>.

pH <1071> Antara 3,4 dan 5,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Campuran *natrium heptansulfonat P* 0,287% dan *kalium dihidrogen fosfat P* 0,25%, atur pH hingga 3,65 dengan penambahan *asam fosfat 2 M*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-*Larutan A* (22:78), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji persediaan Ukur saksama sejumlah volume injeksi, jika perlu encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar setara dengan lebih kurang 50 µg per mL salbutamol.

Larutan uji 1 Pipet 1 mL *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 100 mL.

Larutan uji 2 Pipet 1 mL *Larutan uji 1*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 10 mL.

Larutan baku Senyawa Sejenis B Salbutamol BPFI dan Salbutamol Sulfat BPFI Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Salbutamol BPFI* dan *Salbutamol Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 4 µg per mL dan 5 µg per mL.

Larutan baku Senyawa Sejenis D Salbutamol BPFI Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis D Salbutamol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7 "end-capped"* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku Senyawa Sejenis B Salbutamol BPFI dan Salbutamol Sulfat BPFI*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak utama tidak kurang dari 3,0. *[Catatan Waktu retensi lebih kurang 2 menit dan waktu retensi relatif senyawa sejenis D salbutomol lebih kurang 2,7.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji persediaan, Larutan uji 1, Larutan baku Senyawa Sejenis B Salbutamol BPFI dan Salbutamol Sulfat BPFI;* dan *Larutan baku Senyawa Sejenis D Salbutamol BPFI* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak: Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Batas
Senyawa sejenis D salbutamol	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku Senyawa Sejenis D Salbutamol BPFI* (1,0%)
Cemaran lain	Tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan uji 1* (0,5%)
Total cemaran	Tidak lebih dari 2,0%

Abaikan respons puncak lebih kecil dari respons puncak utama *Larutan uji 2* (0,1%).

Salbutamol keton Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Campuran *isopropanol P-amonium asetat P* 0,1 M (1,5:98,5), atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *isopropanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran antara *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, jika perlu encerkan dengan air hingga kadar larutan mengandung setara lebih kurang 500 µg per mL salbutamol.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis Salbutamol Keton BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2,5 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7 "end-capped"* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0-5	100	0
5-20	100→86	0→14
20-30	86	14

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama: respons puncak salbutamol keton (senyawa sejenis J salbutamol) pada *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku* (0,5%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *isopropanol P-amonium asetat P* 0,05 M-air (15:300:685), atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P,* saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, jika perlu encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar larutan mengandung setara lebih kurang 25 µg per mL salbutamol.

Larutan baku Salbutamol Sulfat BPFI Timbang saksama sejumlah *Salbutamol Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 30 µg per mL.

Larutan baku Salbutamol Sulfat BPFI dan Senyawa Sejenis B Salbutamol BPFI Timbang saksama sejumlah *Salbutamol Sulfat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Salbutamol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 30 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom berukuran 5 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan Salbutamol Sulfat BPFI dan Senyawa Sejenis B Salbutamol BPFI,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara dua puncak utama tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji, Larutan baku Salbutamol Sulfat BPFI* dan *Larutan baku Salbutamol Sulfat BPFI dan Senyawa Sejenis B Salbutamol BPFI* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase salbutamol, $C_{13}H_{21}NO_3$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{576{,}70}{239{,}32}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Salbutamol Sulfat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar salbutamol dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *576,70* dan *239,32* berturut-turut adalah bobot molekul salbutamol sulfat dan salbutamol.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda sebaiknya dari kaca tipe 1.

Penandaan Cantumkan jumlah salbutamol sulfat setara dengan salbutamol.

LARUTAN ORAL SALBUTAMOL
Salbutamol Oral Solution

Larutan Oral Salbutamol adalah larutan salbutamol sulfat dengan perisa yang sesuai. Mengandung salbutamol, $C_{13}H_{21}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Salbutamol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Salbutamol BPFI.*

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

Senyawa sejenis B salbutamol Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Larutan B*, *Fase gerak* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan oral setara dengan 5 mg salbutamol, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 50 mL, saring melalui penyaring serat kaca dan gunakan filtrat.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Salbutamol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak: respons puncak senyawa sejenis B salbutamol pada *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku* (0,5%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Campuran *isopropanol P-amonium asetat P* 0,1 M (1,5:98,5) atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *isopropanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran antara *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan oral setara dengan lebih kurang 2 mg salbutamol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring serat kaca dan gunakan filtrat.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Salbutamol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7 "end-capped"* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0-5	100	0
5-20	100→86	0→14
20-30	86	14

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase salbutamol, $C_{13}H_{21}NO_3$, dalam larutan oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Salbutamol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar salbutamol dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya.

Penandaan Cantumkan jumlah salbutamol sulfat setara dengan salbutamol.

TABLET SALBUTAMOL
Salbutamol Tablets

Tablet Salbutamol mengandung Salbutamol Sulfat, $(C_{13}H_{21}NO_3)_2.H_2SO_4$, setara dengan Salbutamol, $C_{13}H_{21}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Salbutamol Sulfat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A* yang diperoleh pada penetapan *Cemaran organik*.

B. Kocok sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 4 mg salbutamol dengan 10 mL air dan saring: filtrat menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*
Media disolusi: 500 mL air
Alat tipe 2: 50 rpm
Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{21}NO_3$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 100 µL alikot yang telah disaring melalui penyaring nilon 0,45 µm ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase $C_{13}H_{21}NO_3$, yang terlarut dengan membandingkan respons puncak filtrat alikot dan *Larutan baku*. Jika perlu lakukan pengenceran terhadap *Larutan baku* menggunakan campuran air-*metanol P* (6:4) hingga kadar yang sesuai dengan kadar alikot.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) salbutamol, $C_{13}H_{21}NO_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metilisobutilketon P*-*isopropil alkohol P*-*etil asetat P*-air-*amonium hidroksida P* (50:45:35:18:3).

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 48 mg salbutamol, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 60 mL *etanol encer P* (1 dalam 2) dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Saring campuran, cuci penyaring dengan sedikit *etanol P*, gabungkan etanol pembilas dengan filtrat. Uapkan filtrat hingga kering di bawah tekanan rendah pada suhu di bawah 40°. Larutkan residu sesempurna mungkin dalam 2 mL air.

Larutan baku Buat larutan *Salbutamol Sulfat BPFI* dalam air dengan kadar lebih kurang 0,580 mg per mL (*Larutan baku 1*); 0,218 mg per mL (*Larutan baku 2*) dan 0,073 mg per mL (*Larutan baku 3*) setara dengan berturut-turut lebih kurang 0,483 mg; 0,183 mg dan 0,061 mg salbutamol.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji, Larutan baku 1, 2* dan *3* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang 17 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan di udara. Semprot dengan *3-metil-2-benzotiazolinon hidrazon hidroklorida LP*, kemudian semprot dengan *amonium kalium besi(III) sianida LP* dan terakhir disemprot kembali dengan *3-metil-2-benzotiazolinon hidrazon hidroklorida LP*. Amati adanya bercak sekunder pada garis rambat *Larutan uji*, bandingkan dengan bercak pada *Larutan baku 1, 2* dan *3*. Bercak sekunder *Larutan uji* yang paling besar tidak lebih intensif dan lebih besar daripada bercak utama *Larutan baku 1* (2,0%). Bercak sekunder lain *Larutan uji* tidak lebih intensif dan lebih besar dari bercak utama *Larutan baku 2* (0,75%). Tidak lebih dari dua bercak sekunder dari *Larutan uji* yang sama ukuran atau intensitasnya dengan bercak utama *Larutan baku 3* (0,25%). Jumlah intensitas dari semua bercak sekunder *Larutan uji* tidak lebih dari 3,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam asetat 1% Encerkan 20 mL *asam asetat glasial P* dengan air hingga 2000 mL.

Fase gerak Larutkan 1,13 g *natrium 1-heksanasulfonat P* dalam 1200 mL air, tambahkan 12 mL *asam asetat glasial P* dan campur. Buat campuran larutan ini dengan *metanol P* (6:4), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Salbutamol Sulfat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 60 mL *Asam asetat 1%*, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 25 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan campuran air-*metanol P* (6:4) sampai tanda.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara lebih kurang 50 mg salbutamol ke dalam labu tentukur 2000-mL. Tambahkan 1200 mL *Asam asetat 1%*, kocok secara mekanik selama 45 menit, sonikasi selama 10 menit, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus. Larutan ini mengandung salbutamol lebih kurang 0,03 mg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase salbutamol, $C_{13}H_{21}NO_3$, dalam sejumlah tablet yang digunakan dengan rumus:

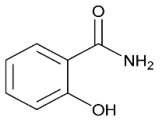
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{239{,}31}{576{,}70}\right)100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Salbutamol Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar salbutamol dalam mg per mL *Larutan uji*

berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 239,31* dan *576,70* berturut-turut adalah bobot molekul salbutamol dan salbutamol sulfat;

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam suhu ruang terkendali.

SALISILAMIDA
Salicylamide



2-Hidroksibenzamida [65-45-2]
$C_7H_7NO_2$ BM 137,14

Salisilamida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_7H_7NO_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam kloroform, larut dalam etanol dan dalam propilen glikol; mudah larut dalam eter dan dalam larutan basa.

Baku pembanding *Salisilamida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Salisilamida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 139° dan 142°.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pengencer, *Larutan kesesuaian sistem*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama *Salisilamida BPFI* dan *Asam salisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar masing- masing 0,001 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar 1,0 mg per mL. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,2 µm.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B asam salisilat dan salisilamida tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,8%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam salisilat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam salisilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak salisilamida dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam salisilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B asam salisilat	0,93	-
Salisilamida	1,00	-
Asam salisilat	1,33	0,1
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,1
Total cemaran	-	1

Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *asam formiat P* 0,1% dalam air.

Larutan B Asetonitril P.

Pengencer Campuran *Asetonitril P*-air (50:50)

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Salisilamida BPFI* dan *Senyawa sejenis B asam salisilat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 1,0 mg per mL dan 0,001 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Salisilamida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,2 mg per mL. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,2 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,8 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Laju alir lebih kurang 0,3 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0,0	92	8
6,0	55	45
6,5	5	95
8,0	5	95
8,01	92	8
12,0	92	8

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B asam salisilat dengan puncak salisilamida tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

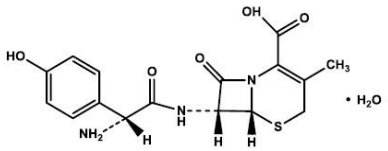
Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase salsilamida, $C_7H_7NO_2$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Salisilamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot zat yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SEFADROKSIL
Cefadroxil



Asam (6R, 7R)-7 [(R)-2-amino-2-(p-hidroksi fenil) asetamido]-3-metil)-8-okso-5-tia-1-azabisiklo [4.2.0]ok-2-en-2-karboksilat mono-hidrat [66592-87-8]

$C_{16}H_{17}N_3O_5S.H_2O$ BM 381,40

Hemihidrat [119922-85-9] BM 372,40

Anhidrat [50370-12-2] BM 363,39

Sefadroksil mempunyai potensi setara tidak kurang dari 950 µg dan tidak lebih dari 1050 µg $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Sefadroksil BPFI*; merupakan bentuk monohidrat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Sefadroksil BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>. Masukkan lempeng kromatografi yang dilapisi dengan 0,25 mm lapisan silika gel bebas pengikat ke dalam bejana kromatografi yang mengandung campuran *n-heksana P-tetradekana P* (95:5) hingga kedalaman lebih kurang 1 cm, biarkan pelarut merambat setinggi lempeng. Angkat lempeng dan biarkan pelarut menguap. Pada lempeng ini totolkan masing-masing 20 µL larutan dalam air yang mengandung (1) zat uji 2 mg per mL dan (2) *Sefadroksil BPFI* 2 mg per mL, biarkan mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi fase gerak campuran asam sitrat 0,1 M–*natrium* fosfat dibasa 0,1 M–*ninhidrin P* dalam *aseton P* 1 dalam 15 (60:40:1,5) dan biarkan merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambatan, dan biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *ninhidrin P* dalam *etanol dehidrat* 1 dalam 500 *[Catatan Hindarkan larutan penampak bercak dari cahaya]*. Keringkan pada suhu 110° selama

10 menit, amati kromatogram; harga *Rf* bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan bercak utama larutan (2).

Rotasi jenis <1081> Antara +165,0° dan +178,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air 10 mg per mL.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan dalam suspensi yang mengandung 50 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,2% dan 6,0%, kecuali pada etiket dinyatakan dalam bentuk hemihidrat antara 2,4% dan 4,5%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Buat campuran *etanol P*-air-asam hidroklorida 2,4 N (75:22:3).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 25 mg per mL.

Larutan baku 1 Encerkan 1,0 mL *Larutan uji* dengan *Pelarut* hingga 100 mL, campur.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah asam 7-amino desasetoksi sefalosporanat dan D-α-4-hidroksifenilglisin, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar masing-masing 0,25 mg per mL.

Larutan baku 3 Timbang saksama D-α-4-hidroksifenilglisin, larutkan dengan *Pelarut* hingga kadar 0,25 mg per mL.

Larutan resolusi Campur 1,0 mL *Larutan uji* dan 1,0 mL *Larutan baku* 2.

Fase gerak Campuran e*til asetat P-etanol P-air-asam format P* (14:5:5:1).

Penampak bercak Buat larutan 3 g *ninhidrin P* dalam 100 mL larutan *natrium metabisulfit 4,55%*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji, Larutan baku 1, Larutan baku 2, Larutan baku 3* dan *4* µL *Larutan resolusi* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan lempeng kering. Semprot lempeng dengan larutan *Penampak bercak.* Biarkan lempeng kering dan amati kromatogram di bawah lampu UV gelombang pendek: adanya bercak sekunder yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* asam 7-amino desasetoksisefalosporanat atau D-α-4-hidroksifenil glisin, intensitasnya tidak lebih dari bercak yang diperoleh dari *Larutan baku 2* (1,0%); adanya bercak lain selain dari bercak utama dan adanya bercak menunjukkan asam 7-amino desasetoksi sefalosporanat atau D-α-4-hidroksifenilglisin, intensitasnya tidak lebih dari pada bercak utama dari kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku 1* (1,0%). Dalam uji valid kromatogram yang diperoleh dari *Larutan Resolusi* menunjukkan tiga bercak yang terpisah jelas.

Dimetilanilin <362> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 5,0. Larutkan 13,6 g kalium fosfat monobasa dalam air hingga 2000 mL. Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan kalium hidroksida 10 N dan campur.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 5,0–asetonitril P* (960:40) dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Penambahan kadar asetonitril P pada Fase gerak menurunkan waktu retensi sefadroksil dan pengurangan kadar asetonitril P pada Fase gerak meningkatkan waktu retensi sefadroksil]*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefadroksil BPFI*, larutkan dalam *Dapar pH 5,0* hingga kadar lebih kurang 1,06 mg per mL. Larutan ini mengandung setara dengan sefadroksil lebih kurang 1000 µg per mL. Gunakan larutan ini pada hari pembuatan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 212 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 200- mL, encerkan dengan *Dapar pH 5,0* sampai tanda, kocok secara mekanik selama 5 menit hingga larut. Gunakan larutan ini pada hari pembuatan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4-mm x 25-cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'* antara 2,0 dan 3,5; efisiensi kolom ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, dalam tiap mg, zat yang digunakan, dengan rumus:

$$200\left(\frac{CE}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefadroksil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan sefadroksil dalam µg per mg *Sefadroksil BPFI*; *W* adalah bobot sefadroksil yang digunakan dalam mg; r_U dan r_S

berturut-turut adalah respons puncak sefadroksil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL SEFADROKSIL
Cefadroxil Capsules

Kapsul Sefadroksil mengandung sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefadroksil BPFI*; merupakan bentuk monohidrat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi Campur isi dari satu kapsul dengan air hingga kadar sefadroksil lebih kurang 2 mg per mL dan saring; filtrat menunjukkan reaksi *Identifikasi cara B* seperti tertera pada *Sefadroksil.*

Disolusi <1231>
Media disolusi : 900 mL air.
Alat tipe 1: 100 rpm.
Waktu : 30 menit.
Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan air, dan serapan larutan baku *Sefadroksil BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm.
Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 7,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.
Dapar pH 5,0, *Fase gerak, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefadroksil.*
Larutan uji Timbang saksama isi tidak kurang dari 10 kapsul dan campur. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 200 mg sefadroksil, masukkan ke dalam labu tentukur 200- mL, larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 5,0* sampai tanda dan kocok secara mekanik selama 5 menit. Gunakan larutan pada hari pembuatan.
Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefadroksil.* Hitung jumlah dalam mg sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, dalam serbuk kapsul yang digunakan, dengan rumus:

$$0{,}2CE\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefadroksil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan sefadroksil dalam µg per mg *Sefadroksil BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefadroksil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Bila kapsul menggunakan bentuk hemihidrat, harus dicantumkan pada etiket.

TABLET SEFADROKSIL
Cefadroxil Tablets

Tablet Sefadroksil mengandung sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_30_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefadroksil BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi Larutkan sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 250 mg sefadroksil, dengan air hingga kadar sefadroksil lebih kurang 2 mg per mL, saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Identifikasi* cara *B* dalam *Sefadroksil.*

Disolusi <1231>
Media disolusi : 900 mL air.
Alat tipe 2 : 50 rpm.
Waktu : 30 menit.
Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{17}N_30_5S$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi,* dan serapan larutan baku *Sefadroksil BPFI* pada media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm.
Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_30_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 8,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.
Dapar pH 5,0, Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefadroksil.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg sefadroksil, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan dapar pH 5,0* sampai tanda dan aduk secara mekanik selama 5 menit. Gunakan larutan ini pada hari pembuatannya.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefadroksil*. Hitung jumlah dalam mg, $C_{16}H_{17}N_30_5S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus :

$$0{,}2CE\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefadroksil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan sefadroksil dalam µg per mg *Sefadroksil BPFI*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefadroksil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFADROKSIL UNTUK SUSPENSI ORAL
Cefadroxil Capsule for Suspension Oral

Sefadroksil untuk Suspensi Oral adalah campuran kering sefadroksil dengan satu atau lebih dapar, pewarna, pengencer dan perisa yang sesuai. Mengandung sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefadroksil BPFI*; merupakan bentuk monohidrat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di tempat dingin.

Identifikasi Konstitusikan satu wadah *Sefadroksil untuk Suspensi Oral* seperti tertera pada etiket. Campur sejumlah suspensi dengan air hingga kadar sefadroksil lebih kurang 2 mg per mL dan saring; filtrat menunjukkan reaksi *Identifikasi* cara *B* seperti tertera pada *Sefadroksil*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.
Untuk kemasan padat dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,0 dalam suspensi yang dikonstitusikan sesuai etiket.

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 2,0%, kecuali etiket menyatakan mengandung sefadroksil 100 mg per mL setelah konstitusi, batas tidak lebih dari 3,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 5,0, *Fase gerak, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefadroksil.*

Larutan uji Konstitusikan isi wadah *Sefadroksil untuk Suspensi Oral* seperti tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 250 mg sefadroksil, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan *Dapar pH 5,0* sampai tanda dan kocok secara mekanik selama 5 menit. Saring lebih kurang 25 mL larutan ini melalui penyaring dengan porositas 0,8 µm atau lebih halus, dan gunakan filtrat jernih sebagai *Larutan uji.* Gunakan larutan pada hari pembuatan.

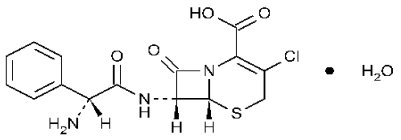
Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefadroksil*. Hitung jumlah dalam mg sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, per mL suspensi oral yang digunakan dengan rumus :

$$0{,}25\left(\frac{CE}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefadroksil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan sefadroksil dalam µg per mg *Sefadroksil BPFI*; *V* adalah volume Sefadroksil untuk Suspensi Oral yang digunakan dalam mL;r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefadroksil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup.

SEFAKLOR
Cefaclor



Asam 3-kloro-7D-(2-fenilglisinamido)-3-sefem-4 asam karbosilat monohidrat.[70356-03-5]

$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S.H_2O$	BM 385,82
Anhidrat [53994-73-3]	BM 367,81

Sefaklor mempunyai potensi tidak kurang dari 950 µg dan tidak lebih dari 1020 µg $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ per mg, dihitung sebagai zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam metanol, dalam kloroform dan dalam benzen.

Baku pembanding *Sefaklor BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. *Isomer 3-Delta Sefaklor BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sefaklor BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air dengan kadar 25 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,5%.

Cemaran organk Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Larutkan 2.4 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan blangko Gunakan pelarut.

Larutan A Larutkan 6,9 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan B Siapkan campuran *Larutan A* dan *asetonitril P* (550:450), awaudarakan tidak lebih dari 2 menit.

Fase gerak Gunakan campuran *Larutan A* dan *B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*. *[Catatan Kurangi jumlah asetonitril untuk meningkatkan waktu retensi sefaklor dan meningkatkan resolusi antara isomer 3-delta dan sefaklor].*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefaklor BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,05 mg per mL. Jika perlu sonikasi untuk melarutkan dan hindari pemanasan. *[Catatan Gunakan larutan pada hari pembuatan].*

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Sefaklor BPFI*, *Isomer Delta-3 Sefaklor BPFI* dalam *Larutan baku* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat (dua kali), masukkan masing-masing ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan pelarut sampai tanda. Jika perlu sonikasi untuk melarutkan dan hindari pemanasan. *[Catatan Gunakan Larutan uji dalam waktu 2 jam jika disimpan pada suhu ruang atau 20 jam jika disimpan dalam lemari pendingin]*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatografi diatur sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	95	5	kesetimbangan
0-30	95→75	5→25	gradien linier
30-45	75→0	25→100	gradien linier
45-55	0	100	isokratik
55-60	0→95	100→5	komposisi semula
60-70	95	5	kesetimbangan ulang

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem***,** rekam kromagram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak sefaklor antara 23 dan 29 menit; resolusi, *R,* antara sefaklor, dan isomer 3-delta sefaklor tidak kurang dari 2,0; dan faktor ikutan dari puncak sefaklor tidak lebih dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan blangko* seperti tertera pada *Prosedur* Tetapkan puncak lain selain puncak utama dalam kromatogram *Larutan baku* dan abaikan semua puncak yang sesuai pada kromatogram *Larutan uji*. *[Catatan Pastikan tiap puncak lain selain puncak utama yang diamati bukan merupakan bawaan dari penyuntikan sebelumnya]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* kedalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis sefaklor dengan rumus:

$$\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefaklor BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Sefaklor BPFI* dalam µg per mg; *W* adalah berat sefaklor, dalam mg, yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak Sefaklor dalam *Larutan baku.* Tetapkan nilai rata-rata dari masing-masing senyawa sejenis sefaklor. Masing-masing senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 0,5% dan total senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 2,0%. Penetapan dapat diterima jika perbedaan absolut antara 2 penetapan ulang total senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 0,2%, atau perbedaan rata-rata kedua hasil penetapan tidak lebih dari 10%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 1 g *Natrium 1-pentanasulfonat P* dalam campuran 780 mL air dan 10 mL *trietilamina P*. Atur pH hingga 2,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P,* tambahkan 220 mL *metanol P*, campur. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian

menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg *Sefaklor BPFI* masukkan kedalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu lakukan sonikasi untuk mendapatkan larutan yang sempurna, hindari pemanasan. *[Catatan Gunakan larutan baku ini dalam waktu 8 jam jika disimpan pada suhu ruang, atau 20 jam jika disimpan dalam lemari pendingin]*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, masukkan kedalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan fase gerak sampai tanda. Jika perlu sonikasi hingga larut sempurna, hindari pemanasan. *[Catatan Gunakan larutan uji ini dalam waktu 8 jam jika disimpan pada suhu ruang, atau 20 jam jika disimpan dalam lemari pendingin]*.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Fase gerak* yang mengandung lebih kurang 0,3 mg sefaklor dan 0,3 mg *Isomer 3-Delta Sefaklor BPFI* per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm. Berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif sefaklor dan 3-delta sefaklor isomer 0,8 dan 1,0; resolusi, *R,* antara puncak sefaklor dan isomer 3-delta tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif penyuntikan berulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* kedalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung potensi, dalam µg per mg, sefaklor, ($C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$) tiap mg zat dengan rumus :

$$\left(\frac{W_s}{W_u}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)P$$

Ws dan *Wu* adalah bobot dalam mg, *Sefaklor BPFI* dan sefaklor yang digunakan untuk pembuatan *Larutan baku* dan *Larutan uji; P* adalah potensi *Sefaklor BPFI* dalam µg per mg dan ; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL SEFAKLOR
Cefaclor Capsules

Kapsul Sefaklor mengandung setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ seperti tertera pada etiket.

Baku Pembanding *Sefaklor BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. *Isomer 3-Delta Sefaklor BPFI*.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu diencerkan dengan air, dan serapan larutan baku *Sefaklor BPFI* dalam medium yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) sefaklor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* tidak lebih dari 8,0%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut, *Larutan blangko, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dalam *Sefaklor*.

Larutan uji Timbang saksama isi tidak kurang dari 20 kapsul dan campur. Timbang saksama sejumlah serbuk kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg sefaklor, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Larutkan dalam *Pelarut* hingga larut sempurna jika perlu sonikasi. Hindari pemanasan. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda dan saring. Larutan ini mengandung sefaklor lebih kurang 5 mg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket *[Catatan Gunakan Larutan uji dalam waktu 3 jam jika disimpan dalam suhu ruang dan 20 jam jika disimpan dalam lemari pendingin]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* kedalam kromatograf, ukur respons semua puncak. Hitung dalam mg masing-masing senyawa sejenis dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100P$$

r_i adalah respons puncak suatu masing-masing senyawa sejenis dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan baku*; C_s

adalah kadar *Sefaklor BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sefaklor dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi *Sefaklor BPFI* dalam mg per mg. Masing-masing senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 0,5%, dan total senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 2,0% tidak termasuk puncak tambahan yang memberikan hasil kurang dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaklor*.

Larutan uji Timbang saksama isi tidak kurang dari 20 kapsul, dan timbang seksama. serbuk kapsul setara dengan lebih kurang 75 mg sefaklor masukkan kedalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu lakukan sonikasi untuk melarutkan. Saring untuk mendapatkan *Larutan uji* yang jernih. Larutan ini mengandung sefaklor lebih kurang 0,3 mg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Sefaklor*. Hitung jumlah dalam mg sefaklor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, dalam serbuk kapsul yang di gunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)100P$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Sefaklor BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sefaklor dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi *Sefaklor BPFI* dalam mg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFAKLOR UNTUK SUSPENSI ORAL
Cefaclor for Oral Suspension

Sefaklor untuk suspensi oral merupakan campuran kering dari Sefaklor dengan satu atau lebih dapar yang sesuai, pewarna, bahan tambahan, larutan pengencer dan perisa. Mengandung Sefaklor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefaklor BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. *Isomer 3-Delta Sefaklor BPFI*.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk kemasan padat dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 5,0; menggunakan suspensi yang dikonstitusi seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Cemaran organik Masing-masing senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut, Larutan blangko, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dalam *Sefaklor*.

Larutan uji Konstitusikan sefaklor untuk suspensi oral seperti tertera pada etiket. Pindahkan dengan saksama sejumlah suspensi oral yang sudah dikocok dan bebas dari gelembung udara yang setara dengan 50 mg sefaklor ke dalam labu tentukur 10-mL. Larutkan dalam *Pelarut*, jika perlu lakukan sonikasi sampai larut. Hindari pemanasan. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, dan saring. Gunakan *Larutan uji* dalam waktu 3 jam bila disimpan pada suhu ruang, atau dalam waktu 20 jam bila disimpan pada lemari pendingin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg masing-masing senyawa sejenis dalam sefaklor, untuk suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)0{,}01CP$$

r_i adalah respons puncak senyawa sejenis yang ditentukan dalam *Larutan uji*; dan r_S adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Sefaklor BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi dalam µg per mg *Sefaklor BPFI*. Abaikan puncak yang kurang dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaklor*.

Larutan uji Konstitusikan sefaklor untuk suspensi oral seperti tertera pada etiket. Pipet sejumlah suspensi yang baru dikonstitusikan segar dan bebas dari gelembung udara, encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL. Jika perlu sonikasi agar sefaklor larut dan saring.

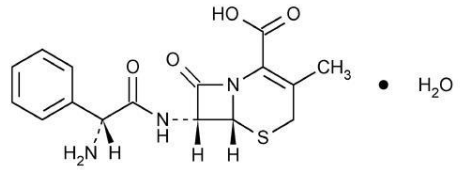
Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Sefaklor*. Hitung jumlah dalam mg sefaklor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, dalam sefaklor untuk suspensi oral yang digunakandengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{W_S}{50}\right)\left(\frac{P}{1000}\right)V_U$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; V_U adalah volume akhir dalam mL *Larutan uji*, dan ketentuan lain seperti tertera pada *Sefaklor*; W_S adalah bobot dalam mg sefaklor yang digunakan dalam *Larutan uji; P* adalah potensi *Sefaklor BPFI* dalam µg per mg*;*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFALEKSIN
Cephalexin



Asam (6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-fenilasetamido]-3-metil-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4,2,0]okt-2-ena-2-karboksilat monohidrat [23325-78-2]
$C_{16}H_{17}N_3O_4S.H_2O$ BM 365,40
Anhidrat [15686-71-2] BM 347,40

Sefaleksin mempunyai potensi tidak kurang dari 950 µg per mg dan tidak lebih dari 1030 µg per mg, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam eter.

Baku pembanding *Sefaleksin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Pada saat akan digunakan tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sefaleksin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air yang mengandung 50 mg per mL.

Rotasi jenis <1081> Antara +149° dan +158°, lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per mL dalam *dapar ftalat netral pH 4,4.*

Air <1031> *Metode I* Antara 4,0% dan 8,0%.

Cemaran organik Masing-masing senyawa sejenis sefaleksin tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 5,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang sejumlah 1 g *natrium 1-pentanasulfonat P*, larutkan dalam campuran 1000 mL air dan 15 mL *trietilamina P*, atur pH hingga 2,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan B Timbang sejumlah 1 g *natrium 1-pentanasulfonat P*, larutkan dalam campuran 300 mL air dan 15 mL *trietilamina P*, atur pH hingga 2,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Tambahkan 350 mL *asetonitril P* dan 350 mL *metanol P*.

Pelarut Timbang sejumlah *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam air hingga kadar 18 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefaleksin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per mL dan 0,16 mg per mL dengan memperhitungkan potensi.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar 5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* keasaman rendah. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
1	100	0
33,3	0	100
34,3	0	100

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak.

Gambarkan respons puncak yang menyatakan hubungan antara harga pembacaan masing-masing puncak *Larutan baku* terhadap kadarnya dalam mg per mL yang dihitung terhadap zat anhidrat dan buat garis lurus melalui 2 titik dan titik 0. Dari garis lurus yang didapat dan dari respons puncak *Larutan uji*, diperoleh kadar senyawa sejenis sefaleksin (I) dalam mg per mL yang diperoleh dari tiap puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis sefaleksin dengan rumus:

$$\left(\frac{I}{C}\right) \times 100$$

I adalah kadar masing-masing senyawa sejenis sefaleksin dalam mg per mL *Larutan uji* yang diperoleh dari kurva kalibrasi; *C* adalah kadar sefaleksin dalam mg per mL *Larutan uji*.

Dimetilanilin <362> Memenuhi syarat

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan *natrium 1-pentanasulfonat P* dalam campuran *asetonitril P - metanol P – trietilamina P - air* (20:10:3:170) dengan kadar 0,985 g per L. Atur pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Sefaleksin BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,4 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,4 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* keasaman rendah. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, per mg dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sefaleksin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*;* dan *P* adalah potensi sefaleksin dalam µg per mg *Sefaleksin BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFALEKSIN HIDROKLORIDA
Cephalexin Hydrochloride

Asam 7-(D-2-amino-2-fenilasetamido)-3-metil-3-sefem-4-karboksilat hidroklorida monohidrat [105879-42-3]
$C_{16}H_{17}N_3O_4S$. HCl. H_2O BM 401,87

Sefaleksin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 800 µg per mg dan tidak lebih dari 880 µg per mg sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$.

Pemerian serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan larut dalam air, dalam aseton, dalam asetonitril, dalam etanol, dalam dimetilformamida, dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dalam etilasetat, dan dalam isopropil alkohol.

Baku pembanding *Sefaleksin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Pada saat akan digunakan tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Larutan zat 10 mg per mL menunjukkan reaksi terhadap *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 1,5 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 10 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,5%.

Cemaran Organik Masing-masing senyawa sejenis sefaleksin tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 5,0%.

Larutan A, Larutan B, Pelarut, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dalam *Sefaleksin*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar 6 mg per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur Cemaran organik* dalam *Sefaleksin* Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis sefaleksin dengan rumus:

$$\left(\frac{I}{C}\right) \times 100$$

I adalah kadar masing-masing senyawa sejenis sefaleksin dalam mg per mL *Larutan uji* yang diperoleh dari kurva kalibrasi; *C* adalah kadar sefaleksin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Dimetilanilin <362> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan penetapan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin***.**

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1,15 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,4 mg per mL.

Prosedur Lakukan seperti *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin.* Hitung jumlah dalam µg sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dalam tiap mg sefaleksin hidroklorida dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku persediaan*; C_U adalah kadar sefaleksin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji persediaan* berdasarkan bobot yang ditimbang*;* dan *P* adalah potensi sefaleksin dalam µg per mg *Sefaleksin BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL SEFALEKSIN
Cephalexin Capsules

Kapsul Sefaleksin mengandung Sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefaleksin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Pada saat akan digunakan tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku *Sefaleksin BPFI* dengan kadar lebih kurang 20 µg per mL dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 262 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*.

Larutan uji persediaan Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul, dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 500 mg sefaleksin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, dan tambahkan air sampai tanda. Jika perlu sonikasi hingga larut semua dan saring hingga diperoleh larutan jernih.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,4 mg per mL.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*. Hitung persentase sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sefaleksin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; P* adalah

potensi sefaleksin dalam µg per mg *Sefaleksin BPFI*; *F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET SEFALEKSIN
Cephalexin Tablets

Tablet Sefaleksin mengandung Sefaleksin atau Sefaleksin Hidroklorida, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefaleksin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Pada saat akan digunakan tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>
Untuk Sefaleksin
Media disolusi: 900 mL air.
Alat tipe 1: 100 rpm, gunakan pengayak 40 mesh
Waktu: 30 menit.
Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar 20 µg per mL, dan kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku *Sefaleksin BPFI* dengan kadar lebih kurang sama dan dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 262 nm.
Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk Sefaleksin Hidroklorida
Media disolusi, dan *Prosedur* Lakukan seperti uji disolusi untuk *Sefaleksin*.
Alat tipe 1: 150 rpm, gunakan pengayak 10 mesh
Waktu: 45 menit.
Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.
Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*.
Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 500 mg sefaleksin, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, dan tambahkan air sampai tanda. Jika perlu sonikasi sampai sefaleksin larut semua dan saring hingga diperoleh larutan jernih.
Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,4 mg per mL.
Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*. Hitung persentase sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sefaleksin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; P* adalah potensi sefaleksin dalam µg per mg *Sefaleksin BPFI*; *F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket harus mencantumkan Tablet mengandung sefaleksin atau sefaleksin hidroklorida.

SEFALEKSIN UNTUK SUSPENSI ORAL
Cephalexin for Oral Suspension

Sefaleksin untuk Suspensi Oral adalah campuran kering sefaleksin dan satu atau lebih dapar, zat warna, pengencer dan perisa yang sesuai. Mengandung sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefaleksin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Pada saat akan digunakan tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk padatan yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 6,0; dalam suspensi yang dikonstitusikan seperti tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*.

Larutan uji persediaan Konstitusi sejumlah volume seperti yang tertera pada etiket, dibuat segar dan bebas gelembung udara, dalam *Pengencer* hingga diperoleh kadar 1 mg per mL sefaleksin. Jika perlu sonikasi, untuk memastikan kesempurnaan larutan dan saring untuk memperoleh larutan jernih.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,4 mg per mL.

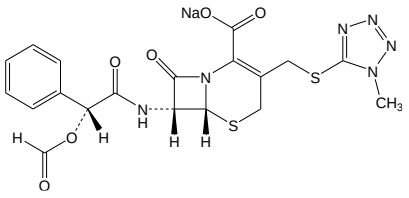
Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin.* Hitung persentase sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dalam tiap mL suspensi terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sefaleksin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; P* adalah potensi sefaleksin dalam µg per mg *Sefaleksin BPFI*; *F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFAMANDOL NAFAT
Cefamandole Nafate



Natrium(6R,7R)-7-(R)-mandelamido-3-[[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metal]-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0] okt-2-ena-2-karboksilat format (ester) [42540-40-9]
$C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$ BM 512,50

Sefamandol Nafat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 810 µg dan tidak lebih dari 1000 µg Sefamandol, $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$ per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Sefamandol Nafat BPFI,* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya, dalam tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak campuran *etil asetat P-aseton P-asam asetat glasial P*-air (5:2:1:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL larutan dalam *Fase gerak* yang mengandung (1) zat uji 10 mg per mL dan (2) *Sefamandol Nafat BPFI* 10 mg per mL pada lempeng kromatografi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* tidak kurang dari 30 menit dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Amati bercak dibawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm, harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Syarat lain Jika pada etiket tertera sefamandol nafat steril,memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Sefamandol Nafat untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera sefamandol nafat harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Sefamandol Nafat Untuk Injeksi*.

Penetapan kadar

Dapar pH 2,3 Larutkan 3,6 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P,* 39,4 g *asam sitrat monohidrat P* dan 70,8 g *kalium klorida P* dalam air hingga 1000 mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Sefamandol Nafat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL yang berisi 4 mL air. Segera sebelum digunakan tambahkan 30,0 mL *Dapar pH 2,3,* encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 12 mg *zat,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL yang berisi 4 mL air. Segera sebelum digunakan tambahkan 30,0 mL *Dapar pH 2,3* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Masukkan sejumlah *Larutan uji* ke dalam sel polarograf. Lakukan deaerasi selama 5 menit dengan mengalirkan gas *nitrogen P* pada larutan, dan alihkan aliran nitrogen ke permukaan luar. Masukkan

elektroda merkuri tetes yang sesuai dengan polarograf seperti tertera pada *Polarografi* <1161> yang dapat mengukur arus listrik sebesar 0,5 mikroamper atau secukupnya untuk mempertahankan pada skala respons, gunakan kapiler ukuran sedang dan kecepatan 1 tetes per detik. Rekam polarogram pada daerah potensial dari -0,3 volt sampai -1,05 volt menggunakan elektroda pembanding kalomel jenuh dan elektroda penghitung kawat platina. Tetapkan puncak tertinggi dalam mikroamper, tinggi puncak merupakan jarak tegak lurus dari ekstrapolasi dasar terhadap titik tertinggi dari puncak yang dibandingkan terhadap rentang arus dengan skala penuh. Dengan cara yang sama tetapkan puncak arus *Larutan baku.* Hitung jumlah dalam μg sefamandol, $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$P\left(\frac{W_S}{W_U}\right)\left(\frac{i_U}{i_S}\right)$$

P adalah potensi dalam μg sefamandol per mg *Sefamandol Nafat BPFI*; W_U dan W_S berturut-turut adalah jumlah sefamandol nafatdalam mg yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; i_U dan i_S berturut-turut adalah arus puncak dalam mikroamper dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Bila akan digunakan untuk sediaan injeksi, pada etiket harus tercantum steril atau harus ditujukan untuk proses selanjutnya selama pembuatan sediaan injeksi.

SEFAMANDOL NAFAT UNTUK INJEKSI
Cefamandole Nafate For Injection

Sefamandol Nafat untuk injeksi adalah campuran steril Sefamandol Nafat dalam satu atau lebih dapar yang sesuai. Mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 810 μg dan tidak lebih dari 1000 μg per mg sefamandol, $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas natrium karbonat. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefamandol Nafat BPFI,* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya, dalam tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Identifikasi Lakukanseperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Sefamandol Nafat.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit Endotoksin FI per mg sefamandol.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas.*

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat; lakukan penetapan pada setiap wadah menggunakan cara *Penetapan kadar 1* atau *Penetapan kadar 2* atau keduanya.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; lakukan penetapan setelah 30 menit pembuatan larutan yang mengandung sefamandol 100 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar

Dapar pH 2,3 dan *Larutan baku* Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Sefamandol Nafat.*

Larutan uji 1 (Jika sediaan dalam wadah dosis tunggal) Konstitusikan sefamandol nafat untuk injeksi dengan sejumlah volume air yang diukur saksama yang sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Keluarkan semua isi wadah menggunakan jarum hipodermik dan siring, encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 30,0 mL *Dapar pH 2,3*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 2 (Jika pada etiket tertera jumlah sefamandol dalam volume larutan yang diberikan). Konstitusikan sefamandol nafat untuk injeksi dengan sejumlah volume air yang diukur saksama yang sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume larutan terkonstitusi, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 30,0 mL *Dapar pH 2,3*; encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 3 Timbang saksama sejumlah sefamandol nafat untuk injeksi, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Sefamandol Nafat*. Tetapkan kandungan natrium karbonat secara terpisah

menggunakan 1 g sefamandol nafat untuk injeksi yang ditimbang saksama, larutkan dalam 100 mL air. Tambahkan *jingga metil LP*, titrasi dengan *asam sulfat 0,2 N LV*.

Tiap mL asam sulfat 0,2 N
setara dengan 10,60 mg Na_2CO_3.

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Sefamandol Nafat*. Hitung jumlah dalam mg sefamandol, $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$, dalam larutan terkonstitusi dengan rumus :

$$(CP)\left(\frac{L}{1000D}\right)\left(\frac{i_U}{i_S}\right)$$

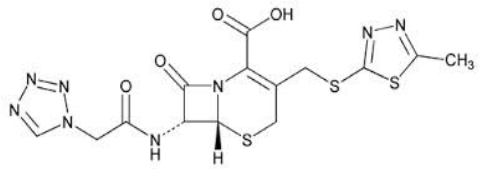
C adalah kadar *Sefamandol Nafat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg bagian larutan terkonstitusi yang tertera pada etiket yang digunakan; *D* adalah kadar sefamandol dalam mg per mL *Larutan uji 1* atau *Larutan uji*. Hitung kadar sefamandol dalam µg per mL dalam sefamandol nafat untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{i_U}{i_S}\right)$$

W adalah jumlah dalam mg sefamandol nafat untuk injeksi yang digunakan dalam tiap mL *Larutan uji 3*, dan ketentuan lain seperti yang ditetapkan di dalamnya. Jika uji *Keseragaman kandungan* <911> yang telah dilakukan menggunakan *Prosedur untuk keseragaman kandungan*, gunakan rata-rata penetapan tersebut sebagai harga *Penetapan kadar*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah padatan steril seperti tertera pada *Injeksi.*

SEFAZOLIN
Cefazolin



Asam(6R,7R)-3-[[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]metil]-8-okso-7-[2-(1H-tetrazol-1-il)asetamido]-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilat [25953-19-9]
$C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$ BM 454,51

Sefazolin mengandung, $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 103,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih, tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 198° sampai 200° disertai peruraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam etanol, dan dalam metanol; larut dalam dimetilformamida, dan dalam piridin; agak sukar larut dalam aseton; sangat sukar larut dalam etil asetat, dalam isopropil alkohol, dan dalam metil isobutil keton; praktis tidak larut dalam benzen, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Sefazolin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Diamkan sampai suhu ruang sebelum dibuka.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sefazolin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi dari cahaya semua larutan yang mengandung sefazolin.]*

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 6,8 mg per mL dalam air .

Larutan B Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 6,8 mg per mL dalam air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *natrium hidroksida* 10% sebelum pengenceran dengan air sampai volume akhir.

Larutan C Campuran *asetonitril P-Larutan A* (1:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan B* dan *Larutan C* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Blangko Gunakan *Larutan B.*

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Sefazolin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,05 N* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. Biarkan pada suhu ruang selama 5 menit. *[Catatan Epimer sefazolin terbentuk ketika sefazolin dicampur dengan natrium hidroksida].*

Larutan kesesuaian sistem Buat campuran *Larutan kesesuaian sistem persediaan-Larutan B* (1:24).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefazolin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL. Gunakan segera.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah mg zat, larutkan, dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL. Gunakan segera.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit, pertahankan suhu kolom pada 30°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	98	2
7	98	2
15	85	15
30	80	20
35	80	20
45	50	50
50	50	50
55	98	2
65	98	2

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi antara puncak sefazolin dan epimer sefazolin tidak kurang dari 8,0 pada 254 nm.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam tetrazolilasetat dan tetrazolilasetamid asetal dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{U(210)}}{r_{S(254)}}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_{U210} adalah respons puncak asam tetrazolilasetat atau tetrazolilasetamid asetal pada panjang gelombang 210 nm dari *Larutan uji*; r_{S254} adalah respons puncak sefazolin pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sefazolin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sefazolin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Hitung persentase masing-masing cemaran selain asam tetrazolilasetat dan tetrazolilasetamid asetal dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{i(254)}}{r_{S(254)}}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_{i254} adalah respons puncak masing-masing cemaran selain asam tetrazolilasetat dan tetrazolilasetamid asetal pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan uji*; r_{S254} adalah respons puncak sefazolin pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sefazolin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sefazolin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	λ (nm)	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Asam tetrazolilasetat	210	0,07	0,40	1,0
Tetrazolilasetamid asetal	210	0,08	0,33	1,0
Sefazolin lakton rantai terbuka atau sefazolin 3-hidroksimetil	254	0,20	1,0	0,5
Metiltiadiazol tiol	254	0,23	0,91	1,0
7-Asam aminosefalosporanik	254	0,42	1,1	1,0
Analog sefazolin 3-metil	254	0,44	0,87	1,0
Sefazolin lakton	254	0,50	0,85	1,0
Analog sefazolin asetoksi	254	0,61	0,68	1,0
Sefazolin terasilasi	254	0,68	1,2	1,0
Isomer asam sefazoloik	254	0,84	1,0	1,0
Sefazolin	254	1,0	-	-
Epimer sefazolin	254	1,2	0,98	1,0
Sefazolin pivaloil	254	1,4	0,92	1,0
Cemaran lain	254	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	-	3,5

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi dari cahaya semua larutan yang mengandung sefazolin.]*

Dapar A Timbang 0,9 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan 1,3 g *asam sitrat monohidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar B Timbang 5,7 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan 3,6 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar A-asetonitril P* (9:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefazolin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Dapar B* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Dapar B* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan*

baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama. Hitung persentase sefazolin, $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefazolin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sefazolin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sefazolin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan *P* adalah potensi sefazolin dalam mg per mg *Sefazolin BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI SEFAZOLIN
Cefazolin Injection

Injeksi Sefazolin adalah larutan steril Sefazolin dan Natrium bikarbonat dalam pelarut yang mengandung satu atau lebih senyawa pengatur tonisitas yang sesuai. Mengandung Sefazolin, $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefazolin BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Diamkan sampai suhu ruang sebelum dibuka. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit *Endotoksin FI* per mg sefazolin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Bahan Partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,6, Dapar pH 7,0, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Sefazolin*.

Larutan uji Biarkan satu wadah injeksi dalam suhu ruang hingga mencair. Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg sefazolin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar Sefazolin*. Hitung jumlah dalam mg sefazolin, $C_{14}H_{14}N_6O_4S_3$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

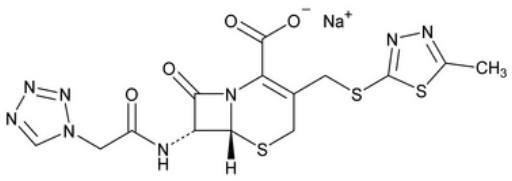
$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)1000$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefazolin terhadap baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Sefazolin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*, *V* adalah volume dalam mL injeksi yang digunakan;.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah untuk injeksi seperti tertera pada *Injeksi*. Simpan dalam keadaan beku.

Penandaan Memenuhi persyaratan untuk penandaan *Injeksi*. Etiket menyatakan bahwa injeksi harus dikeluarkan pada saat akan digunakan. Tuliskan kondisi-kondisi untuk penyimpanan sisa larutan yang sesuai dan petunjuk bahwa larutan sisa tidak boleh dibekukan ulang.

SEFAZOLIN NATRIUM
Cefazolin Sodium



Mono natrium (6R,7R)-3-[[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]metil]-8-okso-7-[2-(1H-tetrazol-1-il)asetamido]-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilat
[27164-46-1]

$C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$ BM 476,49

Sefazolin Natrium mengandung, $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$, tidak kurang dari 89,1% dan tidak lebih dari 110,1%, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur atau padatan; putih sampai hampir putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam *salin LP*, dan dalam larutan dekstrosa; sangat sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform, dan dalam eter.

Baku pembanding *Sefazolin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Diamkan sampai suhu ruang sebelum dibuka; *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Larutkan 150 mg zat dalam 5 mL air, tambahkan 0,5 mL *asam asetat 2N*, goyang, biarkan di atas tangas es selama 10 menit. Saring, bilas endapan dengan 1 - 2 mL air. Larutkan dalam campuran *aseton P* - air (9:1). Uapkan pelarut sampai hampir kering dan keringkan dalam oven pada suhu 60° selama 30 menit. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sefazolin BPFI* yang diperlakukan sama seperti zat uji.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

C. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara -10° dan -24°; Lakukan penetapan menggunakan larutan 55 mg per mL dalam *natrium bikarbonat 0,1 M.*

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 100 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 6,0%.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, jika pada etiket tertera sefazolin natrium steril. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam *Uji Sterilitas Sediaan*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit *Endotoksin FI* per mg sefazolin natrium, jika pada etiket tertera sefazolin natrium steril.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi dari cahaya semua larutan yang mengandung sefazolin.]*

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 6,8 mg per mL dalam air.

Larutan B Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 6,8 mg per mL dalam air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *natrium hidroksida* 10% sebelum pengenceran dengan air sampai volume akhir.

Larutan C Campuran *asetonitril P-Larutan A* (1:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan B* dan *Larutan C* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Blangko Gunakan *Larutan B.*

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Sefazolin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,05 N* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL. Biarkan pada suhu ruang selama 5 menit. *[Catatan Epimer sefazolin terbentuk ketika sefazolin dicampur dengan natrium hidroksida.]*

Larutan kesesuaian sistem Buat campuran *Larutan kesesuaian sistem persediaan-Larutan B* (1:24).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefazolin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL. Gunakan segera.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah mg zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL. Gunakan segera.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit, pertahankan suhu kolom pada 30°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	98	2
7	98	2
15	85	15
30	80	20
35	80	20
45	50	50
50	50	50
55	98	2
65	98	2

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi antara puncak sefazolin dan epimer sefazolin tidak kurang dari 8,0 pada panjang gelombang 254 nm.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung

persentase asam tetrazolilasetat dan tetrazolilasetamid asetal dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{U(210)}}{r_{S(254)}}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_{U210} adalah respons puncak asam tetrazolilasetat atau tetrazolilasetamid asetal pada panjang gelombang 210 nm dari *Larutan uji*; r_{S254} adalah respons puncak sefazolin pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sefazolin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sefazolin natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Hitung persentase masing-masing cemaran selain asam tetrazolilasetat dan tetrazolilasetamid asetal dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{i(254)}}{r_{S(254)}}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_{i254} adalah respons puncak masing-masing cemaran selain asam tetrazolilasetat dan tetrazolilasetamid asetal pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan uji*; r_{S254} adalah respons puncak sefazolin pada panjang gelombang 254 nm dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sefazolin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sefazolin natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	λ (nm)	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Asam tetrazolilasetat	210	0,07	0,40	1,0
Tetrazolilasetamid asetal	210	0,08	0,33	1,0
Sefazolin lakton rantai terbuka atau sefazolin 3-hidroksimetil	254	0,20	1,0	0,5
Metiltiadiazol tiol	254	0,23	0,91	1,0
7-Asam aminosefalosporanik	254	0,42	1,1	1,0
Analog sefazolin 3-metil	254	0,44	0,87	1,0
Sefazolin lakton	254	0,50	0,85	1,0
Analog sefazolin asetoksi	254	0,61	0,68	1,0
Sefazolin terasilasi	254	0,68	1,2	1,0
Isomer asam sefazoloik	254	0,84	1,0	1,0
Sefazolin	254	1,0	-	-
Epimer sefazolin	254	1,2	0,98	1,0
Sefazolin pivaloil	254	1,4	0,92	1,0
Cemaran lain	254	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	-	3,5

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi dari cahaya semua larutan yang mengandung sefazolin.]*

Dapar A Timbang 0,9 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan 1,3 g *asam sitrat monohidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Dapar B Timbang 5,7 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan 3,6 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar A-asetonitril P* (9:1), saring dengan penyaring yang sesuai dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefazolin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Dapar B* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Dapar B* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sefazolin natrium, $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{476{,}49}{454{,}51}\right) \times P \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefazolin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sefazolin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sefazolin natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*; 476,49* dan *454,51* berturut-turut adalah bobot molekul sefazolin natrium dan sefazolin; dan *P* adalah potensi sefazolin dalam mg per mg *Sefazolin BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika dimaksudkan untuk digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus

tercantum steril atau harus dilakukan proses sterilisasi dalam pembuatan sediaan injeksi.

SEFAZOLIN UNTUK INJEKSI
Cefazolin for Injection

Sefazolin untuk Injeksi mengandung sefazolin natrium setara dengan sefazolin, $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefazolin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. Sebelum dibuka diamkan sampai tercapai suhu ruang. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per mL dalam *natrium bikarbonat 0,1 M* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sefazolin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Larutan Terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Rotasi Optik <1081> Antara -10,0° dan -24,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *natrium bikarbonat 0,1 M* dengan kadar 55 mg per mL.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,15 unit *Endotoksin FI* per mg sefazolin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan seperti tertera *penyaringan membran* dalam *Uji sterilitas sediaan.*

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg sefazolin per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 6,0%.

Bahan partikulat <751> Larutan injeksi memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat *Prosedur untuk keseragaman kandungan.* Lakukan penetapan kadar pada wadah dosis tunggal menggunakan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* atau keduanya seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika diperlukan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar A Timbang saksama sejumlah *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan *asam sitrat monohidrat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,9 g per L dan 1,298 g per L. Atur pH hingga 3,6.

Dapar B Timbang saksama sejumlah *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 5,68 g per L dan 3,63 g per L. Atur pH hingga 7,0.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-D*apar A* (10:90). Saring melalui penyaring membran 10 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *asam salisilat P*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *metanol P* 10% dari volume akhir labu, encerkan dengan *Dapar B* sampai tanda. Larutan ini mengandung kadar lebih kurang 7,5 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Sefazolin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar B* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar B* sampai tanda.

Larutan uji persediaan 1 (untuk sediaan dosis tunggal) Konstitusikan sefazolin untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah air, yang diukur saksama sesuai dengan volume yang tertera pada etiket. Ambil seluruh larutan sedapat mungkin menggunakan jarum suntik hipodermik yang sesuai, encerkan dengan *Dapar B* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji 1 Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan 1* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar B* sampai tanda.

Larutan uji persediaan 2 (Jika pada etiket tercantum sefazolin diberikan dalam volume tertentu larutan terkonstitusi) Konstitusikan sefazolin untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah air yang diukur saksama, sesuai dengan volume yang tertera pada etiket. Encerkan larutan terkonstitusi

dengan *Dapar B* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji 2 Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan 2* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar B* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara analit dan baku internal tidak kurang dari 4,0; waktu retensi relatif asam salisilat dan sefazolin berutrut-turut adalah 0,7 dan 1,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

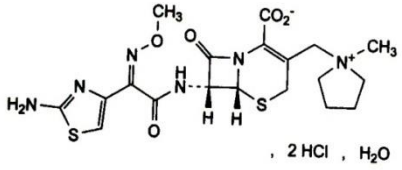
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku, Larutan uji 1 atau Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sefazolin, $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, dari wadah larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefazolin terhadap baku internal dari *Larutan baku* dan *Larutan uji;* C_S adalah kadar *Sefazolin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*, dihitung terhadap zat anhidrat*;* C_U adalah kadar sefazolin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi sefazolin dalam mg per mg *Sefazolin BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah seperti tertera pada *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

SEFEPIM HIDROKLORIDA
Cefepime Hydrochloride



1-[[(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-tiazolil) glioksilamido]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-3-il]metil]-1-metilpirolidinium klorida, 7^2-(Z)-(o-metiloksim), monohidroklorida, monohidrat [123171-59-5]

$C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$. 2HCl. H_2O BM 571,50

Sefepim Hidroklorida mengandung setara dengan tidak kurang dari 825 µg dan tidak lebih dari 911 µg Sefepim,$C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$, per mg, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur putih sampai hampir putih, tidakhigroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Sefepim Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam tempat dingin,terlindung cahaya. Lakukan penetapan kadar air secara titrimetri untuk penggunaan kuantitatif, pada saat akan digunakan. *Sefepim Hidroklorida Kesesuaian Sistem BPFI:* campuran senyawa sejenis A sefepim hidroklorida; *Senyawa sejenis B sefepim hidroklorida* garam inert dan sefepim hidroklorida. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, dalam wadah tertutup rapat,simpandi tempat gelap dan dingin. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Sefepim Hidroklorida BPFI*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,04 unit *Endotoksin FI* per mg sefepim hidroklorida; Jika pada etiket tercantumsefepim hidroklorida steril atau perlu proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 4,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

N-metilpirolidin Tidak lebih dari 0,3%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asam nitrat 0,01 N-asetonitril P* (100:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pembilas kolom Pipet 5 mL *asam nitrat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL. Encerkan dengan air sampai tanda. Pindahkan larutan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 1000 mL *asetonitril P*.

Larutan baku Timbang saksama 0,16 mL N-metilpirolidin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 4 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam nitrat 0,01 N* sampai tanda. Larutan ini mengandung N-metilpirolidin lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *asam nitrat 0,01 N* sampai tanda. *[Catatan Larutan ini dapat bertahan selama 6 jam jika disimpan pada suhu 5º, jika tidak gunakan larutan dalam waktu 30 menit]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor konduktivitas dan kolom 4,6 mm x 5 cm yang berisi bahan pengisi *L52* dengan ukuran partikel 5 µm dan disarankanmenggunakan kolom pelindung 4,4 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L17* yang ditempatkan diantara pompa dan injektor. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Latar belakang konduktansi spesifik lebih kurang 3500 µS. Lakukan kromatografi terhadap

Larutan baku dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi N-metilpirolidin tidak kurang dari 8 menit; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak N-metilpirolidin. Hitung persentase N-metilpirolidin dalam zat dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar N-metilpirolidin dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot sefepim hidroklorida dalam mg, dalam *Larutan uji*, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak N-metilpirolidindari *Larutan uji* dan *Larutan baku. [Catatan Sefepim dari Larutan uji tereluasi sebagai puncak yang lebar pada lebih kurang 55 menit. Untuk meminimalkan waktu yang diperlukan untuk mencapai kesetimbangan pada hari berikutnya disarankandetektor dijalankan malam sebelumnya sehingga fase gerak dialirkan semalam dengan laju alir 0,2 mL per menit. Setelah setiap penyuntikan Larutan uji, disarankan kromatograf dialiri dengan Larutan pembilas kolom selama 30 menit dengan laju alir 1,0 mL per menit sampai sefepim terbuang dari kolom dan kromatograf dikembalikan ke fase gerak dengan laju alir 1 mL per menit untuk kesetimbangan.]*

Cemaran organik Senyawa sejenis A sefepim tidak lebih dari 0,3%; senyawa sejenis B sefepim tidak lebih dari 0,2%; dan cemaran lain tidak lebih dari 0,1%.Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat Timbang 0,68 g *kaliumfosfat monobasa P*, larutkan dalam 1000 mL air.

Larutan A Buat campuran Larutan *kalium fosfat-asetonitril P* (9:1). Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *kalium hidroksida P* atau *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran Larutan *kalium fosfat-asetonitril P* (1:1). Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *kalium hidroksida P* atau *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Sefepim Hidroklorida Kesesuaian Sistem BPFI*, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. *[Catatan Suntikkan larutan ini segera, atau simpan dalam lemari pendingin dan disuntikkan dalam waktu 12 jam]*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebihkurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-10	100	0	isokratik
10-30	100→50	0→50	gradien linier
30-35	50	50	isokratik
35-36	50 →100	50→0	gradien linier

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sefepim dan senyawa sejenis A sefepim tidak kurang dari 5,0; antara puncak senyawa sejenis A sefepim dan senyawa sejenis B sefepim tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak lebih dari 0,6; efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5. *[Catatan Untuk tujuan identifikasi, waktu retensi relatif sefepim, senyawa sejenis A sefepim dan senyawa sejenis B sefepim berturut-turut lebih kurang 1,0; 2,7 dan 4,3]*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung

persentase masing-masing cemaran dalam zatdengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan bahwa sefepim hidroklorida steril, maka harus memenuhi syarat *Sterilitas* <71> seperti tertera pada *Sefepim untuk injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan natrium 1-pentansulfonat Timbang 5,76 g *natrium 1-pentansulfonat P*, larutkan dalam 2000 mL air. Atur pH hingga 3,4 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, dan kemudian atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *kalium hidroksida LP*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan natrium 1-pentansulfonat-asetonitril P* (94:6) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefepim Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama kurang lebih 70 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,7; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg sefepim, $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$, tiap mg zat dengan rumus:

$$50\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefepim Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah kandungan sefepim dalam µg per mg *Sefepim Hidroklorida BPFI*; *W* adalah bobot sefepim hidroklorida dalam mg *Larutan uji*, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya pada suhu ruang terkendali.

SEFEPIM UNTUK INJEKSI
Cefepime For Injection

Sefepim untuk injeksi adalah campuran steril sefepim hidroklorida dan arginin. Mengandung sefepim hidroklorida setara dengan sefepim, $C_{19}H_{24}N_6O_5$tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefepim Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah terlindung cahaya. Lakukan penetapan kadar air secara *Titrimetri*. *Sefepim Hidroklorida Kesesuaian sistem BPFI;* campuran senyawa sejenis A sefepim hidroklorida; senyawa sejenis B sefepim dan sefepim hidroklorida. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah gelap dan tertutup rapat, pada tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A**.** Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Larutan baku Buat larutan arginin dengan kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Larutan uji Buat larutan sefepim untuk injeksi dengan kadar lebih kurang 40 mg per mL.

Fase gerak Buat campuran *n-propanol P*-air-*amonium hidroksida P* (7:5:4).

Penampak bercak Gunakan *ninhidrin LP*, bercak arginin berwarna merah tua.

Harga R_f dan intensitas bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* sepertiyang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,06 unit Endotoksin FI per mg sefepim.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada uji *Sterilitas*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,0%.

N-metilpirolidin Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *N-metilpirolidin* dalam *Sefepim hidroklorida*.

Larutan uji Konstitusikan isi 1 wadah sefepim untuk injeksi dengan sejumlah volume air seperti tertera dalam etiket. Encerkan sejumlah larutan terkonstitusi yang telah diukur saksama dengan asam nitrat 0,05 N hingga kadar sefepim lebih kurang 10 mg per mL. *[CatatanGunakan larutan segera setelah dibuat]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak N-metilpirolidin. Hitung persentase N-metilpirolidin dalam serbuk injeksi dengan rumus:

$$100\left(\frac{C}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *N-metilpirolidin* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar sefepim dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Cemaran organik Masing-masing senyawa sejenis A sefepim, senyawa sejenis B sefepimtidak lebihdari 0,5% dan masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan*Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dalam *Sefepim Hidroklorida*.

Larutan uji Konstitusikan isi 1 wadah sefepim untuk injeksi dengan sejumlah volume *Larutan A* seperti yang tertera dalam etiket. Pipet sejumlah volume larutan terkonstitusi ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar sefepim lebih kurang 2 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan segera setelah dibuat atau simpan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu kurang dari 12 jam]*

Prosedur Suntikkan 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Syarat lain Memenuhi syarat *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefepim Hidroklorida*.

Larutan uji Konstitusikan isi 1 wadah sefepim untuk injeksi sesuai dengan sejumlah volume air seperti yang tertera pada etiket. Ambil semua isi menggunakan jarum dan alat suntik hipodermik yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar sefepim lebih kurang 1 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sefepim, $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$, dalam serbuk untuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

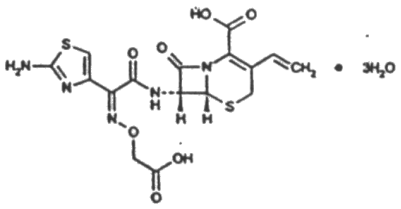
$$0{,}001CPD\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefepim Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah kandungan sefepim dalam µg per mg *Sefepim Hidroklorida BPFI*; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, seperti tertera pada *Wadah untuk padatan steril* dalam *Injeksi.* Simpan dalam lemari pendingin atau pada suhu ruang terkendali. Simpan serbuk terkonstitusi dalam lemari pendingin selama tidak lebih dari 7 hari.

Penandaan Pada etiket dinyatakan, diencerkan dengan pembawa parenteral yang sesuai, sebelum digunakan untuk infus intravena

SEFIKSIM
Cefixime



Asam (6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil) glioksilamido]-8-okso-3-vinil-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-ena-2-karboksilat,7-(Z)-[O-(karboksimetil)oksima]trihidrat [79350-37-1]

$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2.3H_2O$ BM 507,50
Anhidrat BM 453,46

Sefiksim mengandung tidak kurang dari 950 µg dan tidak lebih dari 1030 µg $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ per mg, dihitung berdasarkan zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga kuning muda.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol; larut dalam propilen glikol; sukar larut dalam etanol, dalam asetondan dalam gliserin; sangat sukar larut dalam larutan sorbitol 70% dan dalam oktanol; praktis tidak larut dalam eter, dalam etil asetat, dalam heksana dan dalam air.

Baku pembanding *Sefiksim BPFI* merupakan bentuk trihidrat dari sefiksim. Tidak boleh dikeringkan. Untuk keperluan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan dan gunakan nilai 986 µg per mg sefiksim berdasarkan zat anhidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sefiksim BPFI.* Lakukan penetapan dengan membuat spesimen uji sebagai berikut: buat larutan dengan menggerus 5 mg zat uji dalam 2 mL *metanol P*, uapkan dengan pemanasan perlahan hingga kering.

Rotasi jenis <1081> Antara -75° dan -88°.

Larutan uji Buat larutan 10 mg per mL dalam larutan *natrium bikarbonat* (2 dalam 100).

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,6 dan 4,1 dengan menggunakan larutan 0,7 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 9,0% dan 12,0%.

Cemaran organik Tiap cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.

Larutan tetrabutilamonium hidroksida, Fase gerak. Larutan kalium fosfat monobasa, Dapar fosfat pH 7,0, Larutan resolusi dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada Penetapan kadar.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}1P\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

P adalah potensi sefiksim dalam µg per mg yang dihitung dalam *Penetapan kadar; r_i* adalah respons puncak tiap cemaran dan r_s adalah respons puncak sefiksim.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan tetrabutilamonium hidroksida Encerkan 25 mL *larutan tetrabutilamonium* hidroksida 0,4 M dengan air hingga 1000 mL, atur pH hingga 6,5 dengan penambahan asam fosfat 1,5 M.

Fase gerak Buat campuran *Larutan terabutilamonium hidroksida–asetonitril P* (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kalium fosfat monobasa Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 500 mL.

Dapar fosfat pH 7,0 Larutkan 7,1 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam air hingga 500 mL. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *Larutan kalium fosfat monobasa*.

Larutan resolusi Buat larutan *Sefiksim BPFI* dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg per mL. Panaskan larutan ini pada 95° dalam tangas minyak selama 45 menit, dinginkan dan gunakan segera.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefiksim BPFI* larutkan dalam *Dapar fosfat pH 7,0* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Gunakan segera.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 110 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda. Pindahkan 10,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan dengan *Dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda. Gunakan segera. Larutan ini mengandung sefiksim lebih kurang 0,22 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir diatur hingga diperoleh waktu retensi sefiksim lebih kurang 10 menit. Pertahankan kolom pada suhu tetap lebih kurang 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif untuk isomer (E) sefiksim dan sefiksim lebih kurang adalah

0,9 dan 1,0. resolusi, *R*, antara sefiksim dan isomer (E) sefiksim tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis jika dihitung dengan rumus:

$$5{,}545\left(\frac{t}{W_{h/2}}\right)^2$$

t adalah waktu retensi zat dan W_h /$_2$ adalah lebar puncak pada setengah tinggi.
Faktor ikutan puncak analit tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 2,0 jika dihitung dengan rumus:

$$\frac{W_{0,1}}{2f}$$

$W_{0,1}$ adalah lebar puncak pada ketinggian 10%; f adalah jarak dari maksimum puncak sampai tepi muka puncak,diukur pada titik dengan ketinggian 5% dari tinggi puncak terhadap garis dasar. Dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, dalam tiap mg zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sefiksim BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sefiksim dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*; P* potensi sefiksim dalam mg per mg ; F adalah faktor konversi, 1000 µg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat

TABLET SEFIKSIM
Cefixime Tablets

Tablet Sefiksim mengandung sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefiksim BPFI* merupakan bentuk trihidrat dari sefiksim. Tidak boleh dikeringkan. Untuk keperluan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan dan gunakan nilai 986 µg per mg sefiksim berdasarkan zat anhidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan puncak utama *Larutan baku* seperti yang diperoleh *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Dapar kalium fosfat 0,05 M pH 7,2 Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, atur pH dengan penambahan natrium hidroksida 1 M hingga 7,2.

Media disolusi: 900 mL *Dapar kalium fosfat 0,05 M pH 7,2.*

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah zat terlarut pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 288 nm, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*. Lakukan pembandingan dengan *Larutan baku* dengan media yang sama. *[Catatan Jumlah metanol tidak lebih dari 0,1% total volume yang digunakan untuk melarutkan Baku pembanding sebelum diencerkan dengan Media disolusi, larutan dapat disonikasi untuk membantu kelarutan dari baku pembanding].*

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 10,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan tetrabutilamonium hidroksida, Fase gerak, Dapar fosfat pH 7,0, Larutan resolusi, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Sefiksim.*

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 400 mg sefiksim, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 75 mL *Dapar fosfat pH 7,0,* sonikasi. Encerkan dengan *Dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda, dan sentrifus. Masukkan 5,0 mL cairan beningan ke dalam labu tentukur 100-mL kedua, encerkan dengan *Dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Sefiksim.* Hitung jumlah dalam mg sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar sefiksim dalam mg per mL *Larutan baku;* $r_U$dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFIKSIM UNTUK SUSPENSI ORAL
Cefixime for Oral Suspension

Sefiksim untuk suspensi oral adalah campuran kering sefiksim dengan satu atau lebih pengencer, penambah rasa, pengawet dan bahan pensuspensi yang sesuai. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ per mL larutan terkonstitusi dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefiksim BPFI* merupakan bentuk trihidrat dari sefiksim. Tidak boleh dikeringkan. Untuk keperluan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan dan gunakan nilai 986 µg sefiksim per mg berdasarkan zat anhidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan puncak utama *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat, untuk padatan yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 2,5 dan 4,5, lakukan penetapan menggunakan suspensi yang terkonstitusi seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan tetrabutilamonium hidroksida, Fase gerak, Dapar fosfat pH 7,0, Larutan resolusi, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Sefiksim.*

Larutan uji Konstitusi sefiksim untuk suspensi oral seperti tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume suspensi yang dibuat baru dan bebas dari gelembung udara, encerkan secara kuantitatif dengan *Dapar fosfat pH 7,0* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,2 mg per mL.

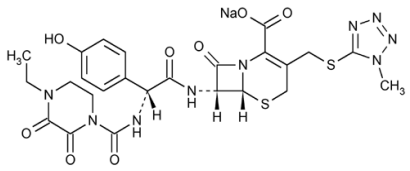
Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Sefiksim.* Hitung jumlah dalam mg sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, per mL suspensi terkonstitusi yang dibuat dari Sefiksim untuk Suspensi Oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{LC}{D}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *L* adalah jumlah sefiksim dalam mg per mL suspensi terkonstitusi seperti tertera pada etiket*; C* adalah kadar sefiksim dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar sefiksim dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFOPERAZON NATRIUM
Cefoperazone Sodium



Natrium (6R,7R)–7-[(R)–2-(5–etil-2,3–diokso–1-piperazinkarboksamido)–2-(p-hidroksifenil) asetamido–3-[(1–metil–H-tetrazol-5-il)tio]metal]-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-ena-2-karboksilat
[62893-20-3]
$C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$ BM 667,65

Sefoperazon Natrium mengandung setara dengan tidak kurang dari 870 µg dan tidak lebih dari 1015 µg sefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih hingga kuning pucat.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam aseton, dalam etil asetat dan dalam eter.

Baku pembanding *Sefoperazon Dihidrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya pada tempat dingin. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat. *[Catatan Dalam bentuk beku kering dibebaskan dari persyaratan ini]*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1dalam 4).

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 5,0 %, kecuali dalam beku bentuk kering, tidak lebih dari 2,0 %.

Syarat lain Jika pada etiket tertera Sefoperazon natrium steril, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Sefoperazon untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera Sefoperazon natrium harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Sefoperazon untuk Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Masukkan 14 mL *trietilamina P* dan 5,7 mL *asam asetat glasial P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Buat campuran larutan ini dengan *asam asetat 1 N-asetonitril P*-air (1,2:2,8:120:876). Saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefoperazon Dihidrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,16 mg sefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, lanjutkan seperti pada *Larutan baku.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan faktor ikutan tidak lebih dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah sefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ dalam µg per mg zat yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{M}\right)1000$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar sefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ dalam mg per mL *Larutan baku*; *M* adalah kadar dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot sefoperazon natrium yang ditimbang dan faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika ditujukan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket tertera steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI SEFOPERAZON
Cefoperazone Injection

Injeksi Sefoperazon adalah larutan steril dari Sefoperazon Natrium dan senyawa tambahan dengan osmolalitas sesuai dalam air untuk injeksi. Dapat mengandung dapar yang sesuai. Injeksi Sefoperazon mengandung sefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefoperazon Dihidrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dan di tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,2 unit Endotoksin FI per mg sefoperazon.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; Lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefoperazon Natrium.*

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,16 mg per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefoperazon Natrium*. Hitung jumlah

dalam mg sefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$, dalam volume injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{L}{D}\right)C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefoperazon *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *L* adalah kadar sefoperazon dalam mg sesuai tertera pada etiket dalam volume injeksi yang digunakan; *D* adalah kadar sefoperazon dalam mg per mL *Larutan uji*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. *C* adalah kadar sefoperazon dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk injeksi* seperti tertera pada *Injeksi*, pada kondisi beku.

Penandaan Memenuhi persyaratan *Penandaan* seperti yang tertera pada *Injeksi.* Pada etiket harus dicantumkan "cairkan sesaat sebelum digunakan" dan simpan dalam kondisi penyimpanan yang paling baik. Larutan tidak boleh dibekukan kembali.

SEFOPERAZON UNTUK INJEKSI
Cefoperazone for Injection

Sefoperazon untuk Injeksi mengandung Sefoperazon Natrium setara dengan Sefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefoperazon Dihidrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dan di tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan larutan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg sefoperazon.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; Lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 4).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%, kecuali dalam bentuk beku kering tidak lebih dari 2,0%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Sefoperazon Natrium, Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* dalam *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <391>.

Fase gerak, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefoperazon Natrium.*

Larutan uji 1 (untuk wadah dosis tunggal) Konstitusi sefoperazon untuk injeksi dalam sejumlah air secara saksama sesuai volume yang tercantum pada etiket. Keluarkan seluruh isi wadah menggunakan jarum dan siring hipodermik yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,16 mg per mL.

Larutan uji 2 (untuk jumlah tertentu sefoperazon dalam volume larutan terkonstitusi). Konstitusi sefoperazon untuk injeksi dalam sejumlah air secara saksama sesuai volume yang tercantum pada etiket. Pipet sejumlah injeksi, encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga hingga kadar lebih kurang 0,16 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg per mg sefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{M}\right)1000$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefoperazon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Sefoperazon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; M* adalah kadar sefoperazon dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot zat yang digunakan dan pengenceran.

Hitung jumlah dalam mg sefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$, yang diambil dari wadah atau dalam volume terkonstitusi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{\mathrm{CL}}{D}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefoperazon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar sefoperazon dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar sefoperazon dalam mg yang tertera pada etiket dalam wadah yang diuji atau dalam volume terkonstitusi yang diuji; *D* adalah kadar dalam mg sefoperazon per mL *Larutan uji 1* atau *Larutan uji*

2, berdasarkan yang tertera pada etiket dari wadah atau volume terkonstitusi yang diuji dan pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti yang tertera pada *Injeksi.*

SEFOPERAZON NATRIUM DAN SULBAKTAM NATRIUM UNTUK INJEKSI
Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection

Sefoperazon Natrium dan Sulbaktam Natrium untuk Injeksi adalah campuran steril dari sefoperazon natrium dan sulbaktam natrium. *[Catatan Perbandingan bobot berdasarkan yang tertera pada etiket untuk sefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ dan sulbaktam, $C_8H_{11}NO_5S$ adalah 1:1 atau 2:1]*. Mengandung tidak kurang dari 43,5% sefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ dan 44,5% sulbaktam, $C_8H_{11}NO_5S$ (untuk perbandingan 1:1) dan mengandung tidak kurang dari 58,8% sefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ dan 29,4% sulbaktam, $C_8H_{11}NO_5S$ (untuk perbandingan 2:1), dihitung terhadap zat anhidrat. Mengandung tidak kurang $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ dan $C_8H_{11}NO_5S$, dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dihitung terhadap bobot rata-rata isi sediaan.

Baku pembanding *Sefoperazon BPFI*: *Sulbaktam BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku*; Sefazolin BPFI. Senyawa Sejenis A Sefoperazon BPFI*

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Dapar fosfat Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-aseton P-asam asetat P*-air (5:2:2:1).

Penampak bercak Gunakan uap iodin.

Larutan uji Keluarkan isi satu wadah sefoperazon natrium dan sulbaktam natrium untuk injeksi, tambahkan 5 mL air, kocok dan encerkan dengan *etanol P* 75%, hingga kadar sulbaktam lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefoperazon BPFI* dan *Sulbaktam BPFI,* larutkan dalam *Dapar fosfat* dan encerkan dengan *etanol P* 75%, hingga kadar sefoperazon dan sulbaktam masing-masing lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Sulbaktam BPFI, Sefoperazon BPFI* dan *Sefazolin BPFI,* larutkan dalam *Dapar fosfat* dan encerkan dengan *etanol P* 75%, hingga kadar masing-masing lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel* GF^{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Angkat lempeng dan tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm dan paparkan lempeng dengan *Penampak bercak*. Uji ini absah jika terdapat tiga bercak utama yang berbeda nyata pada *Larutan kesesuaian sistem;* harga R_f dan warna bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan larutan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,050 unit Endotoksin FI per mg sefoperazon. Lakukan penetapan menggunakan larutan *sefoperazon natrium dan sulbaktam natrium untuk Injeksi* dalam air dengan kadar 0,6 mg per mL.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; Lakukan penetapan menggunakan 500 mL larutan *natrium klorida P* 0,9% steril.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 4,0%.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,5. Lakukan penetapan menggunakan sefoperazon setara dengan 125 mg per mL dalam air.

Kejernihan larutan <881> Pada masing-masing dari 5 wadah tambahkan air untuk memperoleh larutan sefoperazon dengan kadar 50 mg per mL: Larutan jernih dan tidak berwarna; Tidak lebih opalesen dari *Suspensi padanan I.*

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode I* Pada masing-masing dari 5 wadah tambahkan air untuk memperoleh larutan sefoperazon dengan kadar 50 mg per mL: Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan* W_4 atau X_4.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Fase gerak Campuran *Larutan A-asetonitril P* (750:250). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 4 mg per mL.

Larutan baku Pipet lebih kurang 1 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan senyawa sejenis A sefoperazon Timbang saksama sejumlah senyawa sejenis A sefoperazon, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 15 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 3 kali waktu retensi sefoperazon dan ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada etiket.

Tabel

Nama	Batas (%)
Senyawa sejenis A sefoperazon (1:1)	1,5
Senyawa sejenis A sefoperazon (2:1)	2,0
Cemaran lain selain senyawa sejenis A sefoperazon (1:1)	1,5
Cemaran lain selain senyawa sejenis A sefoperazon (2:1)	2,0
Total cemaran selain senyawa sejenis A sefoperazon	5,0

Abaikan respons puncak kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutan mengandung *tetrabutilamonium hidroksida 0,005 M* yang dibuat sebagai berikut: tambahkan 6,6 mL *tetrabutilamonium hidroksida 40%*, pada 1800 mL air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat 1 M*, tambahkan air hingga 2000 mL.

Dapar fosfat Campur 39,0 mL larutan *dinatrium hidrogen fosfat 0,2 M* dengan 61,0 mL larutan *natrium dihidrogen fosfat 0,2 M*, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *Larutan A-asetonitril P* (750:250). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefoperazon BPFI* dan *Sulbaktam BPFI* larutkan dalam sedikit *Dapar fosfat* dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar sefoperazon dan sulbaktam masing-masing lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan 0,1 g sefaporazon, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

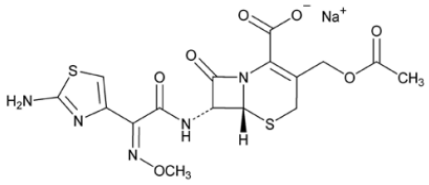
Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Sefoperazon BPFI* dan *Sulbaktam BPFI* larutkan dalam sedikit *Dapar fosfat* dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar sefoperazon dan sulbaktam masing-masing lebih kurang 1 mg per mL. Panaskan pada suhu 60º selama 30 menit pada tangas air untuk menghasilkan produk degradasi sefoperazon dengan waktu retensi relatif terhadap sulbaktam lebih kurang 0,9.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis dan resolusi, *R*, antara produk degradasi sefoperazon dan sulbaktam; dan antara sefoperazon dan puncak yang berdekatan tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 0,9 kali waktu retensi sulbaktam dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ dan sulbaktam, $C_8H_{11}NO_5S$ dalam serbuk injeksi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda sebaiknya dari kaca tipe 1. Simpan pada tempat kering, sejuk dan gelap.

SEFOTAKSIM NATRIUM
Cefotaxime Sodium



Natrium (6R,7R)-7 –[2-(2-amino – 4-tiazolil) glioksilamido]-3 (hidroksimetil)-8-okso-5-tia-1-azabisiklo [4,2, 0] okt-2-ene-2-karboksilat 7^2-(Z) -(O-metiloksim), asetat (ester) [64485-93-4]

$C_{16}H_{17}N_5NaO_7S_2$ BM 477,45

Sefotaksim Natrium mengandung setara tidak kurang dari 916 µg per mg dan tidak lebih dari 964 µg per mg sefotaksim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur hampir putih sampai kuning pucat.

Kelarutan Mudah larut dalam air, sukar larut dalam pelarut organik.

Baku pembanding *Sefotaksim Natrium BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopik. *Senyawa Sejenis E Sefotaksim BPFI. Sefetamat BPFI. Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Sefotaksim Natrium BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku,* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi natrium seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +58º dan +64º; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL dalam air.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5*;* lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100º sampai 105º selama 3 jam.

Sterilitas <71> Bila dinyatakan steril pada etiket, memenuhi syarat *Sterilitas* <71>, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang diuji.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,20 unit *Endotoksin FI* per mg sefotaksim. Bila dalam etiket tertera *Sefotaksim natrium* dinyatakan steril atau bila dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Sefotaksim Injeksi*.

Cemaran organik

Prosedur 1

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan Prosedur 1 jika terdapat cemaran senyawa N-formil sefotaksim dan sefotaksim dioksime].*

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan sensitivitas, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Hitung persentase senyawa sejenis lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{(r_T + r_C)}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis lain; r_T adalah total respons puncak senyawa lain; r_C adalah respons puncak senyawa sefotaksim. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Deasetilsefotaksim	0,26	1,0
Sefetamat	0,52	1,0
Senyawa sejenis E sefotaksim	0,62	1,0
Sefotaksim	1,0	-
N-Formil sefotaksim	1,8	1,0
E-Sefotaksim	2,2	1,0
Sefotaksim dimer	2,3	1,0
Sefotaksim dioksime	3,0	0,2
Cemaran lain	-	0,2
Total cemaran	-	3,0

Prosedur 2

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan Prosedur 2 jika terdapat cemaran tiazolilglioksalik metiloksime, asam 7-aminosefalosporin, sefotaksim cincin laktosa terbuka dan analog bromoasetil].*

Dapar Buat larutan *natrium fosfat dibasa anhidrat P,* dengan kadar 3,6 g per liter. Atur pH hingga 6,2 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Campuran *Dapar-asetonitril P* (98:2).

Larutan B Campuran *Dapar-asetonitril P* (40:60).

Fase gerak Gunakan variasi campura *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Buat larutan *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan *kalium fosfat monobasa P*, dengan kadar berturut-turut 4,6 g per liter dan 3,5 g per liter.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis E Sefotaksim BPFI,* larutkan dalam *asetonitril P* sejumlah 20% volume akhir dan *Pengencer* sejumlah 40% volume akhir, sonikasi hingga larut sempurna, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dan timbang saksama sejumlah *Sefotaksim BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar senyawa sejenis E sefotaksim dan sefotaksim berturut-turut 10 µg per mL dan 1 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan ini segera. Larutan masih dapat digunakan*

dalam waktu 2 jam bila disimpan dalam lemari pendingin.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefotaksim Natrium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mLl. *[Catatan Gunakan larutan ini segera. Larutan masih dapat digunakan dalam waktu 2 jam bila disimpan dalam lemari pendingin.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan ini segera. Larutan masih dapat digunakan dalam waktu 2 jam bila disimpan dalam lemari pendingin.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu "*autosampler"* pada 4°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
25	80	20
40	60	40
55	0	100
60	0	100
65	100	0
75	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sefotaksim dengan puncak senyawa sejenis E sefotaksim tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak sefotaksim dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi sefotaksim dalam *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah unit faktor konversi dalam 0,001 mg per µg. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel2*.

Tabel 2

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Tiazolilglioksalik metiloksime	0,13	0,15
Asam 7-Aminosefalosforin	0,41	0,15
Deasetilsefotaksim	0,57	1,0
Sefotaksim cincin ring terbuka	0,60	0,15
Sefetamat	0,71	0,15
Sefotaksim	0,74	1,0
Senyawa sejenis E sefotaksim	1,0	-
Sefotaksim dimer	1,08	1,0
E-Sefotaksim	1,26	1,0
Analog bromoasetil	1,34	1,0
Cemaran yang tidak diketahui	1,48	0,15
Total cemaran	-	0,2
	-	3,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 7,1 g per L *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 6,25 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Campuran *Dapar-metanol P* (86:14).

Larutan B Campuran *Dapar-metanol P* (60:40).

Fase gerak Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B.* Lakukan seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Sefetamat BPFI* dan *Senyawa Sejenis E Sefotaksim BPFI*, larutkan dalam sesedikit mungkin dengan *metanol P*, sonikasi jika perlu. Encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar masing-masing 0,08 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar sefetamat dan senyawa sejenis E sefotaksim masing-masing 8 µg per mL. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam waktu 24 jam.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefotaksim Natrium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam waktu 24 jam.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,6 µg per mL. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam waktu 24 jam.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam waktu 24 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada

30º, "*autosampler"* pada 4°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
7	100	0
9	80	20
16	80	20
45	0	100
50	0	100
55	100	0
65	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sefetamat dengan puncak senyawa sejenis E sefotaksim tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Hitung perbandingan respons puncak dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak *Larutan sensitivitas*; r_S adalah respons puncak sefotaksim *Larutan baku.* Perbandingan respons puncak antara 0,18% dan 0,22*%. [Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel 1.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama yang dihasilkan. Hitung jumlah dalam µg per mg sefotaksim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi sefotaksim dalam *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam µg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi. Jika tidak menggunakan *Cemaran organik prosedur 1*, cantumkan prosedur *Cemaran organik* yang digunakan

INJEKSI SEFOTAKSIM
Cefotaxime Injection

Injeksi Sefotaksim adalah larutan steril sefotaksim natrium dalam *Air untuk Injeksi*, mengandung satu atau lebih larutan dapar yang cocok dan dapat mengandung dekstrosa atau natrium klorida sebagai pengatur tonisitas. Injeksi Sefotaksim mengandung sefotaksim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefotaksim Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan; pada saat akan digunakan, tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat dan di lemari pendingin. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg sefotaksim.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Cemaran organik Gunakan kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*, hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_{is} + r_c}\right)$$

r_i adalah respons puncak cemaran, r_{is} adalah jumlah respons puncak seluruh cemaran dan r_c adalah respons puncak utama sefotaksim *[Catatan Abaikan puncak cemaran yang kurang dari 0,1%]* Tidak ada satupun puncak cemaran yang lebih besar dari 6,0% dan jumlah seluruh cemaran tidak lebih dari 10,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar fosfat 0,05 M , *Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Sefotaksim Natrium.*

Larutan uji Biarkan satu wadah Injeksi hingga mencair dan campur. Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 80 mg sefotaksim, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Prosedur Lakukan prosedur seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Sefotaksim Natrium.* Hitung jumlah dalam mg sefotaksim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, per mL injeksi yang digunakan dengan rumus :

$$0{,}1\left(\frac{CP}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

V adalah volume injeksi dalam mL yang digunakan pada *Larutan uji; P* adalah kandungan sefotaksim dalam µg per mg *Sefotaksim Natrium BPFI*; *C* adalah kadar *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, seperti tertera pada *Injeksi*. Pertahankan dalam kondisi beku.

SEFOTAKSIM UNTUK INJEKSI
Cefotaxime for Injection

Sefotaksim untuk injeksi mengandung Sefotaksim Natrium setara dengan Sefotaksim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefotaksim Natrium BPFI; Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada waktu digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Identifikasi Jika pada etiket dinyatakan bahwa tidak ada bahan tambahan:

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada*Sefotaksim Natrium BPFI*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B*seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jika pada etiket dinyatakan bahwa adabahan tambahan:

C. Menunjukkan reaksi uji *B*seperti terterapada *Identifikasi* dalam *SefotaksimNatrium.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg sefotaksim.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat;lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur keseragaman kandungan*

Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar menggunakan*Larutan uji 2*, *Larutan uji 3* atau *Larutan uji 4* yang sesuai.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 6,0% dan total cemaran tidak lebih dari 10,0%. Lakukan penetapan menggunakan kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$100\frac{r_i}{r_S}$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah semua respons puncak. *[CatatanAbaikan puncak cemaran yang lebih kecil dari 0,1%].*

Syarat lain Memenuhi syarat *pH* dan *Susut pengeringan* seperti tertera pada *Sefotaksim Natrium* dan memenuhi syarat *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan dapar fosfat 0,05M, *Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku,Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadardalam *Sefotaksim Natrium.*

Larutan uji 1 (digunakan jika ditetapkan uji *Keragaman bobot*) Timbang saksama lebih kurang 40 mg sefotaksim untuk injeksi, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan lebih kurang 40 mL *Larutan A*, aduk sampai larut dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. *[Catatan Gunakan larutan*

ini segera. Larutan dapat digunakan dalam waktu 24 jam, jika disimpan dalam lemari pendingin].

Larutan uji 2 (untuk kemasan botol infus dan vial). Konstitusikan satu wadah sefotaksim untuk injeksi dengan sejumlah volume minimum pelarut seperti tertera pada etiket. Balikkan wadah dan keluarkan seluruh isi menggunakan alat suntik dengan jarum hipodermik. Masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. *[Catatan Jangan bilas alat suntik atau wadah].* Pipet sejumlah volume larutan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Larutan A* hingga kadar sefotaksim lebih kurang 0,8 mg per mL. *[CatatanGunakan larutan ini segera. Larutan dapat digunakan dalam waktu 24 jam, jika disimpan dalam lemari pendingin].*

Larutan uji 3 (kemasan botol infus "*piggyback"*). Konstitusikan satu wadah sefotaksim untuk injeksi dengan sejumlah volume minimum pelarut seperti tertera pada etiket. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji 2*, mulai dari "Balikkan wadah".

Larutan uji 4 (produk ruahan, bila pada etiket dinyatakan jumlah sefotaksim dalam sejumlah volume larutan terkonstitusi). Konstitusikan satu wadah sefotaksim untuk injeksi dengan sejumlah volume pelarut seperti tertera pada etiket. Keluarkan dengan saksama sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 1000mg sefotaksim, menggunakan alat suntik dengan jarum hipodermik, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *LarutanA* sampai tanda. *[Catatan Jangan bilas alat suntik atau wadah].*Pipet sejumlah volume larutan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Larutan A* hingga kadar sefotaksim lebih kurang 0,8 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan segera. Larutan dapat digunakan dalam waktu 24 jam, jika disimpan dalam lemari pendingin].*

Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar*pada *Sefotaksim Natrium.* Hitung jumlah dalam µg sefotaksim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, dalam tiap mg sefotaksim untuk injeksi dengan rumus:

$$50\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

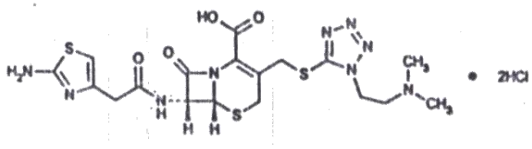
C adalah kadar *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah kemurnian sefotaksim, dalam µg per mg *Sefotaksim Natrium BPFI*; *W* adalah bobot dalam mg sefotaksim untuk injeksi yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefotaksim dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam mg sefotaksim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, dalam wadah dan larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$CP\left(\frac{L}{1000D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah sefotaksim yang tertera padaetiket dalam wadah atau dalam sejumlah volume larutan terkonstitusi yang digunakan dalam mg;*D* adalah kadar sefotaksim dalam mg per mL *Larutan uji 2, Larutan uji 3* atau *Larutan uji 4* sesuai jumlah yang tertera pada etiket wadah atau dalam sejumlah volume larutan terkonstitusi yang digunakan dan pengenceran selanjutnya dan simbol lainnya seperti tertera pada *Sefotaksim Natrium.*

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

SEFOTIAM HIDROKLORIDA
Cefotiam Hydrochloride



Asam 7(R)-[2-(2-amino-4-thiazoli)acetamido]-3-[[[1-[2-dimetilamino)etil]-1H-tetrazol-5-il]thio]metil]-3-cefem-4-karboksilat dihidroklorida
[66309-69-1]
$C_{18}H_{23}N_9O_4S_3.2HCl$ BM 598,56

Sefotiam Hidroklorida mengandung setara dengan tidak kurang dari 790 µg dan tidak lebih dari 925 µg per mg sefotiam, $C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur putih sampai kuning muda. Larut dalam metanol, sedikit larut dalam etanol.

Baku pembanding *Sefotiam Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Untuk penggunaan kuantitatif, tetapkan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan lembab, simpan pada suhu tidak lebih dari 5°. Buat larutan segera sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per mLdalam air menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sefotiam Hidroklorida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Pirogen <231> Memenuhi syarat, Jika pada etiket tertera steril atau dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk larutan injeksi.

Lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1,0 mL per kg yang mengandung 40 mg per mL sefotiam, $C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$ dalam larutan sodium karbonat bebas pirogen (dibuat dengan melarutkan 25,6 g sodium karbonat dalam 1000 mL *Air untuk injeksi* yang sebelumnya telah dipanaskan pada suhu 170° selama tidak kurang dari 4 jam).

Sterilitas <71> Memenuhi syarat. Bila pada etiket tertera steril. Lakukan penetapan menggunakan metode *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas*dari produk yang diuji.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 7,0%, Lakukan penyiapan *Larutan uji* seperti zat yang higroskopik, kecuali bila menggunakan campuran 20 mL *formamida P-metanol P* (2:1) (formamida sebelumnya sudah dikeringkan di atas *natrium sufat anhidrat P* selama 24 jam), sebagai pengganti metanol untuk melarutkan zat, dan untuk menetapkan kadar air dalam campuran formamida dan metanol.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* < 931>.

Fase gerak Larutkan 13,1 g *amonium sulfat P* dalam 850 mL air, atur pH hingga 6,5±0,1 menggunakan *amonium hidroksida 2 N*, tambahkan 150 mL *asetonitril P*. Saring menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefotiam Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air, dan encerkan secara kuantitatif hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1000 µg per mL. Masukkan 5,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung setara dengan lebih kurang 50 µg per mL sefotiam ($C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$.). Lakukan pengujian segera setelah *Larutan baku* dibuat.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan air sampai tanda. Pindahkan 5,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan fase gerak sampai tanda. Lakukan pengujian segera setelah *Larutan uji* dibuat.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Sefotiam Hidroklorida BPFI* dalam air hingga mengandung lebih kurang 1 mg per mL. Panaskan larutan pada suhu 95° selama 3 menit, dan dinginkan. Pindahkan 1 mLl larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*, efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak sefotiam tidak lebih dari 1985 lempeng teoritis bila dihitung menggunakan rumus:

$$5{,}545\left(\frac{t_r}{W_{h/2}}\right)^2$$

Faktor ikutan untuk sefotiam tidak lebih dari 1,8, dan simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif masing-masing lebih kurang 0,6 dan 1,0 de-tetrazol-sefotiam dan sefotiam; dan resolusi, *R*, antara puncak de-tetrazol-sefotiam dan puncak sefotiam tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg sefotiam, ($C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$.), dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefotiam* dalam µg per mL *Larutan baku* berdasarkan jumlah *Sefotiam Hidroklorida BPFI* yang ditimbang dalam pembuatan *Larutan baku*, dan faktor pengenceran; *W*adalah bobot dalam mg sefotiam hidroklorida yang ditimbang untuk pembuatan *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penandaan Jika dimaksudkan untuk penggunaan bentuk sediaan injeksi, pada etiket harus dicantumkan steril atau dimaksudkan untuk penyiapan sediaan injeksi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFOTIAM UNTUK INJEKSI
Cefotiam for Injection

Sefotiam untuk injeksi mengandung sejumlah sefotiam Hidroklorida, $C_{18}H_{23}N_9O_4S_3.2HCl$, yang setara dengan Sefotiam, $C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung sodium karbonat.

Baku pembanding *Sefotiam Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Untuk penggunaan kuantitatif, tetapkan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah

tertutup rapat, terlindung cahaya dan lembab, simpan pada suhu tidak lebih dari 5°. Buat larutan segera sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per mL dalam air menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sefotiam Hidroklorida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1,0 mL per kg yang mengandung 40 mg per mL sefotiam dalam *Air untuk injeksi*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 5,7–7,2; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung setara dengan sefotiam 100 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 6,0%, timbang saksama lebih kurang 100 mg, keringkan pada suhu 60° selama 3 jam dalam keadaan hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Sefotiam Hidroklorida*.

Larutan uji I (Jika dimaksudkan untuk wadah sekali pakai). Tambahkan sejumlah air yang telah diukur saksama sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Ambil seluruh isi larutan menggunakan jarum suntik yang sesuai, encerkan dengan air secara kuantitatif hingga diperoleh larutan yang mengandung setara dengan 1 mg sefotiam per mL. Pindahkan 5,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung setara dengan lebih kurang 50µg sefotiam per mL. Lakukan pengujian segera setelah larutan uji disiapkan.

Larutan uji 2 (Jika pada etiket dinyatakan jumlah sefotiam dalam sejumlah tertentu volume larutan terkonstitusi). Konstitusikan isi wadah injeksi dalam sejumlah volume air yang diukur saksama setara dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. Ukur saksama volume larutan terkonstitusi. Encerkan dengan air secara kuantitatif hingga diperoleh larutan yang mengandung setara dengan lebih kurang 1 mg sefotiam per mL. Pindahkan 5,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung setara dengan lebih kurang 50 µg per mL sefotiam. Lakukan pengujian segera setelah larutan uji disiapkan.

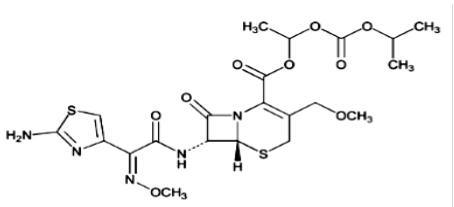
Prosedur Lakukan penetapan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Sefotiam Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg sefotiam, ($C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$), yang diambil dari wadah, atau bagian larutan terkonstitusi yang diambil, dengan rumus :

$$C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar sefotiam dalam µg per mL *Larutan baku* berdasarkan jumlah *Sefotiam BPFI* yang ditimbang dalam pembuatan *Larutan baku*, dan faktor pengenceran; *L* adalah jumlah dalam mg sefotiam dalam wadah seperti tertera pada etiket atau volume larutan terkonstitusi yang diambil; *D* adalah kadar dalam µg sefotiam per mL *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket wadah atau volume larutan terkonstitusi yang diambil dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak sefotiam dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan peyimpanan Dalam wadah untuk sediaan padat steril seperti tertera pada *Injeksi*.

SEFPODOKSIM PROKSETIL
Cefpodoxime Proxetil



(±)-1-Hidroksietil(+)-(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)glioksilamido]-3-(metoksimetil)-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilat, 7²-(Z)-(O-metiloksim), isopropil karbonat(ester) [87239-81-4]

$C_{21}H_{27}N_5O_9S_2$ BM 557,60

Sefpodoksim proksetil mengandung setara tidak kurang dari 690 µg dan tidak lebih dari 804 µg per mg sefpodoksim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih sampai putih kecoklatan. Tidak berbau sampai berbau lemah, mempunyai rasa pahit.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol mutlak; larut dalam asetonitril dan dalam metanol; sukar larut dalam eter.

Baku pembanding *Sefpodoksim Proksetil BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sefpodoksim Proksetil BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 15 µg per mL dalam *asetonitril P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sefpodoksim Proksetil BPFI.*

C. Larutkan 1 mg zat dalam 4 mL air, dinginkan dalam tangas es dan tambahkan 1 mL *asam sulfat 1 N,* tambahkan larutan *natrium nitrat P* (1 dalam 100) yang dibuat segar, diamkan selama 2 menit, tambahkan 1 mL larutan *amonium sulfamat P* (1 dalam 100). Diamkan selama 1 menit dan tambahkan 1 mL *N-(1-naftil)etilendiamina dihidroklorida LP*: terjadi warna ungu kemerahan.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 0,002%.

Perbandingan isomer Antara 0,5 dan 0,6. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Hitung perbandingan respons puncak sefpodoksim proksetil *R*-epimer terhadap total respons puncak sefpodoksim proksetil *S*-epimer dan sefpodoksim proksetil *R*-epimer.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Gunakan *Amonium asetat 0,02 M,* saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *Asetonitril P,* saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran antara *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Pengencer Campuran air-*asetonitril P* (2:1), awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Sefpodoksim Proksetil BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL. *[Catatan Gunakan sejumlah volume metanol P tidak lebih dari 10% total akhir volume larutan untuk membantu kelarutan.]*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 5 mL *metanol P,* jika perlu sonikasi, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan dibuat segar, jika disimpan pada suhu 8º dapat digunakan selama 24 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0	90	10	Kesetimbangan (10 menit)
0-10	90→68	10→32	Gradien
10-40	68	32	Isokratik
40-80	68→50	32→50	Gradien
80-85	50	50	Isokratik
85-90	50→25	50→75	Gradien
90-95	25	75	Isokratik
95-100	25→90	75→10	Gradien

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi sefpodoksim proksetil *R*-epimer adalah antara 37 dan 42 menit; waktu retensi relatif sefpodoksim proksetil *S*-epimer dan sefpodoksim proksetil *R*-epimer berturut-turut adalah 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak sefpodoksim proksetil *S*-epimer dan sefpodoksim proksetil *R*-epimer tidak kurang dari 4,0; efisiensi kolom sefpodoksim proksetil *R*-epimer tidak kurang dari 19.000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_T adalah total semua respons puncak dari *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Cemaran 1	0,86	3,0
Cemaran 2	1,27	1,0
Cemaran 3	1,39	1,0
Cemaran 4	>2,0	1,0
Cemaran lain	-	0,5
Total cemaran	-	6,0

Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran air-*asetonitril P* (6:4), awaudarakan.

Fase gerak Campuran *amonium asetat 0,02 M-asetonitril P* (6:4), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Sefpodoksim Proksetil BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 5 mL *metanol P,* encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring larutan menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 10 mL *metanol P,* encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring larutan menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif sefpodoksim proksetil *S*-epimer dan sefpodoksim proksetil *R*-epimer berturut-turut adalah 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak sefpodoksim proksetil *S*-epimer dan sefpodoksim proksetil *R*-epimer tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah µg sefpodoksim proksetil, $C_{21}H_{27}N_5O_9S_2$, setara dengan sefpodoksim dalam zat dengan rumus:

$$2000\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefpodoksim Proksetil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; P* adalah potensi sefpodoksim, ($C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$) dalam µg per mL *Sefpodoksim Proksetil BPFI; W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji; r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak sefpodoksim proksetil *S*-epimer dan sefpodoksim proksetil *R*-epimer dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu tidak lebih dari 25º.

TABLET SEFPODOKSIM PROKSETIL
Cefpodoxime Proxetil Tablets

Tablet Sefpodoksim Proksetil mengandung sefpodoksim proksetil setara dengan sefpodoksim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefpodoksim Proksetil BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

Waktu retensi puncak sefpodoksim proksetil *R*-epimer dan sefpodoksim proksetil *S*-epimer dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media: 900 mL *Larutan A*.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Larutan A Larutkan 54,5 g *glisina P* dan 42,6 g *natrium klorida P* dalam 500 mL air pada labu tentukur 1000-mL. Tambahkan hati-hati sambil diaduk 14,2 mL *asam hidroklorida P*, diamkan hingga dingin, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 mL larutan ini ke dalam labu yang sesuai dan encerkan dengan air hingga 900 mL untuk mendapatkan larutan dengan pH 3,0 ± 0,1. *[Catatan Jika perlu atur pH larutan ini dengan natrium hidroksida 10 N, agar ketika 50 mL larutan diencerkan dalam 900 mL air diperoleh pH Media disolusi 3,0 ± 0,1.]*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah sefpodoksim proksetil, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan *Larutan baku Sefpodoksim Proksetil BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 259 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> Tidak lebih dari 5,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefpodoksim proksetil.*

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Sefpodoksim Proksetil* BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 5 mL *metanol P,* encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring larutan menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg sefpodoksim, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 40 mL *Pengencer,* sonikasi selama 5 menit, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring larutan menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus.

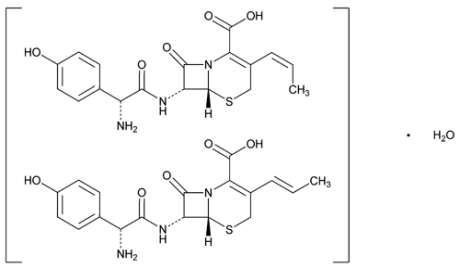
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sefpodoksim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$2CP\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefpodoksim Proksetil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; P* adalah potensi sefpodoksim, ($C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$) dalam µg per mg *Sefpodoksim Proksetil BPFI; r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah jumlah respons puncak sefpodoksim proksetil *S*-epimer dan sefpodoksim proksetil *R*-epimer dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

SEFPROZIL
Cefprozil



Asam (6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-(p-hidroksifenil)asetamido]-8-okso-3-propenil-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-ene-2-karboksilat monohidrat
[121123-17-9]
$C_{18}H_{19}N_3O_5S.H_2O$ BM 407,44
Anhidrat [92665-29-7] BM 389,43

Sefprozil mengandung tidak kurang dari 900 µg dan tidak lebih dari 1050 µg sefprozil, $C_{18}H_{19}N_3O_5S$ per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Isomer-Z Sefprozil BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Isomer-E Sefprozil BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Isomer-Z Sefprozil BPFI.*

B. Waktu retensi isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg zat per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak kurang dari 3,5% dan tidak lebih dari 6,5%.

Perbandingan isomer-E sefprozil Hitung perbandingan isomer-E sefprozil terhadap total isomer sefprozil menggunakan rumus:

$$\frac{E}{(E\ +\ Z)}$$

E adalah kadar isomer-E sefprozil dalam µg per mg yang diperoleh dari *Penetapan kadar* dan *Z* adalah kadar isomer-Z sefprozil dalam µg per mg yang diperoleh dari *Penetapan kadar* dengan perbandingan antara 0,06 dan 0,11.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 20,7 g *amonium fosfat monobasa P* dalam 1800 mL air. Atur pH hingga 4,4 dengan penambahan *asam fosfat P*. Tambahkan 200 mL *asetonitril P*, dan campur. Saring larutan menggunakan penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Penurunan perbandingan asetonitril menaikkan waktu retensi dan memperbaiki resolusi antara puncak isomer sefprozil]*

Larutan baku isomer-Z sefprozil Timbang saksama sejumlah *Isomer-Z Sefprozil BPFI*, larutkan dan

encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam]*

Larutan baku persediaan isomer-E sefprozil Timbang saksama sejumlah *Isomer-E sefprozil BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar akhir lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan baku isomer-E sefprozil Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar 0,025 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam]*

Larutan kesesuaian sistem Campurkan sejumlah volume sama *Larutan baku isomer-Z sefprozil* dan *Larutan baku persediaan isomer-E sefprozil. [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam*]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 3,9 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil berturut-turut adalah 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil tidak kurang dari 2,5; Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku isomer-Z sefprozil*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditetapkan dari puncak isomer-Z sefprozil tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis dihitung menggunakan rumus:

$$5{,}545\left(\frac{t_r}{W_{h/2}}\right)^2$$

t_r adalah waktu retensi isomer-Z sefprozil; $W_{h/2}$ adalah lebar puncak pada setengah tinggi puncak. Faktor ikutan ditetapkan dari puncak isomer-Z sefprozil tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,1 dihitung menggunakan rumus:

$$\frac{W_{0.1}}{2f}$$

$W_{0.1}$ adalah lebar puncak pada 10% tinggi; f adalah jarak dari puncak maksimum sampai tepi muka puncak, diukur pada titik 10% dari tinggi puncak. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku isomer-Z sefprozil*, *Larutan baku isomer-E sefprozil* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{CP}{M}\right)50$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isomer-Z sefprozil atau isomer-E sefprozil pada *Larutan uji* yang sesuai dengan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Isomer-Z sefprozil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku isomer-Z* atau kadar *Isomer-E sefprozil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku isomer-E sefprozil*; *P* adalah kadar sefprozil dalam µg per mg yang sesuai pada *Sefprozil BPFI*; *M* adalah jumlah sefprozil dalam mg pada *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam µg sefprozil, $C_{18}H_{19}N_3O_5S$ dalam tiap mg zat dengan menambahkan jumlah isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil dalam µg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET SEFPROZIL
Cefprozil Tablets

Tablet Sefprozil mengandung Sefprozil, $C_{18}H_{19}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isomer-Z Sefprozil BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Isomer-E Sefprozil BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Pengencer Buat campuran *aseton P* dan *asam hidroklorida 0,1 N* (4:1)

Fase gerak Buat campuran *butil alkohol P*-air-*asam asetat glasial P* (60:20:20).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Isomer-Z Sefprozil BPFI* dalam *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL, kocok 5 menit dan biarkan memisah. Gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan biarkan lempeng kering dalam lemari asam. Kemudian masukkan lempeng ke dalam bejana

kromatografi yang berisi uap iodum. Amati bercak pada lempeng. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

B. Waktu retensi Isomer-Z sefprozil dan Isomer-E sefprozil pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku isomer-Z sefprozil* dan *Larutan baku isomer-E sefprozil* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{19}N_3O_5S$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 4,4, Fase gerak, Larutan baku isomer-Z sefprozil, Larutan baku isomer-E sefprozil, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot, jika perlu encerkan hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku isomer-Z sefprozil, Larutan baku isomer-E sefprozil,* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg isomer-Z sefprozil yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times D \times V \times P \times F$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isomer-Z sefprozil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku isomer-Z sefprozil*; C_S adalah kadar *Isomer-Z Sefprozil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku isomer-Z sefprozil; D* adalah faktor pengeceran *Larutan uji*; *V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL; *P* adalah kadar *Isomer-Z Sefprozil BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah faktor koreksi, 0,001 mg per µg.

Hitung jumlah dalam mg isomer-E sefprozil yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times D \times V \times P \times F$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isomer-E sefprozil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku isomer-E sefprozil*; C_S adalah kadar *Isomer-E Sefprozil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku isomer-E sefprozil; D* adalah faktor pengeceran *Larutan uji; V* adalah volume *Media disolusi* dalam mL; *P* adalah kadar *Isomer-E Sefprozil BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah faktor koreksi, 0,001 mg per µg.

Hitung persentase sefprozil, $C_{18}H_{19}N_3O_5S$ yang terlarut menggunakan rumus:

$$\frac{(M_Z + M_E)}{L} \times 100$$

M_Z dan M_E berturut-turut adalah jumlah isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil dalam mg yang terlarut*; L* adalah kadar sefprozil dalam mg per tablet sesuai etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{18}H_{19}N_3O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 7,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 4,4, Fase gerak, Larutan baku isomer-Z sefprozil, Larutan baku persediaan isomer-E sefprozil, Larutan baku isomer-Z sefprozil, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefprozil.*

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL, campur dan sonikasi.

Larutan uji Pipet *Larutan uji persediaan,* encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL. Saring melalui penyaring 0,5 µm atau lebih halus. *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku isomer-Z sefprozil, Larutan baku isomer-E sefprozil,* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar isomer-Z sefprozil dalam mg per mL *Larutan uji* dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times P \times F$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isomer-Z sefprozil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku 1*; C_s adalah kadar *Isomer-Z Sefprozil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 1; P* adalah kadar *Isomer-Z Sefprozil BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah faktor koreksi, 0,001 mg per µg;.

Hitung kadar isomer-E sefprozil dalam mg per mL *Larutan uji* dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times P \times F$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isomer-E sefprozil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku 2*; C_s adalah kadar *Isomer-E Sefprozil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku 2; P* adalah kadar *Isomer-E Sefprozil BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah faktor koreksi, 0,001 mg per µg.

Hitung persentase sefprozil, $C_{18}H_{19}N_3O_5S$ dalam zat menggunakan rumus:

$$\left(\frac{C_Z + C_E}{C_U}\right) \times 100$$

C_Z dan C_E berturut-turut adalah kadar isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil dalam mg per mL *Larutan uji;* C_U adalah kadar sefprozil dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFPROZIL UNTUK SUSPENSI ORAL
Cefprozil for Oral Suspension

Sefprozil untuk suspensi oral adalah campuran kering dari sefprozil dan satu atau lebih dapar, perisa, pengawet, bahan pensuspensi dan pemanis. Mengandung Sefprozil, $C_{18}H_{19}N_3O_5S$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isomer-Z Sefprozil BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Isomer-E Sefprozil BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Pengencer Campuran *aseton P* dan *asam hidroklorida 0,1 N* (4:1).

Fase gerak Buat campuran *butil alkohol P*-air-*asam asetat glasial P* (60:20:20).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Isomer-Z Sefprozil BPFI* dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk sefprozil untuk suspensi oral, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 5 mg per mL, kocok 5 menit dan diamkan. Gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan biarkan lempeng kering dalam lemari asam. Kemudian masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi uap iodum. Amati bercak pada lempeng. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

B. Waktu retensi isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku isomer-Z sefprozil* dan *Larutan baku isomer-E sefprozil* pada *Penetapan kadar.*

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk sediaan padat dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk sediaan padat dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; dalam sefprozil untuk suspensi oral yang dikonstitusi seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 4,4, Fase gerak, Larutan baku isomer-Z sefprozil, Larutan baku persediaan isomer-E sefprozil, Larutan baku isomer-E sefprozil, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefprozil.*

Larutan uji persediaan Konstitusi satu wadah sefprozil untuk suspensi oral sesuai etiket. Pipet sejumlah alikot yang baru dicampur, bebas dari gelembung udara, encerkan dengan air hingga kadar 1 mg per mL, campur dan sonikasi. *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam]*

Larutan uji Pipet *Larutan uji persediaan,* encerkan dengan air hingga diperoleh kadar 0,3 mg per mL. Saring melalui penyaring 0,5 µm atau lebih halus. *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku isomer-Z sefprozil, Larutan baku isomer-E sefprozil,* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak utama. Hitung kadar isomer-Z sefprozil dalam mg per mL *Larutan uji* dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times P \times F$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isomer-Z sefprozil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku isomer-Z sefprozil;* C_s adalah kadar *Isomer-Z Sefprozil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku isomer-Z sefprozil; P* adalah kadar *Isomer-Z Sefprozil BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah faktor koreksi, 0,001 mg per µg.

Hitung kadar isomer-E sefprozil dalam mg per mL *Larutan uji* dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times P \times F$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isomer-E sefprozil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku isomer-E sefprozil*; C_s adalah kadar *Isomer-E Sefprozil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku isomer-E sefprozil; P*

adalah kadar *Isomer-E Sefprozil BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah faktor koreksi, 0,001 mg per µg.

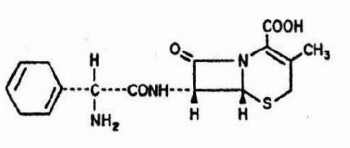
Hitung persentase sefprozil, $C_{18}H_{19}N_3O_5S$ dalam suspensi oral dengan rumus:

$$\left(\frac{C_Z + C_E}{C_U}\right) \times 100$$

C_Z dan C_E berturut-turut adalah kadar isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil dalam mg per mL *Larutan uji;* C_U adalah kadar sefprozil dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFRADIN
Cephradine



Asam (6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-(1,4-sikloheksadien-1-il)asetamido]-3-metil-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4,2,0]okt-2-ena-2-karboksilat [38821-53-3]

$C_{16}H_{17}N_3O_4S$	BM 349,41
Monohidrat [31828-50-9]	
non-stokiometrikhidrat	BM 367,43
Dihidrat [58456-46-3]	BM 385,44

Sefradin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg dan tidak lebih dari 1050 µg per mg terhadap total sefalosporin (campuran sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dan sefaleksin $C_{16}H_{17}N_3O_4S$) dihitung terhadap zat anhidratnya.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan Agak **s**ukar larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Sefradin BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dalam lemari pembeku. *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.Bentuk monohidrat dari sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sefradin BPFI.*

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Keamanan Memenuhi syarat untuk antibiotik; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251>, melalui oral, menggunakan 0,5 mL larutan yang dibuat dengan melarutkan sejumlah zat yang ditimbang saksama dalam larutan *metilselulosa P* (4000 cps) (1 dalam 100) hingga diperoleh kadar sefradin 40 mg per mL.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg zat per mL.

Air<1031>*Metode I* Tidak lebih dari 6,0%, kecuali jika bentuk dihidrat, antara 8,5% dan 10,5%.

Batas Sefaleksin Tidak lebih dari 5,0%, dihitung sebagai anhidrat; Menggunakan kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*, hitung persentase, sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ dalam sefradin, dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_{Ux}}{r_U}\right)$$

r_{Ux} adalah respons puncak sefaleksin pada kromatogram *Larutan uji*; $r_U$adalah jumlah respons puncak sefaleksin dan sefradin pada kromatogram *Larutan uji.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P-natrium asetat 0,5 M-asam asetat 0,7 N* (782:200:15:3). Saring larutan melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih halus dan awaudarakan sebelum digunakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefradin BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Fase gerak* yang dalam tiap mL mengandung lebih kurang 0,5 mg *Sefradin BPFI* dan 0,5 mg *Sefaleksin BPFI.*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 30 mL *Fase gerak* dan sonikasi.Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir

lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif sefaleksin dan sefradin masing-masing adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak sefaleksin dan sefradin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, total sefalosporin (jumlah sefaleksin dan sefradin) dalam tiap mg sefradin yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{CP}{M}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefradin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; P* adalah potensi *Sefradin BPFI* dalam µg per mg; *M* adalah jumlah dalam mg sefradin yang digunakan pada *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak sefradin dan sefaleksin *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL SEFRADIN
Cephradine Capsules

Kapsul Sefradin mengandung Sefradin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dihitung sebagai jumlah sefradin anhidrat, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dan sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$.

Baku pembanding *Sefradin BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dalam lemari pembeku. *Sefaleksin BPFI.*

Identifikasi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak 1 Campuran *n-heksan P-tetradekan P* (95:5).

Fase gerak 2 Campuran *asam sitrat 0,1 N-dinatrium fosfat 0,1 N*-larutan *ninhidrin P* (1 dalam 15 *aseton P*) (60:40:1,5).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang sejumlah *Sefradin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 3 mg per mL.

Larutan uji Masukkan isi 1 kapsul, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar sefadrin lebih kurang 3 mg per mL, saring.

Prosedur Masukkan lempeng kromatografi ke dalam bejana berisi *Fase gerak 1* sedalam 1 cm, biarkan fase gerak merambat setinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Totolkan masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Biarkan bercak mengering, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak 2*, biarkan fase gerak merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 110° selama 10 menit. Warna dan harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60º selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg campuran isi dari 4 kapsul yang ditimbang saksama.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,12 N.*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi,* kemudian bandingkan dengan serapan *Larutan baku Sefradin BPFI* yang diketahui kadarnya padamedia yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 255 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_4$**S**, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P-natrium asetat 0,5 M-asam asetat 0,7 N* (782:200:15:3). Saring larutan melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih halus dan awaudarakan sebelum digunakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefradin BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Fase gerak* yang dalam tiap mL mengandung lebih kurang 0,5 mg *Sefradin BPFI* dan 0,5 mg *Sefaleksin BPFI.*

Larutan uji Timbang saksama isi tidak kurang dari 20 kapsul dalam wadah yang sesuai dan sudah ditara, hitung bobot rata-rata tiap kapsul. Campur serbuk

hingga homogen. Timbang saksama serbuk yang setara dengan lebih kurang 125 mg sefradin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 50 mL *Fase gerak*, sonikasi selama lebih kurang 15 menit dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 10 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, buang 5 mL filtrat pertama. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif sefaleksin dan sefradin masing-masing adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak sefaleksin dan sefradin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sefadrin dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C \times P \times 0{,}25$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sefradin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Sefradin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; P* adalah potensi *Sefradin BPFI* dalam µg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jumlah sefadrin dinyatakan dalam bentuk sefadrin anhidrat ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$).

TABLET SEFRADIN
Cephradine Tablets

Tablet Sefradin mengandung sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dan sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dihitung terhadap jumlah sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$dan sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$.

Baku Pembanding. *Sefradin BPFI* tidak boleh di keringkan sebelum digunakan. Bentuk dihidrat dari sefradin. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Sefaleksin BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Bentuk monohidrat dari sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk.

Identifikasi. Campur sejumlah serbuk tablet dengan air hingga kadar sefradin lebih kurang 3 mg per mL dan saring (*Larutan uji).* Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Kapsul Sefradin* mulai dengan "*Masukkan* lempeng kromatografi yang sesuai": Harga *Rf* bercak utama pada kromatogram larutan ujisama dengan *Larutan baku*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,12 N*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu : 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku *Sefradin BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 255 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman Sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031>*Metode 1* Tidak lebih dari 6,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam sefradin.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam blender kaca kecepatan tinggi yang berisi sejumlah volume air yang diukur saksama, hingga kadar tidak kurang dari 5 mg per mL, dan diblender selama 4 ± 1 menit. Encerkan sejumlah volume *Larutan uji* secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar sefradin lebih kurang 0,5 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*ke dalam kromatografi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sefradin (jumlah sefradin dan sefaleksin) dalam zat uji dengan rumus:

$$(CP)\left(\frac{L}{1000D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefradin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; P* adalah potensi dalam µg per mg *Sefradin BPFI*; *L* adalah jumlah sefradin sesuai etiket dalam mg per tablet; *D* adalah kadar sefradin dalam mg per mL *Larutan uji;* r_U dan r_S berturut-turut adalah

jumlah respons puncak sefradin dan sefaleksin *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFRADIN UNTUK INJEKSI
Cephradinum for Injection

Sefradin untuk injeksi mengandung sefradin $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dihitung sebagai jumlah sefradin dan sefaleksin.

Baku Pembanding *Sefradin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Bentuk dihidrat dan sefradin. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Sefaleksin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Bentuk monohidrat dan sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada saat akan digunakan: memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Identifikasi Encerkan isi dari satu wadah sefradin untuk injeksi dengan air hingga diperoleh larutan uji yang mengandung 3 mg sefradin per mL. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Kapsul Sefradin* mulai dengan *"Masukkan lempeng kromatografi yang sesuai":* harga *Rf* bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg sefradin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 8,0 dan 9,6; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; Lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dengan tekanan tidak lebih dari 5mmHg pada suhu 60º selama 3 jam, menggunakan 100 mg zat yang ditimbang saksama.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* dalam *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada kromatografi <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan *Sistem kromatografi* Buat seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Sefradin*.

Larutan uji 1(Menggunakan wadah dosis tunggal). Konstitusikan zat dalam air yang diukur saksama sesuai jumlah pelarut seperti tertera pada etiket. Keluarkan semua isi yang dapat dikeluarkan menggunakan jarum suntik hipodermik yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5mg per mL sefradin.

Larutan uji 2 (Pada etiket dinyatakan jumlah sefradin dalam sejumlah volume larutan konstitusi). Konstitusikan sefradin untuk injeksi dalam sejumlah air yang diukur saksama, sesuai jumlah pelarut yang tertera pada etiket. Encerkan sejumlah volume larutan konstitusi yang diukur saksama dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5mg per mL sefradin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sefradin (jumlah sefradin dan sefaleksin) yang dikeluarkan dari wadah atau dalam larutan konstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$(CP)\left(\frac{L}{1000D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefradin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; P* adalah potensi dalam µg per mg *Sefradin BPFI*; *L* adalah jumlah sefradin sesuai etiket dalam mg per wadah yang digunakan untuk penyiapan *Larutan uji 1* atau dalam volume larutan konstitusi yang digunakan untuk penyiapan *Larutan uji 2*; *D*adalah kadar sefradin dalam mg per mL *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket wadah atau dalam larutan konstitusi yang digunakan, dan tingkat pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak sefradin dan sefaleksin *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

SEFRADIN UNTUK SUSPENSI ORAL
Cephradine for Oral Suspension

Sefradin untuk Suspensi Oral adalah campuran kering sefradin dan satu atau lebih dapar, zat warna, pengencer dan perisa yang sesuai. Mengandung

Sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, dihitung sebagai hasil penjumlahan dari Sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dan Sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$.

Baku pembanding *Sefradin BPFI*; tidak boleh di keringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk dihidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada tempat dingin. *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada saat akan digunakan untuk penetapan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara titrimetri.

Identifikasi Konstitusikan 1 wadah sefradin untuk suspensi oral seperti tertera pada etiket. Campur sejumlah suspensi yang diperoleh dengan air hingga kadar sefradin lebih kurang 3 mg per mL, saring (*Larutan uji*). Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Kapsul Sefradin*, mulai dari "masukkan lempeng kromatografi": harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku*.

Keseragaman sediaan <911> Untuk bahan padat yang dikemas dalam wadah tunggal; Memenuhi syarat.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi yang dikonstitusikan seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefradin.*

Larutan uji Konstitusikan sefradin untuk suspensi oral seperti tertera pada etiket. Encerkan saksama sejumlah volume suspensi, yang dibuat segar dan bebas gelembung, dengan *Fase gerak* hingga kadar sefradin lebih kurang 0,5 mg per mL. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, buang 5 mL filtrat pertama.

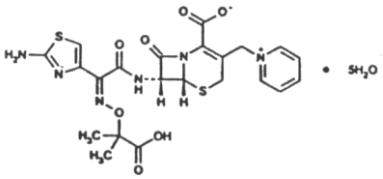
Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah sefradin (penjumlahan dari sefradin dan sefaleksin), dalam mg per mL suspensi oral yang terkonstitusi, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)(CP)\left(\frac{L}{1000D}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah hasil penjumlahan respons puncak sefradin dan sefaleksin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar sefradin dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Sefradin BPFI* dalam µg per mg; *L* adalah kadar sefradin dalam mg per mL suspensi oral yang terkonstitusi seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar sefradin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket setelah konstitusi dan faktor pengenceran.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFTAZIDIM
Ceftazidime



1-[[(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-tiazolil)glioksil amido]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-azabisiklo [4.2.0]okt-2-en-3-il]metil]piridium hidroksida, garam sendiri, 7^2-(Z)-[O(1-karboksi-1-metiletil) oksim], pentahidrat[78439-06-2]

$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2.5\ H_2O$ BM 636,65
Anhidrat BM 546,59

Seftazidim mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur warna putih hingga krim.

Kelarutan Larut dalam alkali dan dimetil sulfoksida; sedikit larut dalam dimetil formamida, dalam metanol dan air; tidak larut dalam aseton, dalam etanol, dalam kloroform, dalam dioksan, dalam eter, dalam etil asetat dan dalam toluen.

Baku pembanding *Seftazidim Pentahidrat BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, udara, dan kelembapan, simpan dalam lemari pembeku. *Isomer Delta-3-Seftazidim BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Sterilitas <71> Bila pada etiket dinyatakan steril, memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji, kecuali bila menggunakan *Cairan A* yang untuk setiap 1000 mL yang telah ditambahkan 10 g natrium bikarbonat sebelum disterilkan.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari antara 13,0% dan 15,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 300 mg zat.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan steril atau dilakukan proses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi atau bentuk sediaan steril lain, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Seftazidim untuk Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7 Larutkan 42,59 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan 27,22 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 1000 mL.

Fase gerak Campur 40 mL *asetonitril P* dan 200 mL *Dapar pH 7*, encerkan dengan air hingga 2000 mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 1 μm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah lebih kurang 29 mg *Seftazidim Pentahidrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 2,5 mL *Dapar pH 7* dan kocok sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda. *[CatatanLindungi larutan dari cahaya]*. Segera sebelum dilakukan kromatografi, masukkan 5,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung seftazidim lebih kurang 100 μg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 115 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi 10,0 mL *Dapar pH 7*, kocok sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya]*. Segera sebelum dilakukan kromatografi, masukkan 5,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan *Isomer Delta-3-Seftazidim BPFI* lebih kurang 0,1 mg per mL dalam *Dapar pH 7*. Lakukan kromatografi segera setelah mencampur 1 mL larutan ini dengan 8 mL air dan 1 mLl larutan induk yang digunakan untuk membuat *Larutan baku.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak seftazidim dan puncak isomer delta-3-seftazidim tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak kurang dari 0,75 dan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, dengan rumus:

$$C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar seftazidim dalam μg per mL. *Larutan baku*; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI SEFTAZIDIM
Ceftazidime Injection

Injeksi Seftazidim adalah larutan isoosmotik steril seftazidim dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung satu atau lebih larutan dapar yang sesuai dan bahan pengatur tonisitas. Injeksi Seftazidim mengandung seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket

Baku pembanding *Seftazidim Pentahidrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, udara dan kelembapan, dalam lemari pembeku. *Isomer Delta-3-Seftazidim BPFI* ; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Pirogen <231> Memenuhi syarat, lakukan penetapan menggunakan injeksi tanpa pengenceran dengan dosis uji 80 mg per kg bobot kelinci.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftazidim.*

Larutan uji Biarkan satu wadah Injeksi hingga mencair dan campur. Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg seftazidim, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Dapar pH 7* sampai tanda. Masukkan 5,0 mL larutan ini pada labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air hingga tanda.

Prosedur Lakukan seperti *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftazidim.* Hitung jumlah dalam mg seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, per mL injeksi dengan rumus:

$$0{,}5\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar seftazidim dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL, r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk injeksi* seperti tertera pada *Injeksi*. Simpan dalam kondisi beku.

SEFTAZIDIM UNTUK INJEKSI
Ceftazidime for Injection

Seftazidim untuk Injeksi adalah campuran steril seftazidim dan natrium karbonat atau arginin. Mengandung seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dihitung terhadap zat kering. Mengandung bahan bebas natrium karbonat atau bahan bebas arginin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Seftazidim Pentahidrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan udara, dalam lemari pembeku. *L-Arginin BPFI*; *Seftazidim Delta-3-Isomer BPFI; Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan Kadar*.

B. Larutkan dalam *asam hidroklorida 1 N* dengan efervesen, menghasilkan gelembung tidak berwarna, jika bereaksi dengan *kalsium hidroksida LP*: akan segera terbentuk endapan putih.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,1 unit *Endotoksin FI* per mg seftazidim.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5. Lakukan penetapan menggunakan larutan terkonstitusi dari wadah bersegel. *[Catatan Hati-hati untuk mengeluarkan tekanan selama konstitusi.]* Larutan ini mengandung kadar 100 mg per mL.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas sediaan*.

Bahan partikulat <751> Larutan injeksi memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Susut pengeringan <1121> Lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 25º selama 4 jam sebelum digunakan dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg menggunakan 300 mg zat: jika mengandung arginin, susut pengeringan tidak lebih dari 12,5% dan jika mengandung natrium karbonat tidak lebih dari 13,5%. Jika mengandung arginin, gunakan persentase penyusutan, m, untuk menghitung bahan bebas arginin pada zat kering dari *Larutan uji 1* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*. Jika mengandung natrium karbonat, panaskan residu dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg dan suhu 100º dengan penambahan waktu 3 jam. Hitung total persentase penyusutan. Gunakan persentase ini untuk menghitung bahan bebas natrium karbonat pada zat kering dari *Larutan uji 1* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Natrium karbonat *[Catatan Jika ada]*

Larutan kalium klorida Timbang 19,07 g *kalium klorida P* larutkan dalam air hingga 1000 mL.

Blangko Pipet 10 mL *Larutan kalium klorida*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *natrium klorida P*, keringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 14 µg per mL. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10,0 mL *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu encerkan secara bertahap dengan air hingga kadar natrium karbonat lebih kurang 12,5 µg per mL. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10,0 mL *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi natrium 589,0 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "*hollow"* katoda natrium dan nyala asetilen-udara, menggunakan *Blangko*. Hitung persentase natrium karbonat, Na_2CO_3, dalam seftazidim untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{0{,}1 \times C}{M}\right) \times \left(\frac{105{,}99}{116{,}88}\right)$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar natrium klorida dalam µg per mL dari *Larutan baku*; *M* adalah jumlah dalam mg seftazidim untuk injeksi tiap mL *Larutan uji; 105,99* adalah bobot molekul natrium karbonat; *116,88* adalah dua kali bobot molekul natrium klorida. Gunakan persentase ini untuk menghitung zat kering dan bahan bebas natrium karbonat pada penetapan *Larutan uji 1* dalam *Penetapan kadar*.

Piridin Tidak lebih dari 0,4% piridin ditemukan dari sediaan yang mengandung natrium karbonat. Tidak lebih dari 0,3% piridin ditemukan dari sediaan yang mengandung arginin. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran 300 mL *asetonitril P* dan 100 mL *amonium fosfat monobasa 0,25 M,* encerkan dengan air hingga 1000 mL. Atur pH hingga 7,0 ± 0,1 dengan penambahan *amonium hidroksida P.* Saring larutan menggunakan penyaring dengan porositas 1 µm dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7 Timbang 5,68 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan 3,63 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam air hingga 1000 mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 250 mg piridin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Dapar pH 7* sampai tanda. Larutan ini mengandung piridin dengan kadar lebih kurang 25 µg per mL. *[Catatan Larutan dibuat segera sebelum digunakan.]*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 660 mg zat yang baru dikeluarkan dari wadah, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, segera mungkin tambahkan *Dapar pH 7* sampai tanda. Larutan ini mengandung seftazidim lebih kurang 6,6 mg per mL. Simpan larutan ini pada tempat sejuk dan gunakan dalam waktu 1 jam.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase piridin dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C}{W}\right) \times 10$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak piridin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar piridin dalam µg per mL *Larutan baku;* dan *W* adalah bobot dalam mg seftazidim untuk injeksi.

Arginin *[Catatan Jika ada]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang 1,15 g *amonium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 800 mL air. Atur pH hingga 2,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P,* encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (750:250), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Seftazidim Pentahidrat BPFI* dan *L-Arginin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat yang baru dikeluarkan dari wadah, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 206 nm dan prakolom berukuran 4,6 mm x 50 cm yang berisi bahan pengisi *L27* dan kolom analitik berukuran 4 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L20*. Laju alir lebih

kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak seftazidim dan arginin tidak kurang dari 6,0; faktor ikutan tidak lebih dari 4,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase arginin, $C_6H_{14}N_4O_2$ dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak arginin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *L-Arginin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* dan C_U adalah kadar seftazidim untuk injeksi dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan persentase ini untuk menghitung bahan anhidrat dan bebas arginin pada penetapan *Larutan uji 1* dalam *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7 Timbang 42,59 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan 27,22 g *kalium fosfat monobasa* P, larutkan dalam air hingga 1000 mL.

Fase gerak Campuran 40 mL *asetonitril P* dan 200 mL *Dapar pH 7,* encerkan dengan air hingga 2000 mL. Saring menggunakan penyaring dengan porositas 1 µm dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 29 mg *Seftazidim Pentahidrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL yang berisi 2,5 mL *Dapar pH 7,* kocok hingga larut, encerkan dengan air sampai tanda . *[Catatan Larutan terlindung dari cahaya].* Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung kadar lebih kurang 100 µg per mL. *[Catatan Larutan dibuat segera sebelum digunakan.]*

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Seftazidim Delta-3-Isomer BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 7* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 8 mL air dan 1 mL *Larutan baku.*

Larutan uji 1 Timbang saksama sejumlah seftazidim untuk injeksi setara dengan 250 mg seftazidim, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Larutan terlindung dari cahaya].* Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Larutan dibuat segera sebelum digunakan.]*

Larutan uji 2 (Untuk sediaan dosis tunggal) Konstitusikan seftazidim untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah air, yang diukur saksama sesuai dengan volume yang tertera pada etiket. Ambil semua isi menggunakan jarum dan siring, encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. *[Catatan Larutan terlindung dari cahaya].* Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Larutan dibuat segera sebelum digunakan.]*

Larutan uji 3 (Jika pada etiket tertera kadar seftazidim dalam volume larutan terkonstitusi yang ditetapkan) Konstitusikan seftazidim untuk injeksi yang terdapat dalam wadah dengan sejumlah air, yang diukur saksama sesuai dengan volume yang tertera pada etiket. Encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. *[Catatan Larutan terlindung dari cahaya].* Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Larutan dibuat segera sebelum digunakan.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara seftazidim dan seftazidim delta-3-isomer tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak kurang dari 0,75 dan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, dihitung terhadap zat kering dan bebas natrium karbonat atau bahan bebas arginin dalam serbuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left[\frac{C}{W \times (100 - m - s)}\right] \times 25000$$

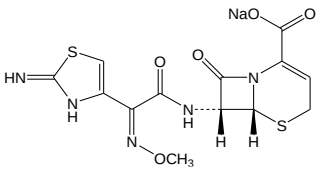
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Seftazidim BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; W* adalah jumlah seftazidim untuk injeksi dalam mg per mL dari *Larutan uji 1*; *m* adalah jumlah persentase susut pengeringan; *s* adalah persentase jumlah natrium karbonat atau arginin dalam seftazidin untuk injeksi. Hitung jumlah dalam mg seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, yang diambil dari wadah atau yang dikonstitusikan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{L}{D}\right) \times C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg seftazidim berdasarkan yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar seftazidim dalam µg per mL *Larutan uji 2* atau *Larutan uji 3* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket atau larutan konstitusi yang digunakan dan pengenceran selanjutnya.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*, terlindung dari cahaya.

SEFTIZOKSIM NATRIUM
Ceftizoxime Sodium



Natrium (6R,7R)-7[2-(2-imino-4-tiazolin-4-il-glioksil amido]8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4,2,0]okt-2-ena-2-karboksilat 7²-(Z)-(O-metiloksim) [68401-82-1]
$C_{13}H_{12}N_5NaO_5S_2$ BM 405,39

Seftizoksim Natrium mengandung Seftizoksim, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, setara dengan tidak kurang dari 850 µg dan tidak lebih dari 995 µg per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai kuning pucat.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Seftizoksim BPFI*,tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada tempat yang sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; Lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 10.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 8,5%.

Syarat lain Jika etiket terteraseftizoksim natrium steril, memenuhi syarat uji*Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Seftizoksim untuk Injeksi*. Jika etiket tertera seftizoksim natriumharus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Seftizoksim untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,6 Larutkan 1,42 g *asam sitrat monohidrat P* dan 1,73 g *natrium fosfat dibasa P* dalam air hingga 1000 mL.

Dapar pH 7,0 Larutkan 3,63 g *kalium fosfat monobasa P* dan 10,73 g *natrium fosfat dibasa P* dalam air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 3,6-asetonitril P* (9:1). Saring melalui penyaring dengan porositas 1 µm atau lebih halus, dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan 1,2 g asam salisilat dalam 10 mL *metanol P*, dan encerkan dengan *Dapar pH 7,0* hingga 200 mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Seftizoksim BPFI*, larutkan dalam *Dapar pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *DaparpH 7,0* sampai tanda. Larutan ini mengandung seftizoksim lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat dan lakukan seperti pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5-10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; resolusi, *R*, antara analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 4; waktu retensi relatif seftizoksim dan asam salisilat berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam µg seftizoksim, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{M}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Seftizoksim BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *M* adalah kadar seftizoksim natrium dalam mg per mL *Larutan uji*; dan $R_U$dan $R_S$berturut-turut adalah perbandingan respons puncak seftizoksim terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI SEFTIZOKSIM
Ceftizoxime Injection

Injeksi Seftizoksim adalah larutan steril Seftizoksim Natrium dalam pengencer mengandung satu atau lebih bahan pengatur tonisitas dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Seftizoksim Natrium yang setara dengan Seftizoksim, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Seftizoksim BPFI,*tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, udara dan kelembapan, dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,10 unit Endotoksin FI per mg seftizoksim.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas.*

pH <1071> Antara 5,5 dan 8,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi persyaratan untuk *Injeksi volume kecil*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,6; Dapar pH 7,0; Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku, dan *Sistem Kromatografi* lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Seftizoksim Natrium.*

Larutan uji Biarkan satu wadah injeksi mencair, dan campur. Pipet sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 40 mg seftizoksim, ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Seftizoksim Natrium*. Hitung jumlah dalam mg sefizoksim, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, dalam tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$2000\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

V adalah volume dalam mL injeksi yang digunakan, dan notasi lain seperti tertera pada *Seftizoksim Natrium.*

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah untuk injeksi seperti tertera pada *Injeksi*. Simpan dalam bentuk beku.

Penandaan Memenuhi persyaratan etiket seperti tertera pada *Injeksi.* Pada etiket harus dicantumkan "cairkan sesaat sebelum digunakan" dan cantumkan kondisi penyimpanan yang paling baik. Dan larutan tidak boleh dibekukan kembali.

SEFTIZOKSIM UNTUK INJEKSI
Ceftizoxime for Injection

Seftizoksim untuk Injeksi mengandung Seftizoksim Natrium setara dengan Seftizoksim, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$,tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Seftizoksim BPFI,*tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat pada tempat sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat larutan terkonstitusi seperti tertera pada *Injeksi*; dibuat pada saat akan digunakan.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,10 unit Endotoksin FI per mg seftizoksim.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas.*

Bahan partikulat <751> Memenuhi persyaratan untuk Injeksi volume kecil.

Syarat lain Memenuhi uji *Identifikasi*, *Sifat hablur*, *pH* dan *Air* seperti tertera pada *Seftizoksim natrium* dan memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,6, *Dapar pH 7,0*, *Fase gerak*, *Larutan baku internal*, dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Seftizoksim Natrium.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Seftizoksim BPFI* larutkan dalam *Dapar pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan uji 1 (jika dinyatakan dalam wadah dosis tunggal). Konstitusikan *Seftizoksim untuk Injeksi* dalam sejumlah volume air, yang diukur saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume larutan yang diukur saksama dengan *Dapar pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

Larutan uji 2 (jika dinyatakan jumlah seftizoksim dalam volume larutan terkonstitusi). Konstitusikan *Seftizoksim untuk Injeksi* dalam sejumlah volume air, yang diukur secara saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume larutan yang diukur saksama dengan *Dapar pH 7,0* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Dapar pH 7,0* sampai tanda.

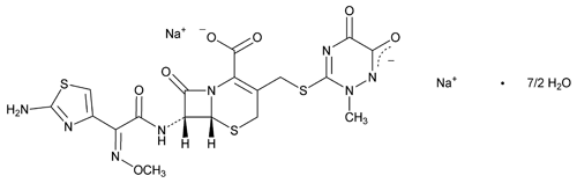
Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Seftizoksim Natrium*. Hitung jumlah dalam mg seftizoksim, $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$, dalam larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

L adalah jumlah seftizoksim dalam mg yang tertera pada etiket, atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan;*D* adalah kadar seftizoksim dalam mg per mL *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket atau volume larutan terkonstitusi yang digunakan, dan tingkat pengenceran; *C* adalah kadar *Seftizoksim BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan $R_S$berturut-turut adalah perbandingan respons puncak seftizoksim terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk bahan padat steril seperti yang tercantum pada *Injeksi*.

SEFTRIAKSON NATRIUM
Ceftriaxone Sodium



(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-tiazolil)glioksil amido]-8-okso-3-[{(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-iokso, as-triazin-3-il)tio}-metil]-5-tia-1-azabisiklo {4,2,0]okt-2-ene-2-asam karboksilat,7^2-(Z)-(O-metiloksima), garam dinatrium, seskuaterhidrat [104376-79-6]

$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$. 3½ H_2O BM 661,60
Anhidrat BM 598,56

Seftriakson Natrium mengandung setara dengan tidak kurang dari 795 µg per mg seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, dihitung sebagai zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga jingga kekuningan.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam metanol; sangat sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Seftriakson Natrium BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam lemari pendingin. Setelah dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat.*Isomer E Seftriakson Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan simpan dalam tempat dingin dan kering. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Seftriakson Natrium BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg seftriakson.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Air <1031>*Metode I* Antara 8,0% dan 11,0%.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan *Seftriakson Natrium Steril*, harus memenuhi syarat *Sterilitas dan Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Seftriakson untuk injeksi*. Bila dinyatakan pada etiket *Seftriakson Natrium* dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Seftriakson untuk injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7,0 Larutkan 13,6 g *kalium fosfat dibasa P* dan 4,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 1000 mL. Atur pH dengan penambahan *asam fosfat P* atau *kalium hidroksida 10 N* hingga 7,0 ± 0,1.

Dapar pH 5,0 Larutkan 25,8 g *natrium sitrat P* dalam 500 mL air, atur pH dengan penambahan larutan *asam sitrat P* (1 dalam 5) hingga 5,0 ± 0,1, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Larutkan 3,2 g *tetraheptilamonium bromida P* dalam 400 mL *asetonitril P*, tambahkan 44 mL *Dapar pH 7,0* dan 4 mL *Dapar pH 5,0*, tambahkan air hingga 1000 mL. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 μm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Seftriakson Natrium BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,2 mg per mL. Gunakan larutan ini segera.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI* dalam *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan baku* hingga diperoleh larutan dengan kadar *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI* dan*SeftriaksonNatrium BPFI* masing-masing 160 μg per mL. Gunakan larutan ini segera.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg seftriakson natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Gunakan larutan ini segera.

Sistem Kromatografi. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 4,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; resolusi, *R*, antara puncak isomer E seftriakson dan seftriakson tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 μL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam μg seftriakson, ($C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$), per mg zat uji dengan rumus :

$$200\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Seftriakson Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Seftriakson Natrium BPFI* dalam μg seftriakson per mg; *W* adalah jumlah dalam mg, seftriakson natrium yang digunakan dalam *Larutan uji;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

INJEKSI SEFTRIAKSON
Ceftriaxone Injection

Injeksi Seftriakson adalah larutan steril seftriakson natrium dalam pengencer yang mengandung satu atau lebih pengatur tonisitas dalam *Air untuk injeksi* mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Seftriakson Natrium BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam lemari pendingin. Setelah dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat. *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan simpan dalam tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama seftriakson dalam *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,2 unit Endotoksin FI per mg seftriakson.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil.*

Penetapan kadar Lakukan Penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada kromatografi <931>.

Dapar pH 7,0, Dapar pH 5,0, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftriakson natrium*.

Larutan uji Biarkan satu wadah Injeksi mencair dan campur. Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 40 mg seftriakson, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Gunakan larutan ini segera.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Seftriakson Natrium*. Hitung jumlah dalam mg per mL seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, larutan injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$200\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Seftriakson Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam mL; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Injeksi* seperti tertera pada *Injeksi*. Pertahankan dalam keadaan beku.

SEFTRIAKSON UNTUK INJEKSI
Ceftriaxone for Injection

Seftriakson untuk Injeksi mengandung seftriakson natrium setara dengan tidak kurang dari 776 µg seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ per mg, dihitung sebagai zat anhidrat dan setara dengan tidak kurang dari seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Seftriakson Natrium BPFI* simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI*; *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Seftriakson natrium BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat terkonstitusi seperti tertera pada *Injeksi*; dibuat pada saat akan digunakan dengan melarutkan *Seftriakson untuk Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,20 unit *Endotoksin FI* per mg seftriakson.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas sediaan*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil.*

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0. Lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 8,0% dan 11,0%.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lindungi larutan mengandung seftriakson natrium dari cahaya.]*

Larutan A, Larutan B, Larutan C, Dapar, Fase gerak dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Seftriakson Natrium BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk injeksi, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak seftriakson dan E-isomer

seftriakson tidak kurang dari 3,0. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk seftriakson dan E-isomer seftriakson seperti tertera pada Tabel.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak seftriakson dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Seftriakson Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar seftriakson dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; P* adalah potensi seftriakson dalam µg per mg *Seftriakson Natrium BPFI; F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Deasetilsefotaksim lakton	0,20	0,5
Asam 7-aminosefalosporin	0,34	-
Analog seftriakson triazin	0,62	1,0
Seftriakson benzotiazolil oksim	0,72	0,2
Deasil seftriakson	0,78	1,0
Seftriakson	1,0	-
Isomer seftriakson-3-ena	1,3	0,3
E-Isomer seftriakson	1,4	1,0
Cemaran lain	-	0,2
Total cemaran	-	5,0

Abaikan puncak kurang dari 0,1%.

Penetapan kadar Lakukan Penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada kromatografi <931>. *[Catatan Lindungi larutan mengandung seftriakson natrium dari cahaya.]*

Larutan A Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 9 g per liter dalam air.

Larutan B Buat larutan *natrium fosfat dibasa dodekahidrat P* 24 g per liter dalam air.

Larutan C Buat larutan *asam sitrat* 20 g per liter dalam air, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 10 N* sebelum diencerkan.

Dapar Campuran 389 mL *Larutan A* dan 611 mL *Larutan B*, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 10 N* atau *asam fosfat P*.

Fase gerak Larutkan masing-masing 2,0 g *tetradesilamonium bromida P* dan *tetraheptilamonium bromida P* dalam campuran 440 mL air, 55 mL *Dapar*, 5,0 mL *Larutan C* dan 500 mL *asetonitril P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Sefriakson Natrium BPFI* dan *E-Isomer Seftriakson Natrium BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 50 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Seftriakson Natrium BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,3 mg per mL.

Larutan uji 1 Timbang saksama sejumlah serbuk injeksi, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar seftriakson lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan uji 2 (Untuk sediaan dosis tunggal). Konstitusikan seftriakson untuk injeksi dengan sejumlah volume air seperti tertera pada etiket. Pindahkan seluruh isi ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan uji 3 (Jika pada etiket tertera kadar seftriakson dalam volume larutan terkonstitusi yang ditetapkan). Pipet sejumlah volume ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatgram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara seftriakson dan E-isomer seftriakson tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,7%. *[Catatan waktu retensi relatif untuk seftriakson dan E-isomer seftriakson berturut-turut adalah 1,0 dan 1,4.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji 1*, *Larutan uji 2*, atau *Larutan uji 3* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg per mg seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ dalam serbuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P$$

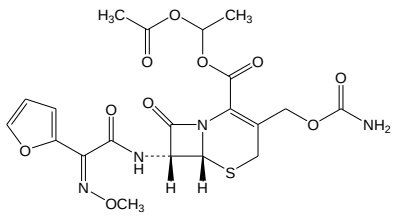
r_U dan r_S adalah respons puncak seftriakson dari *Larutan uji 1* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Seftriakson Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar seftriakson dalam mg per mL dari *Larutan uji 1* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi seftriakson dalam µg per mg *Seftriakson Natrium BPFI*. Hitung persentase seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ dalam seftriakson untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

r_U adalah respons puncak seftriakson dari *Larutan uji 2* atau *Larutan uji 3;* r_S adalah respons puncak seftriakson dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Seftriakson Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar seftriakson dalam mg per mL dari *Larutan uji 2* atau *Larutan uji 3* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; P* adalah potensi seftriakson dalam µg per mg *Seftriakson Natrium BPFI; F* adalah faktor konversi, 0,001 mg per µg.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*, terlindung dari cahaya.

SEFUROKSIM AKSETIL
Cefuroxime Axetil



(RS)-1-hidroksietil(6R,7R)-7-[2-(2-furil) glioksilamido]-3-(hidroksimetil)-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en2-karboksilat,7²-(Z)-(O-metiloksim),1-asetat 3-karbamat [64544-07-6]
$C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ BM 510,48

Sefuroksim Aksetil adalah campuran diastereo isomer dari Sefuroksim aksetil $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$, mengandung setara dengan tidak kurang dari 745 µg dan tidak lebih dari 875 µg per mg sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan

A. Bentuk amorf mudah larut dalam aseton; larut dalam kloroform, dalam etil asetat dan dalam metanol; sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam eter dan dalam air.

B. Bentuk hablur mudah larut dalam aseton; agak sukar larut dalam kloroform, dalam etil asetat dan dalam metanol; sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam eter dan dalam air.

Baku pembanding *Sefuroksim Aksetil BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif; simpan dalam lemari pendingin, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Isomer Delta-3 Sefuroksim Aksetil BPFI*, tidak boleh dikeringkan; simpan di lemari pembeku dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Sefuroksim Aksetil BPFI.*

Sifat hablur <1091> Partikel yang tidak memperlihatkan "*birefringence"* atau tidak menunjukkan posisi gelap adalah amorf sedangkan partikel yang memperlihatkan "*birefringence"* dan menunjukkan posisi gelap adalah hablur.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

Perbandingan diastereoisomer Antara 0,48 dan 0,55. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Amonium fosfat monobasa 0,2 M, *Fase gerak*, *Larutan baku internal*, *Larutan resolusi*, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi.*Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar.

Hitung perbandingan diastereoisomer A sefuroksim aksetil terhadap jumlah diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereoisomer B sefuroksim aksetil dengan rumus:

$$\frac{r_A}{(r_A + r_B)}$$

r_A dan r_B berturut-turut adalah respons puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereo isomer B sefuroksim aksetil.

Penetapan kadar *[Catatan Gunakan segera Larutan baku dan Larutan uji atau simpan dalam lemari pendingin dan gunakan pada hari pembuatan]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Amonium fosfat monobasa 0,2 M Timbang 23 g *amonium fosfat monobasa P* dan masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Amonium fosfat monobasa 0,2 M–metanol P* (620:380), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah asetanilida, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 5,4 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Sefuroksim Aksetil BPFI*, dan masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan campur.

Larutan isomer delta-3sefuroksim aksetil Timbang saksama sejumlah *Isomer Delta-3 Sefuroksim Aksetil BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,16 mg per mL.

Larutan resolusi Ke dalam labu tentukur 50-mL, masukkan 10 mL *Larutan baku persediaan*, 5 mL *Larutan baku internal* dan 3,8 mL *Larutan isomer delta-3sefuroksim aksetil*. Encerkan dengan *Amonium fosfat monobasa 0,2 M* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5 mL *Larutan baku internal* dan 3,8 mL *metanol P*, encerkan dengan *Amonium fosfat monobasa 0,2 M* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Segera pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5 mL *Larutan baku internal* dan 3,8 mL *metanol P*, encerkan dengan *amonium fosfat monobasa 0,2 M* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L13* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asetanilida, diastereo isomer B sefuroksim aksetil, diastereoisomer A sefuroksim aksetil, isomer delta-3 sefuroksim aksetil berturut-turut adalah lebih kurang 0,4; 0,8; 0,9 dan 1,0. Resolusi, *R*, antara puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereoisomer B sefuroksim aksetil tidak kurang dari 1,5 dan antara puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan isomer delta-3 sefuroksim aksetil tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

Hitung jumlah dalam µg sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{W_S}{W_U}\right)\left(\frac{P_S}{100}\right)(100-K)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

W_S adalah bobot *Sefuroksim Aksetil BPFI* dalam mg yang digunakan untuk pembuatan *Larutan baku;* W_U bobot zat dalam mg yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji;* $P_S$adalah kadar sefuroksim dalam µg per mg *Sefuroksim Aksetil BPFI*; *K* adalah kadar air *Sefuroksim Aksetil BPFI* dalam persen; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan jumlah respons puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereoisomer B sefuroksim aksetil terhadap respons puncak baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Cantumkan bentuk amorf atau hablur.

TABLET SEFUROKSIM AKSETIL
Cefuroxime Axetil Tablets

Tablet Sefuroksim Aksetil mengandung Sefuroksim Aksetil setara dengan Sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefuroksim AksetilBPFI*, tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif; simpan dalam lemari es, dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Isomer Delta-3 Sefuroksim Aksetil BPFI,*tidak boleh dikeringkan; simpan di lemari pembeku dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi relatif puncak utama sefuroksim aksetil diastereoisomer A terhadap baku internal dan sefuroksim aksetil diastereoisomer B terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,07 N*

Alat tipe 2: 55 rpm.

Waktu: 15 dan45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Sefuroksim Aksetil BPFI* dengan kadar setara lebih kurang 0,01 sampai 0,02 mg per mL sefuroksim dalam media yang sama pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 278 nm.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 60% (*Q*) dan dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (*Q*) $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dari jumlah yang tertera pada etiket, kecuali untuk tablet yang mengandung setara dengan 500 mg sefuroksim,

dalam waktu 15 menit, harus larut tidak kurang dari 50% (*Q*) dan dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (*Q*) $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dari jumlah yang tertera pada etiket*Uji 2* Jika produk memenuhi uji ini, penandaan mencantumkan memenuhi

Uji disolusi 2.

Media disolusi, Waktu dan *Prosedur*: Lakukan seperti tertera pada *Uji 1*.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 60% (*Q*) dan dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (*Q*) $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan<911> Memenuhi syarat.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 6,0%.

Penetapan kadar *[Catatan Gunakan segera Larutan baku dan Larutan uji atau simpan dalam lemari pendingin dan gunakan pada hari pembuatan]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Amonium fosfat monobasa 0,2 M, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan resolusi, Larutan baku persediaan, Larutan isomer delta-3sefuroksim aksetil, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapankadar* dalam *Sefuroksim aksetil*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet, masukkan serbuk tablet dengan bantuan *metanol P* ke dalam labu tentukur dengan kapasitas yang cukup untuk membuat larutan dengan kadar setara dengan lebih kurang 2 mg per mL sefuroksim. Tambahkan *metanol P* ke dalam labu tentukur kurang lebih setengah dari kapasitas labu dan kocok secara mekanik lebih kurang 10 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring larutan dan pipet 5 mL filtrat ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 5 mL *Larutan baku internal* dan 8,8 mL *metanol P*, encerkan dengan *Amonium fosfat monobasa 0,2 M* sampai tanda.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam *Sefuroksim aksetil.*

Hitung jumlah dalam mg sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

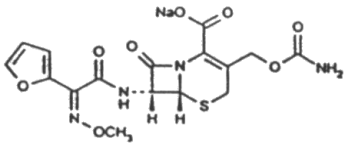
$$\left(\frac{V}{12.500N}\right)\left(\frac{P_S W_S}{100}\right)(100-K)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

V adalah kapasitas labu tentukur dalam mL, yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan; W_S adalah bobot *Sefuroksim Aksetil BPFI* dalam mg yang digunakan untuk pembuatan *Larutan baku;* P_S adalah kadar sefuroksim dalam µg per mg *Sefuroksim Aksetil BPFI*; *K* adalah kadar air *Sefuroksim Aksetil BPFI* dalam persen; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan jumlah respons puncak diastereoisomer A sefuroksim aksetil dan diastereoisomer B sefuroksim aksetil terhadap respons puncak baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Cantumkan tablet mengandung sefuroksim aksetil amorf atau hablur. Jika tablet mengandung campuran sefuroksim aksetil amorf dan hablur, penandaan mencantumkan persentase masing-masing komponen. Cantumkan uji disolusi yang digunakan jika *Uji 1* tidak digunakan.

SEFUROKSIM NATRIUM
Cefuroxime Sodium



Natrium (6R,7R)-7-[2-(2-furil)glioksilamido]-3-(hidroksimetil)-8-okso-5-tia-1-azabisiklo [4.2.0] okt-2-ena-2-karboksilat,7²-(Z)-(O-metiloksim), karbamat (ester) [56238-63-2]

$C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ BM 446,37

Sefuroksim Natrium mengandung setara dengan tidak kurang dari 855 µg dan tidak lebih dari 1000 µg sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih atau sedikit kekuningan.

Kelarutan Mudah larut dalam air, larut dalam metanol, sangat sukar larut dalam etanol, eter, etil asetat dan kloroform.

Baku pembanding *Sefuroksim Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering, terhindar dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukan puncak utama sefuroksim dengan waktu retensi yang sama seperti pada *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 3,5%.

Syarat lain Bila dalam etiket tertera bahwa Sefuroksim Natrium adalah steril, memenuhi syarat seperti tertera pada *Sterilitas* dan *Endotoksin bakteri* dalam *Sefuroksim untuk Injeksi*. Bila dalam etiket tertera *Sefuroksim Natrium* dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Sefuroksim untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan Penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar asetat pH 3,4 Masukkan 50 mL *natrium asetat 0,1 M* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan *asam asetat 0,1 N* sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Dapar asetat pH 3,4 – asetonitril P* (lebih kurang 10:1). Saring melalui penyaring membran (dengan porositas 1 μm atau lebih halus), dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan *orsinol P* dengan kadar 1,5 mg per mL dalam air.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefuroksim Natrium BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet segera 5 mL, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini mengandung sefuroksim lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet segera 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 nm x 15 cm berisi bahan pengisi *L15* dengan ukuran partikel 5 μm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1300 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0; resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 3,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak utama; waktu retensi relatif sefuroksim dan orsinol berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0 Hitung jumlah dalam μg sefuroksim, ($C_{16}H_{16}N_4O_8S$), per mg sefuroksim natrium dengan rumus :

$$1000\left(\frac{C}{M}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sefuroksim Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *M* adalah kadar sefuroksim natrium dalam mg per mL dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefuroksim terhadap puncak baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFUROKSIM UNTUK INJEKSI
Cefuroxime for Injection

Sefuroksim untuk injeksi mengandung sejumlah sefuroksim natrium, $C_{16}H_{16}N_4NaO_8S$ setara dengan sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefuroksim Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering, terhindar dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, larutan terkonstitusi untuk penggunaan intravena yang dibuat dari *Sefuroksim untuk Injeksi* memenuhi syarat untuk *Larutan terkonstitusi* seperti *Penandaan* pada*Injeksi*.

Endotoksin bakteri Tidak lebih dari 0,10 unit Endotoksin FI per mg sefuroksim**.**

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Keseragaman sediaan Memenuhi syarat.
Prosedur keseragaman kandungan Lakukan penetapan seperti pada *Penetapan kadar* pada masing-masing wadah menggunakan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* atau keduanya, bila diperlukan.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat, untuk *Injeksi Volume Kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat *Identifikasi, pH* dan *Air* pada *Sefuroksim Natrium.* Juga memenuhi syarat untuk *Penandaan* pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 3,4, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Sefuroksim Natrium.*

Larutan uji 1 (Bila sediaan dalam wadah dosis tunggal). Konstitusikan *Sefuroksim untuk Injeksi* ke dalam sejumlah air yang diukur saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Ambil seluruh isi menggunakan jarum suntik hipodermik yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar sefuroksim lebih kurang 1 mg per mL. Pipet segera 5 mL larutan yang telah terkonstitusi ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji 2 (Bila pada etiket tertera jumlah sefuroksim dalam volume tertentu larutan terkonstitusi atau suspensi). Konstitusikan *Sefuroksim untuk Injeksi* dalam sejumlah air, yang diukur saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Sejumlah volume larutan terkonstitusi atau suspensi yang diukur saksama, encerkan dengan air hingga kadar sefuroksim lebih kurang 1 mg per mL. Pipet segera 5mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti Prosedur yang tertera pada Penetapan kadar dalam Sefuroksim Natrium. Hitung jumlah dalam mg sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, yang dikeluarkan dari wadah atau bagian dari larutan yang terkonstitusi atau suspensi yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{R_u}{R_s}\right)$$

C adalah kadar sefuroksim dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg sefuroksim dalam wadah atau dalam volume larutan yang dikonstitusi atau suspensi yang digunakan; *D* adalah kadar sefuroksim dalam mg per mL *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan etiket pada wadah atau larutan yang dikonstitusi atau suspensi yang digunakan; R_u dan R_s berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefuroksim terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Jika dilakukan uji *Keseragaman sediaan* menggunakan *Prosedur keseragaman kandungan,* maka gunakan rata-rata hasil uji sebagai *nilai penetapan*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi.*

SELENIUM SULFIDA
Selenium Sulfide

Selenium sulfida [7488-56-4]

SeS_2 BM 143,09

Selenium Sulfida mengandung tidak kurang dari 52,0% dan tidak lebih dari 55,5% Se.

Pemerian Serbuk, coklat kemerahan sampai jingga terang, hampir tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam pelarut organik.

Identifikasi

A. Saring 20 mL larutan yang dibuat seperti tertera pada Penetapan kadar, pada 10 mL filtrat tambahkan 5 mL air dan 5 g *urea P*. Panaskan hingga mendidih, dinginkan dan tambahkan 2 mL larutan *kalium iodida P* (1dalam 10), terjadi warna jingga kekuningan sampai jingga, dan segera menjadi gelap (menunjukkan adanya selenium).

B. Biarkan larutan yang diperoleh pada *Identifikasi A* selama 10 menit, saring, pada filtrat tambahkan 10 mL *barium klorida LP:* larutan menjadi keruh (menunjukkan adanya belerang).

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Senyawa selenium yang larut Tidak lebih dari 5 bpj.

Larutan uji Campur 10,0 g zat dengan 100,0 mL air dalam labu 250 mL, diamkan selama 1 jam sambil sering dikocok, lalu saring. Pada 10,0 mL filtrat tambahkan 2 mL asam format 2,5 M, encerkan dengan air hingga 50 mL, campur dan atur pH hingga 2,5±0,5. Tambahkan 2 mL larutan *3,3 –diaminobenzidina hidroklorida P* (1 dalam 200) yang baru dibuat, campur, biarkan selama 45 menit, atur pH hingga 6,5 ± 0,5dengan penambahan amonium hidroksida 6 N. Pindahkan ke dalam corong pisah, tambahkan 10,0 mL *toluen P*, kocok kuat selama 1 menit, biarkan lapisan memisah, buang lapisan air.

Larutan baku Dengan menggunakan 10,0 mL larutan *asam selenat P* yang mengandung 0,5 µg selenium per mL, buat larutan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dengan "tambahkan 2 mL asam format 2,5 M".

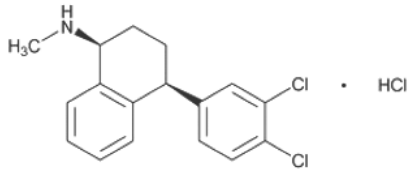
Prosedur Ukur serapan lapisan toluen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 1 cm pada panjang gelombang 420 nm, terhadap blangko yang dibuat dari jumlah pereaksi dan perlakuan yang sama seperti tertera pada *Larutan uji*: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 25 mL *asam nitrat berasap P*, digesti dengan pemanasan hati-hati sampai larut sempurna. Dinginkan, pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 250-mL yang berisi 100 mL air, dinginkan lagi, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 mL larutan, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 25 mL air dan 10 g *urea P*, panaskan hingga mendidih. Dinginkan, tambahkan 3 mL *kanji LP*, 10 mL larutan *kalium iodida P* (1 dalam 10) dan segera titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,05 N LV*. Lakukan juga penetapan pada blangko untuk koreksi.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,05 N
setara dengan 987,0 µg Se

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SERTRALIN HIDROKLORIDA
Sertraline Hydrochloride



(1S,4S)-4-(3,4-Diklorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftilamin hidroklorida [79559-97-0]
$C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ BM 342,69

Sertralin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam isopropil; agak sukar larut dalam etanol mutlak; sangat sukar larut dalam aseton.

Baku pembanding *Sertralin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Sertralin Hidroklorida BPFI; Campuran Sertralin Hidroklorida Rasemat BPFI; Asam Benzoat BPFI; Asam Mandelat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sertralin Hidroklorida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan pucak sertralin hidroklorida dari *Larutan kesesuaian sistem* seperti yang diperoleh pada uji batas *(R,R) Sertralin Hidroklorida*.

C. Larutkan 10 mg zat dalam 5 mL *etanol mutlak P,* tambahkan 5 mL air. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,50%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

(R,R) Sertralin hidroklorida Tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *heksan P-2-propanol P-dietilamin P* (960:40:1,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Campuran Sertralin Hidroklorida Rasemat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Tambahkan 4 mL larutan amonia encer (1 dalam 10) dan 10 mL *heksan P,* kocok sampai fase organik jernih, tunggu memisah, pipet 2 mL lapisan atas ke dalam labu tentukur 20-mL dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Sertralin Hidroklorida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Tambahkan 4 mL larutan amonia encer (1 dalam 10) dan 10 mL *heksan P,* kocok sampai fase organik jernih, tunggu memisah, pipet 1 mL lapisan atas ke dalam labu tentukur 10-mL, dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda, encerkan larutan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *heksan P* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Tambahkan 4 mL larutan amonia encer (1 dalam 10) dan 10 mL *heksan P,* kocok sampai fase organik jernih, tunggu memisah, gunakan lapisan atas.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L40* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 5º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak sertralin dan *(R,R)* Sertralin tidak kurang dari 2,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. *[Catatan Waktu retensi*

relatif sertralin dan (R,R) Sertralin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,16.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase *(R,R)* Sertralin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak *(R,R)* Sertralin dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak sertralin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sertralin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sertralin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Cemaran organik

Prosedur 1

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutan mengandung *amonium fosfat monobasa P* dalam air dengan kadar 5,8 g per L. Atur pH hingga 4,2 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (48:52), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Sertralin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Sertralin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sertralin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L45* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A sertralin (trans-*R,S* isomer) dan sertralin tidak kurang dari 2,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel 1.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sertralin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sertralin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
2,3 isosertralin	0,32	0,15
4-Desklorosertralin	0,42	0,20
3-Desklorosertralin	0,60	0,20
Asam Mandela	0,70	0,10
Sertralin	1,0	-
Senyawa sejenis A sertralin (trans-*R,S* isomer)	1,19	0,10
Senyawa sejenis A sertralin (trans-*S,R* isomer)	1,64	0,10
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

Prosedur 2 Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas*, seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Sertralin Hidroklorida BPFI* dan 0,5 mg *Senyawa Sejenis A Sertralin Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam 2 mL *metanol P* pada tabung sentrifus bersumbat. Tambahkan 0,2 mL larutan *kalium karbonat P* 25%, vorteks selama 30 detik. Tambahkan 8 mL *metilen klorida P.* Tutup tabung, dan vorteks selama 60 detik. Tambahkan 1 g *natrium sulfat anhidrat P*, campur dan sentrifus selama 5 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 2 mL *metanol P* pada tabung sentrifus bersumbat. Tambahkan 0,2 mL larutan *kalium karbonat P* 25%, vorteks selama 30 detik. Tambahkan 8 mL *metilen klorida P.* Tutup tabung, dan vorteks selama 60 detik. Tambahkan 1 g *natrium sulfat anhidrat P*, campur dan sentrifus selama 5 menit.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala kolom 0,53 mm x 30 m dilapisi leburan silika (*G3)* setebal 1,0 µm. Suhu injektor 250°, suhu detektor 280° dan atur suhu kolom sebagai berikut:

suhu awal (°)	kenaikan suhu (°/menit)	suhu akhir (°)	waktu tunggu pada suhu akhir (menit)
200	0	200	1
200	2	260	8

Gunakan gas *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 9 mL per menit, perbandingan *split* 1:10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah antara senyawa senjenis A sertralin dan sertralin tidak kurang dari 15.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 1 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah total semua respons puncak *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel2.*

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
3,4-Deskloro sertralin	0,5	0,2
3-Deskloro sertralin dan 4-Deskloro sertralin	0,7	0,8
Sertralin	1,0	-
Senyawa sejenis A sertralin	1,05	0,2
Sertralon	1,1	0,2
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran*	-	1,5

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%

*tidak termasuk asam mandelat dan 1R,4R sertralin hidroklorida

Asam mandelat Tidak lebih dari 0,2%. *[Catatan Lakukan uji ini jika menggunakan Cemaran organik Prosedur 2.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 1 g *natrium dodesilsulfat P* dalam 800 mL air. Tambahkan 200 mL *asetonitril P* dan 1 mL *asam fosfat P.*

Larutan B Larutkan 1 g *natrium dodesilsulfat P* dalam 100 mL air. Tambahkan 900 mL *asetonitril P* dan 1 mL *asam fosfat P.*

Pengencer Campuran *Larutan A* dan *Larutan B* (50:50).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti yang tertera pada *Sistem Kromatografi.*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Asam Benzoat BPFI* dan *Asam Mandelat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,005 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Mandelat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	60	40
8	60	40
9	10	90
16	10	90
16,1	60	40
20	60	40

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam benzoat dan asam mandelat tidak kurang dari 5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif asam mandelat, asam benzoat dan sertralin berturut-turut adalah lebih kurang 0,2; 0,3 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam mandelat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam mandelat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Asam Mandelat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sertralin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Pada 28,6 mL *asam asetat glasial P* tambahkan secara perlahan sambil diaduk 34,8 mL *trietilamin P,* encerkan dengan air sampai 100 mL. Ambil 10 mL larutan ini, encerkan dengan air hingga 1 L.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar* (45:15:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sertralin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Laju alir lebih kurang 1,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 2 kali waktu retensi sertralin dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sertralin hidroklorida, $C_{17}H_{17}Cl_2N$.HCl, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sertralin hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sertralin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sertralin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu tidak lebih dari 40º.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Cemaran organik Prosedur 1,* cantumkan uji *Cemaran organik* yang digunakan.

TABLET SERTRALIN HIDROKLORIDA
Sertraline Hydrochloride Tablets

Tablet Sertralin Hidroklorida mengandung sertralin hidroklorida, setara dengan sertralin basa, $C_{17}H_{17}Cl_2N$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sertralin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Campuran Sertralin Hidroklorida Rasemat BPFI.*

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Uji 1

Dapar asetat Timbang 3,0 g *natrium asetat trihidrat P* tambahkan 1,6 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 1 L, atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Media disolusi: 900 mL *Dapar asetat.*

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-asam fosfat P 0,1%* (1:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Sertralin Hidroklorida BPFI* tambahkan sejumlah kecil *metanol P* tidak lebih dari 5% volume labu untuk melarutkan sertralin, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,56 mg per mL.

Larutan baku

Untuk kekuatan tablet 50, 100, 150 dan 200 mg Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,056 mg per mL.

Untuk kekuatan tablet 25 mg Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,028 mg per mL.

Larutan uji Saring alikot menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL untuk kekuatan tablet 50, 100, 150 dan 200 mg atau 20 µL untuk kekuatan tablet 25 mg) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur

respons puncak utama. Hitung persentase sertralin hidroklorida setara dengan sertralin basa, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{L}\right) \times \left(\frac{306{,}23}{342{,}69}\right) \times D \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sertralin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah kekuatan tabet dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *306,23* dan *342,69* berturut-turut adalah bobot molekul sertralin dan sertralin hidroklorida; *D* adalah faktor pengenceran dari *Larutan uji; V* adalah volume *Media disolusi* 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) sertralin basa, $C_{17}H_{17}Cl_2N$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2.

Dapar asetat pH 4,5 Timbang 6,8 g *natrium asetat trihidrat P*, tambahkan 32 mL *asam asetat 2 N*, encerkan dengan air hingga 1 L, atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat 2 N.*

Media disolusi: 900 mL *Dapar asetat pH 4,5*

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Campur 3 mL *asam asetat glasial P* dan 7 mL *trietilamina P*, encerkan dengan air hingga 1 L.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar* (10:4:8). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sertralin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (*L*/800) mg per mL. *L* adalah kekuatan dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Larutan uji Saring alikot menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sertralin hidroklorida setara dengan sertralin basa, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{L}\right) \times \left(\frac{306{,}23}{342{,}69}\right) \times D \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sertralin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah kekuatan tablet dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *306,23* dan *342,69* berturut-turut adalah bobot molekul sertralin dan sertralin hidroklorida*; D* adalah faktor pengenceran dari *Larutan uji; V* adalah volume *Media disolusi,* 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) sertralin basa, $C_{17}H_{17}Cl_2N$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 3

Dapar asetat pH 4,5 Timbang 6,8 g *natrium asetat trihidrat P*, atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat 2 N.*

Media disolusi: 900 mL *Dapar asetat pH 4,5*

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutan 0,8 g per L *amonium asetat P* tambahkan 10 mL *trietilamina P*, atur pH hingga 5,5 ± 0,05 dengan *asam fosfat P*

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (35:65). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Sertralin Hidroklorida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan *Media disolusi* hingga 70% dari volume akhir. Sonikasi, dan tambahkan *Media disolusi* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sertralin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (*L*/800) mg per mL. *L* adalah kekuatan dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Larutan uji Saring alikot menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sertralin hidroklorida setara dengan sertralin basa, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{L}\right) \times \left(\frac{306{,}23}{342{,}69}\right) \times D \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sertralin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah kekuatan tablet dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *306,23* dan *342,69* berturut-turut adalah bobot molekul sertralin dan sertralin hidroklorida*; D* adalah faktor pengenceran dari *Larutan uji; V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) sertralin basa, $C_{17}H_{17}Cl_2N$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Masing-masing produk degradasi tidak lebih dari 0,2% dan total produk degradasi tidak lebih dari 2,0%, tidak termasuk 1*R*,4*R cis-isomer* sertralin*. [Catatan Larutan dibuat segar.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutan mengandung *kalium fosfat monobasa P* dengan kadar 2,72 g per L. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *trietilamina P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asetonitril P-Dapar* (6:3:11), atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *trietilamina P,* saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Sertralin Hidroklorida Rasemat BPFI* dan *Sertralin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut 5 µg per mL dan 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sertralin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL*. [Catatan Sonikasi selama 10 menit untuk melarutkan tablet.]* Saring menggunakan penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus. Buang beberapa mL filtrat pertama dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L45* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sertralin dan 1*R*,4*R cis-isomer* sertralin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%. *[Catatan Waktu retensi relatif* 1*R*,4*R cis-isomer* sertralin *dan* sertralin *berturut-turut 0,9 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing produk degradasi dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{Cu}\right) \times \left(\frac{306{,}23}{342{,}69}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing produk degradasi dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak sertralin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sertralin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sertralin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 306,23* dan *342,69* berturut-turut adalah bobot molekul sertralin dan sertralin hidroklorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P-asam fosfat P* 0,1% (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sertralin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *asam fosfat P* 0,1% sebanyak 50% volume labu, sonikasi selama 15 menit untuk menghacurkan tablet. Tambahkan sejumlah *metanol P* setara dengan 40% volume labu, sonikasi kembali selama 10 menit, dinginkan larutan dan encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. Saring larutan menggunakan penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus. Buang beberapa mL filtrat pertama, gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu

kolom pada 30º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 2 kali waktu retensi sertralin dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sertralin basa, $C_{17}H_{17}Cl_2N$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{Cu}\right) \times \left(\frac{306{,}23}{342{,}69}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sertralin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sertralin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *306,23* dan *342,69* berturut-turut adalah bobot molekul sertralin dan sertralin hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Disolusi Uji 1*, cantumkan uji disolusi yang digunakan.

SETIL ALKOHOL
Cetyl Alcohol

$CH_3(CH_2)_{14}\,CH_2OH$

1-Heksadekanol [124-29-8; 36653-82-4]
$C_{16}H_{34}O$ BM 242,44

Setil Alkohol mengandung tidak kurang dari 90,0% $C_{16}H_{34}O$, selebihnya terdiri dari alkohol lain yang sejenis.

Pemerian Serpihan putih licin, granul, atau kubus, putih; bau khas lemah; rasa lemah

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam eter, kelarutan bertambah dengan naiknya suhu.

Baku pembanding *Stearil Alkohol BPFI***;** tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Setil Alkohol BPFI***;** tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji*sesuaidengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 45° dan 50°; kecuali zat uji dimasukkan ke dalam tangas pada suhu lebih kurang sama dengan suhu kamar.

Bilangan asam Tidak lebih dari 2; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>

Bilangan iodum Tidak lebih dari 5; lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan Minyak Lemak* <491>.

Bilangan hidroksil Antara 218 dan 238. Timbang saksama lebih kurang 2 g masukkan ke dalam labu 250-mL yang kering bersumbat kaca, tambahkan 2 mL *piridina P*, kemudian 10 mL *toluena P*. Tambahkan ke dalam campuran ini 10,0 mL larutan asetil klorida yang dibuat dengan mencampur 10 mL *asetil klorida P dan* 90 mL *toluena P*. Tutup dan celupkan ke dalam tangas air pada suhu antara 60° dan 65° selama 20 menit. Tambahkan 25 mL air, tutup kembali dan kocok kuat-kuat selama beberapa menit untuk menguraikan kelebihan asetil klorida. Netralkan dengan *natrium hidroksida 1 M LV* menggunakan indikator 0,5 mL *fenolftalein LP* sampai warna merah muda yang tidak berubah, kocok kuat-kuat menjelang akhir titrasi untuk menjaga agar larutan tetap dalam kondisi teremulsi. Lakukan penetapan blangko. Selisih jumlah mL *natrium hidroksida 1 M LV* yang digunakan pada penetapan *Larutan uji* dan *Larutan blangko*, dikalikan dengan 56,1 dan hasilnya dibagi dengan bobot dalam g setil alkohol yang digunakan, adalah bilangan hidroksil dari setil alkohol.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 90 mg *Setil Alkohol BPFI* dan 10 mg *Stearil Alkohol BPFI*, larutkan dalam 10,0 mL *etanol P*.

Uji kesesuaian sistem Suntikkan 2 µl *Larutan kesesuaian sistem* dan hitung resolusi, R, setil alkohol dan stearil alkohol: tidak kurang dari 4,0. Lakukan penyuntikan ulang 2 µl *Larutan kesesuaian sistem* hingga diperoleh perbandingan luas puncak antara setil alkohol dan stearil alkohol pada lima kali penyuntikan ulang masing-masing sekitar 1,5% terhadap rata-rata dari perbandingan luas puncak pada kelima penyuntikan.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 3 mm x 2 m berisi bahan pengisi 10% fase diam *G2* pada partikel penyangga *S1A*. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada lebih kurang 205°, 275° dan 250°.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 2 µl) larutan setil alkohol dalam *etanol mutlak P* (1 dalam 100). Ukur luas puncak dari komponen alkohol berantai panjang di dalam kromatogram dan tetapkan

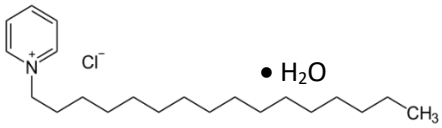
persentase $C_{16}H_{34}O$ dalam setil alkohol yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{C}{B}\right)$$

C adalah luas puncak yang dihasilkan oleh setil alkohol; B adalah jumlah luas puncak semua alkohol berantai panjang dalam kromatogram.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SETILPIRIDINIUM KLORIDA
Cetylpyridinium Chloride



1-Heksadesilpiridinium klorida monohidrat [6004-24-6]
$C_{21}H_{38}ClN.H_2O$ BM 358,00
Anhidrat [123-03-5] BM 339,99

Setilpiridinium klorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{38}ClN$**,** dihitung terhadap zat anhidrat**.**

Pemerian Serbuk putih; bau khas lemah.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Setilpiridinium Klorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada saat akan digunakan untuk penetapan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara titrimetri.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Setilpiridinium Klorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 25.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Setilpiridinium Klorida BPFI.*

C. Larutkan 100 mg zat dalam 50 mL air. Pada 10 mL larutan memberikan reaksi *Klorida*, seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291> kecuali tidak terbentuk endapan putih, melainkan kekeruhan, pada waktu ditambahkan larutan *perak nitrat LP*.

Jarak lebur <1021> Antara 80° dan 84°; lakukan penetapan tanpa pengeringan.

Keasaman <1071> Timbang saksama 500 mg zat dan larutkan dalam 50 mL air, netralkan dengan *natrium hidroksida 0,020 N* menggunakan indikator *fenolftalein LP* : dibutuhkan tidak lebih dari 2,5 mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,5% dan 5,5.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%, dihitung terhadap zat anhidrat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

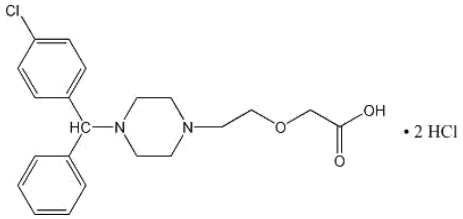
Piridin Larutkan 1 g zat dalam 10 mL larutan *natrium hidroksida P* 10% tanpa pemanasan; tidak segera tercium bau piridin.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai yang berisi 75 mL air. Tambahkan 10 mL *kloroform P*, 0,4 mL larutan *biru bromofenol P* (1 dalam 2000) dan 5 mL larutan segar *natrium bikarbonat P* 0,42%. Titrasi dengan *natrium tetrafenilboron 0,02 M LV* hingga warna biru hilang dari lapisan kloroform. Mendekati titik akhir lakukan titrasi perlahan-lahan dan kocok kuat-kuat setiap kali penambahan.

Tiap mL natrium tetrafenilboron 0,02 M setara dengan 6,800 mg $C_{21}H_{38}ClN$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SETIRIZIN HIDROKLORIDA
Cetirizine Hydrochloride



Asam (±)-[2-[4- (p-kloro-α-fenilbenzil)-1-piperazinil]etoksi]asetat, dihidroklorida [83881-52-1]
$C_{21}H_{25}$ Cl N_2O_3.2HCl BM 461,81

Setirizin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{21}H_{25}Cl$ N_2O_3.2HCl, dihitung terhadap zat kering.

Baku pembanding *Setirizin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Setirizin Hidroklorida BPFI*.

Pemerian Serbuk berwarna putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam metilen klorida.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Setirizin Hidroklorida BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj.

pH <1071> Antara 1,2 dan 1,8; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 20)

Cemaran organik *[Catatan Prosedur 2 dilakukan jika senyawa setirizin etanol (2-{4-[(4-klorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il}etanol*) atau *asam setirizin asetat (asam 2-{4-[(4-klorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il} asetat) mungkin ada di dalam zat].*

Prosedur 1

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Larutan uji* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Setirizin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Setirizin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 4 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Setirizin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar 0,5 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L3* ukuran partikel 5 µm. Laju alir 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada P*rosedur [Catatan Eluasi selama tiga kali waktu retensi puncak setirizin]*: resolusi, *R*, antara puncak setirizin dan senyawa sejenis A setirizin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan puncak setirizin tidak lebih dari 2,0; Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran terhadap zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak setirizin pada *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Setirizin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar setirizin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif (seperti tertera pada *Tabel 1*). *[Catatan Abaikan puncak di bawah 0,02%].* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respon Relatif	Batas tidak lebih dari (%)
4-CBH	0,3	1,4	0,1
Dimer	0,5	1,8	0,1
2-Klorosetirizin	0,85	0,49	0,1
Senyawa sejenis A Setirizin	0,9	0,95	0,1
Setirizin	1,0	-	-
Desklorosetirizin	1,4	0,45	0,1
CBHP[f]	1,45	1,6	0,1
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,3

Prosedur 2

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang masing-masing 2 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* dan 3 g *natrium fosfat monobasa monohidrat P*, larutkan dan encerkan dengan 1 liter air, atur pH hingga 2,8 ± 0,05 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 M*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *metanol P*, saring dan awaudarakan.

Dapar Timbang masing-masing 1,4 g *natrium fosfat monobasa monohidrat P* dan 2,7 g *natrium fosfat dibasa heptahidrat P*, larutkan dan encerkan dengan 1 liter air, atur pH hingga 6,9 ± 0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 M* atau *asam fosfat P* 10%.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-dapar* (1:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Setirizin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 232 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Laju Alir (mL per menit)
0	58	42	1,2
40	58	42	1,2
68	20	80	1,5
108	20	80	1,5
110	58	42	1,2
120	58	42	1,2

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 6000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran terhadap zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak setirizin pada *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Setirizin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar setirizin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif (seperti tertera pada *Tabel 2*); *[Catatan Abaikan puncak dibawah 0,05%].* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel 2.*

Tabel 2

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Desklorosetirizin	0,35	0,56	0,1
Setirizin etanol	0,53	1,2	0,1
CBHP	0,66	1,3	0,1
2-Klorosetirizin	0,70	0,52	0,1
Setirizin metil ester	0,81	0,96	0,1
3-Klorosetirizin	0,87	0,52	0,1
Setirizin	1,0	-	-
Asam setirizin asetat	1,15	0,97	0,1
Setirizine N-oksid	1,25	0,81	0,1
4-CBH	1,55	1,2	0,1
4-Klorobenzofenon	1,66	0,50	0,1
Setirizin Dimer	2,48	1,4	0,1
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,3

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air-*asam sulfat 1 M* (93:6,6:0,4), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Setirizin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase setirizin hidroklorida, $C_{21}H_{25}ClN_2O_3.2HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak setirizin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Setirizin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar setirizin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan kelembapan, pada suhu ruang.

Penandaan Pada etiket dicantumkan prosedur cemaran yang digunakan.

LARUTAN ORAL SETIRIZIN HIDROKLORIDA
Cetirizine Hydrochloride Oral Solution

Larutan Oral Setirizin Hidroklorida mengandung setirizin hidroklorida, $C_{21}H_{25}ClN_2O_3.2HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%.

Baku pembanding *Setirizin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Menunjukkan reaksi *klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Batas mikroba <51> Total angka mikroba aerob tidak lebih dari 100 koloni per mL, dan total angka kapang dan kamir tidak lebih dari 10 koloni per mL. tidak boleh mengandung *Escherichia coli.*

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,1.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Cemaran senyawa organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Masukkan 50 mL air ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,5 mL *asam sulfat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air-*Larutan A* (965:33:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (7:13).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Setirizin Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 6 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah larutan oral ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah *Pengencer*, sonikasi selama 10 menit, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per mL. Saring dengan penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°, laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 10000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam larutan oral dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak setirizin pada *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Setirizin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar setirizin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas tidak lebih dari (%)
Asam asetat setirizin	0,69	P
2-Klorosetirizin	0,83	P
Setirizin	1,00	-
Setirizin etanol	1,30	P
Etoksisetirizin	1,38	P
CBHP	1,52	P
Propilen glikol ester setirizin (diastereomer 1)	1,53	0,2
Propilen glikol ester setirizin (diastereomer 2)	1,61	0,2
Desklorosetirizin	1,65	P
Gliseril ester setirizin	2,20	0,5
Cemaran lain	-	0,2
Total cemaran	-	0,8

P = Cemaran hasil proses. Hanya sebagai informasi, tidak dihitung dan tidak dilaporkan. Senyawa tersebut dikontrol dalam monografi bahan obat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Gunakan *asetonitril P* dan awaudarakan.

Larutan B Timbang 1,36 g *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 1 liter air. Atur pH hingga 3,5 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P* 2%, saring dan awaudarakan.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (3:7).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Setirizin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah larutan oral ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah *Pengencer* sebanyak 60% dari volume labu tentukur, sonikasi selama 3 menit, sambil sesekali digoyang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Saring dengan penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50º. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	5	95
15	5	95
22	25	75
35	25	75
40	5	95
50	5	95

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase setirizin hidroklorida, $C_{21}H_{25}ClN_2O_3.2HCl$, dalam larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak setirizin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Setirizin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar setirizin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya. Simpan pada suhu terkendali atau di tempat dingin.

TABLET SETIRIZIN HIDROKLORIDA
Cetirizine Hydrochloride Tablets

Tablet Setirizin Hidroklorida mengandung Setirizin Hidroklorida, $C_{21}H_{25}ClN_2O_3.2HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Setirizin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{25}ClN_2O_3.2HCl$ yang terlarut dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan 2,9 mL *asam fosfat P* dalam 1000 mL air.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (2:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Setirizin Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 11 µg per mL. Larutan dapat disimpan selama 48 jam pada suhu ruang.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0.45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. *[Catatan Eluasi selama 1,3 kali waktu retensi setirizin]*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase $C_{21}H_{25}ClN_2O_3.2HCl$ yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak setirizin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Setirizin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; L adalah kandungan setirizin hidroklorida dalam mg seperti tertera pada etiket; V adalah volume media disolusi dalam mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{25}ClN_2O_3.2HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran senyawa organik Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran *asam sulfat 2 N*-air (2:33).

Dapar Timbang 3,4 g *tetrabutil amonium hidrogen sulfat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-Larutan A*-air (910:27:63).

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Larutan A-Dapar* (93:5:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Setirizin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Sonikasi jika perlu. Saring dengan penyaring membran.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,0 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. *[Catatan Eluasi selama dua setengah kali waktu retensi puncak setirizin]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak setirizin pada *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Setirizin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar setirizin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji*; *F* adalah faktor respons relatif (seperti tertera pada *Tabel*). Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Setirizin laktosa ester	0,56	1,0	0,4
Setirizin	1,0	-	-
Setirizin etanol	1,67	1,2	0,15
Senyawa produk degradasi lain yang tidak spesifik	-	-	0,2
Total cemaran	-	-	0,8

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran *asam sulfat 2 N*-air (2:33)

Dapar Buat larutan 2,9 mL *asam fosfat P* dalam 1000 mL air.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-Larutan A* - air (100:1:100).

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (3:7), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Setirizin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,2 mg per mL. Jika perlu sonikasi. Saring dengan penyaring membran.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. *[Catatan Eluasi 1,3 kali waktu retensi setirizin]*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

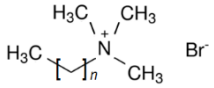
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase setirizin hidroklorida, $C_{21}H_{25}ClN_2O_3.2HCl$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Setirizin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar setirizin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, pada suhu di bawah 30º.

SETRIMIDA
Cetrimide



Setrimida [505-86-2]
$C_{17}H_{38}BrN$ BM 336,4

Setrimida terdiri dari trimetiltetradesilamonium bromida dan boleh mengandung sejumlah kecil dodesil dan heksadesil-trimetilamonium bromida. Setrimida mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 101,0% alkiltrimetilamonium bromida dihitung sebagai, $C_{17}H_{38}BrN$, terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk, putih atau hampir putih;voluminus; mengalir bebas;agak berbau dan khas.

Kelarutan Larutan dalam 2 bagian air; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Identifikasi

A. Serapan larutan 250 mg dalam 25 mL *etanol P* pada panjang gelombang antara 260 nm dan 280 nm tidak lebih dari 0,05.

B. Larutkan 5 mg dalam 5 mL *dapar fospat* pH 8, tambahkan sepotong *kertas hijau metil-raksa*(II) *iodida P*; setelah 5 menit warna biru kehijauan larutan lebih intensif dari pada warna larutan blangko yang diperlakukan sama.

C. Menunjukkan reaksi *Bromida cara B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

D. Larutan 2,0% dalam *air bebas karbon dioksida P* (Larutkan A): terbentuk busa yang banyak pada pengocokan.

Keasaman-kebasaan Pada 50 mL *Larutan A* tambahkan 0,1 mL *ungu bromokresol LP*; tidak lebih dari 0,1 mL *asam hidroklorida 0,1 N LV* atau *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang diperlukan untuk mengubah warna larutan.

Kerjenihan larutan <881> *Harus jernih*; lakukan penetapan menggunakan *larutan A* yang diperoleh dari *Identifikasi*.

Warna dan Akromisitas <1291>*Metode III Larutan A* tidak berwarna.

Amina non kuarterner Larutkan 5 g dalam 30 mL campuran *metanolP-asamklorida* 1 N (99:1), tambahkan 100 mL *isopropanol P*. Alirkan perlahan – lahan *nitrogenP* melalui larutan dan titrasi secara potensiometrik dengan *tetrabutilamonium hidroksida 0,1 M LV* sampai sebanyak 15,0 mL. Jika diamati adanya dua infleksi maka volume larutan titer yang ditambahkan diantara dua titik infleksi tidak lebih dari 2,0 mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu antara 100° sampai 105° selama 2 jam, menggunakan 1 g.

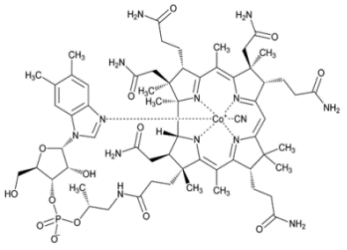
Sisa pemijaran <301> *Metode II* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 1 g

Penetapan kadar Timbang seksama lebih kurang 2 g zat, larutkan dalam air secukupnya hingga 100 mL. Pipet 25 mL ke dalam corong pisah, tambahkan 25 mL *kloroform P*, 10 mL natrium hidroksida 0,1 N dan 10,0 mL larutan segar *kalium iodida P* 5,0%. Kocok, biarkan memisah dan buang lapisan kloroform. Cuci lapisan air tiga kali, tiap kali dengan 10 mL *kloroform P* dan buang kloroform. Tambahkan 40 mL *asam hidroklorida P*, dinginkan dan titrasi dengan *kalium iodat 0,05 M LV* sampai warna coklat tua hampir hilang. Tambahkan 2 mL *kloroform P* dan lanjutkan titrasi dengan pengocokan sampai lapisan kloroform tidak berubah warna. Lakukan penetapan blangko terhadap campuran 10,0 mL larutan segar *kalium iodida P*, 20 mL air dan 40 mL *asam hidroklorida P*. Perbedaan pada titrasi menunjukkan jumlah kalium iodat yang diperlukan.

Tiap mL kalium iodat 0,05 M
setara dengan 33,64 mg $C_{17}H_{38}BrN$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SIANOKOBALAMIN
Vitamin B_{12}
Cyanocobalamin



Vitamin B_{12} [68-19-9]
$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ BM 1355,37

Sianokobalamin mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102.0% $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau amorf merah tua atau serbuk hablur merah. Bentuk anhidrat sangat higroskopis. Jika terpapar udara menyerap air lebih kurang 12%.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Sianokobalamin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah terlindung cahaya dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis. Buang sisa setelah digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada *Penetapan kadar* yang diukur pada panjang gelombang 200 nm – 700 nm menunjukkan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 278 nm ± 1 nm, 361 nm ± 1 nm dan 550 nm ± 2 nm. Perbandingan serapan pada panjang gelombang 361 nm dan 278 nm antara 1,70 dan 1,90; dan perbandingan serapan pada panjang gelombang 361 nm dan 550 nm antara 3,15 dan 3,40.

B. Lebur lebih kurang 1 mg zat dengan lebih kurang 50 mg *kalium pirosulfat P* dalam krus porselen. Dinginkan, aduk dengan batang pengaduk kaca, tambahkan 3 mL air, didihkan hingga larut. Tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP* dan tambahkan larutan *natrium hidroksida P* 100 mg per mL, tetes demi tetes sampai merah muda. Tambahkan 500 mg *natrium asetat P*, 0,5 mL *asam asetat 1 N*, dan 0,5 mL larutan garam *nitroso R* 2 mg per mL: segera terjadi warna merah atau merah jingga. Tambahkan 0,5 mL *asam hidroklorida P*, dan didihkan selama 1 menit: warna merah tetap.

C. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sianokobalamin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL. Gunakan larutan dalam waktu 1 jam.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL. Gunakan larutan dalam waktu 1 jam.

Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 12,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 105º selama 2 jam, menggunakan lebih kurang 25 mg zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan *dinatrium hidrogen fosfat P* dengan kadar 10 g per Liter.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan A* (26,5:73,5), atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan 25 mg zat dalam 10 mL air, hangatkan jika perlu. Biarkan dingin, tambahkan 5 mL larutan *natrium tosilkloramida P* 1,0 g per liter dan 0,5 mL *asam hidroklorida 0,05 N*, encerkan dengan air sampai 25 mL. Kocok, diamkan selama 5 menit. Pipet 1 mL larutan ini, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 10 mL. Suntikkan segera.

Larutan batas kuantitatif Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 1 µg per mL. Gunakan dalam waktu 1 jam.

Larutan uji Timbang sejumlah zat larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 1 mg per mL. Gunakan dalam waktu 1 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 361 nm, kolom berukuran 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35º. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara sianokobalamin dan 7ß,8ß-laktosianokobalamin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan batas kuantitatif*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* untuk puncak utama tidak kurang dari 5,0. *[Catatan Kromatogram Larutan kesesuaian sistem harus menunjukkan dua puncak utama, sianokobalamin dan 7ß,8ß-laktosianokobalamin. Waktu retensi relatif kedua puncak berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,2.]*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. *[Catatan Rekam kromatogram tidak kurang dari tiga kali waktu retensi puncak sianokobalamin.]* Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah jumlah semua respon puncak dari *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Sianokobalamin	1.0	-
7ß,8ß-laktosianokobalamin	1.2	1.0
50-karboksisianokobalamin	1.4	0.5
34-metilsianokobalamin	1.5	2.0
32-karboksisianokobalamin	1.6	1.0

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
8-epi-sianokobalamin	2.5	1.0
Cemaran tidak diketahui	-	0.5
Total cemaran	-	3.0

Catatan Abaikan puncak yang kurang dari 0,1%

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 30 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 361 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung persentase sianokobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{(A_U)}{(A_S \times C_U)}$$

A_U adalah serapan *Larutan uji;* A_S adalah serapan jenis ($E^{1\%}$) sianokobalamin pada 361 nm dalam 100 $mL.g^{-1}$. cm^{-1}, (207); dan C_U adalah kadar sianokobalamin dalam *Larutan uji* dalam g per mL berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan dalam suhu ruang terkendali.

INJEKSI SIANOKOBALAMIN
Injeksi Vitamin B_{12}
Cyanocobalamin Injection

Injeksi Sianokobalamin adalah larutan steril Sianokobalamin dalam *Air untuk Injeksi* atau air untuk injeksi yang dibuat isotonik dengan penambahan *natrium klorida P*. Mengandung sianokobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 115,0%, dihitung terhadap zat anhidrat dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sianokobalamin BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada Penetapan kadar pada panjang gelombang antara 300 nm dan 550 nm menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sianokobalamin BPFI.* Perbandingan serapan pada panjang gelombang 361 nm dan 550 nm adalah antara 3,15 dan 3,40.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,4 unit *Endotoksin FI* per µg sianokobalamin.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada Injeksi.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sianokobalamin BPFI,* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 30 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan injeksi setara dengan tidak kurang dari 300 µg sianokobalamin, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 30 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 361 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam µg sianokobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Sianokobalamin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL injeksi yang digunakan; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I. Simpan pada suhu ruang terkendali.

TABLET SIANOKOBALAMIN
Tablet Vitamin B_{12}
Cyanocobalamin Tablets

Tablet Sianokobalamin (Vitamin B12) mengandung sianokobalamin (vitamin B12), $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sianokobalamin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, sangat higroskopik, buang sisa yang tidak digunakan, simpan terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar Prosedur 1* atau *Prosedur 2*.

Waktu hancur <1251> 30 menit, lakukan penetapan menggunakan air.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Uji 1 [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah.]

Fase gerak Campuran *metanol P*-air (7:13), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sianokobalamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar sianokobalamin lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 30 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 500 µg sianokobalamin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 60 mL air, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan air sampai tanda dan saring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 361 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sianokobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S bertutur-turut adalah respons puncak sianokobalamin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar sianokobalamin dari *Sianokobalamin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sianokobalamin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2 [Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah. Suntikkan Larutan uji dalam waktu 30 menit.]

Dapar Timbang 470,5 mg *natrium 1-heksansulfonat P* UV rendah, larutkan dalam air, tambahkan 1 mL *asam fosfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL. Atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *kalium hidroksida P* 50%.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *asetonitril P-Dapar* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sianokobalamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar sianokobalamin lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 µg sianokobalamin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat yang sesuai. Tambahkan melalui pipet 25 mL air, sonikasi selama 5 menit dan kocok kuat selama 2 menit. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 361 nm dan kolom berukuran 2,1 mm x 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 1,7 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Tabel

Waktu (menit)	Asetonitril (%)	Dapar (%)
0	1,0	99,0
0,5	1,0	99,0
1,2	2,3	97,7
1,4	5,0	95,0
2,5	7,0	93,0
5,0	18,0	82,0
5,5	25,0	75,0
6,5	25,0	75,0
7,0	1,0	99,0
8,0	1,0	99,0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sianokobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

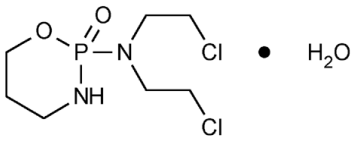
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar sianokobalamin dari *Sianokobalamin BPFI (hablur)* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sianokobalamin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Penetapan kadar Uji 1*, cantumkan uji *Penetapan kadar* yang digunakan.

SIKLOFOSFAMIDA
Cyclophosphamide



(±)2-[Bis(2-kloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2,-oksazafosforin2-oksida monohidrat *[6055-19-2]*
$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P.H_2O$ BM 279,10
$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ BM 261,09

Siklofosfamida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, dihitung sebagai zat anhidrat. *[Perhatian Hati-hati bekerja dengan siklofosfamida karena bersifat sitotoksik.]*

Pemerian Serbuk hablur putih, pada penghabluran terbentuk molekul air.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol.

Baku pembanding *Siklofosfamida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, untuk penggunaan analisis kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri. Simpan pada wadah tertutup rapat pada suhu antara 2° dan 8°. *Senyawa sejenis A Siklofosfamida BPFI;Senyawa* sejenis *B Siklofosfamida BPFI; Senyawa sejenis C Siklofosfamida BPFI;* Senyawa sejenis D *Siklofosfamida BPFI; PropanolaminBPFI; Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A.Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Siklofosfamida BPFI.*

B.Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 3,9 dan 7,1; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% ukur setelah 30 menit larutan dibuat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,0625 unit Endotoksin FI per mg siklofosfamida; jika pada etiket tercantum siklofosfamida steril.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; jika pada etiket terterasiklofosfamidasteril.

Air <1031> *Metode I* Antara 5,7% dan 6,8%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,033%.

Larutan uji Larutkan 2,0 g zat dalam 30 mL air tambahkan 80 mL isopropil alkohol P dan 5 mL *larutan asam nitrat P 10%.* Titrasi dengan *perak nitrat 0,01 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrikseperti tertera pada*Titrimetri* <711>. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL perak nitrat 0,01 N
setara dengan 0,355 mg klorida

Hitung persentase klorida dalam siklofosfamida dengan rumus:

$$100F\left(\frac{N}{TN}\right)\left(\frac{(V-B)\times 100}{W\times(100-A)}\right)$$

V adalah volume dalam mL titran untuk Larutan uji*; B* adalah volume dalam mL titran untuk blangko; *N* adalah normalitas titran; *TN* adalah normalitas teoritis, 0,01 N; *F* adalah faktor kesetaraaan, 0,355 mg ion klorida per mL *TN*; *W* adalah bobot zat dalam mg; A adalah faktor koreksi untuk air.

Fosfat Tidak lebih dari 0,01%.

Pengencer Buat larutan asam hidroklorida 0,2 g per mL dalam air.

Larutan A Panaskan 20 g timah dalam 85 *mL asam hidroklorida P* sampai tidak ada lagi hidrogen yang dihasilkan. Biarkan dingin. Masukkan 1,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Buat larutan kalium fosfat monobasa 0,72 mg per mL. Masukkan 1,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan air sampai tanda. Buat segera sebelum digunakan.

Larutan baku Buat campuran *Larutan baku persediaan*-air (1:49). Buat segera sebelum digunakan. [Catatan Larutan ini mengandung PO_4 dengan kadar 0,1 µg per mL].

Larutan uji Buat larutan siklofosfamida 1 mg per mL dalam air.

Prosedur Masukkan masing-masing 4 mL *asam sulfomolibdat LP* ke dalam wadah terpisah *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Kocok dan tambahkan 0,1 mL *Larutan A*. Setelah 10 menit, bandingkan warna menggunakan masing-masing 20 mL larutan dalam tabung pembanding warna dan lihatdi atas permukaan putih secara vertikal dengan cahaya matahari. Warna

larutan yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dibandingkan dari *Larutan baku*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 25 mL air, saring jika perlu.

Propanolamin Tidak lebih dari 0,025%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak A Buat campuran *toluen P-metilen klorida P-metanol P* (5:5:1). Larutan dibuat segar.

Fase gerak B Buat campuran *metanol P-asam asetat glasial P* (9:1).

Pengencer Campuran *diklormetan P dan etanol mutlak P* (17:3).

Larutan baku Timbang sejumlah *Propanolamin BPFI* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 12,5 µg per mL. *[Catatan Kadar propanolamin dalam Larutan baku adalah 0,025% dari siklofosfamida dalam Larutan uji].*

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL.

Larutan A Buat campuran *asam hidroklorida P-air* (7:18).

Larutan B Buat larutan kalium permanganat dalam air hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Penampak bercak A Buat campuran *Larutan A-Larutan B* (1:1). *[Catatan Campurkan dalam gelas piala kecil pada saat akan digunakan dalam lemari asam hingga menghasilkan gas klorin dan segera simpan gelas piala yang berisi larutan dalam bejana kromatografi tertutup, simpan di lemari asam]*

Penampak bercak B Larutkan 100 mg tetrametilbenzidin dalam 2,5 mL *diklormetan P* dan encerkan dengan *sikloheksan P* hingga 100 mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,1 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak A*, biarkan merambat hingga lebih dari 7 cm, angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara selama 15 menit. Masukkan lagi lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak B* biarkan merambat hingga lebih dari 2 cm, angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara selama tidak kurang dari 10 menit.*[Catatan Masukkan Fase gerak B ke dalam bejana kromatografi 15 menit sebelum digunakan].* Keringkan lempeng pada hampa udara pada suhu 45° selama 50 menit. Simpan lempeng pada bejana kromatografi tertutup yang berisi *Penampak bercak A* di dalam lemari asam, biarkan selama 10 menit. Angkat lempeng dan simpan di lemari asam biarkan selama 10 menit untuk menguapkan kelebihan klorin. Warnai lempeng dengan merendam dalam *Penampak bercak B*. Angkat lempeng biarkan selama 15 menit amati dengan densitometer yang sesuai dilengkapi filter yang mempunyai tranmisi maksimum 375 nm. Harga R_f bercak utamadari *Larutan uji*sesuai dengan *Larutan baku.* Bercak propanolamin dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku.*

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *diklormetan P-asam asetat glasial P-metanol P*-air (50:25:15:12).

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air (1:1).

Larutan baku A Timbang sejumlah *Senyawa Sejenis A Siklofosfamida BPFI* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 12 µg per mL.

Larutan baku B Timbang sejumlah *Senyawa Sejenis B Siklofosfamida BPFI* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 12 µg per mL.

Larutan baku C Timbang sejumlah *Senyawa Sejenis C Siklofosfamida BPFI* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 12 µg per mL.

Larutan baku D Timbang sejumlah *Senyawa Sejenis D Siklofosfamida BPFI* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 15 µg per mL. *[Catatan Senyawa Sejenis D Siklofosfamida adalah dalam bentuk basa (BM 260,66) dan Senyawa sejenis D Siklofosfamida BPFI dalam bentuk garam dihidroklorida (BM 333,58)]*.

Larutan baku E Timbang sejumlah *Siklofosfamida BPFI* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 12 µg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Penampak bercak A Timbang sejumlah *kalium permanganat P* larutkan dalam air hingga kadar 3,16 mg per mL. Tambahkan dengan volume sama larutan *asam hidroklorida P*10%.

Penampak bercak B Larutkan 250 mg tetrametilbenzidin dalam 50 mL *etanol mutlak P* encerkan dengan *sikloheksan P* hingga 200 mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan baku A, Larutan baku B, Larutan baku C, Larutan baku D, Larutan baku E* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel* F_{254} setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* biarkan merambat hingga lebih kurang 10 cm, angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering dalam lemari asam selama 15 menit, pada suhu ruang. Masukkan lagi lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* yang baru, biarkan merambat hingga lebih kurang 10 cm, angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering dalam lemari asam selama 15 menit, pada suhu ruang. Totolkan 20 µl *Larutan baku E* pada garis penotolan awal, keringkan lempeng dalam oven pada suhu 50° selama 20 menit atau gunakan pemanas lempeng pada suhu 50° selama 20 menit dalam lemari asam. Diamkan lempeng pada suhu ruang selama 5 menit. Simpan lempeng pada bejana kromatografi tertutup yang berisi *Penampak bercak A* di dalam lemari asam,

diamkan selama 15 menit. Angkat lempeng dan simpan di lemari asam, diamkan selama 15 menit untuk menguapkan kelebihan klorin. Warnai lempeng dengan merendam atau semprot dengan *Penampak bercak B*. Angkat lempeng, amati secara visual. Bercak Senyawa Sejenis A Siklofosfamida dalam kromatogram *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku A*. Bercak Senyawa *Sejenis B Siklofosfamida* dalam kromatogram *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku B*. Bercak *Senyawa Sejenis C Siklofosfamida* dalam kromatogram *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku C*. Bercak *Senyawa Sejenis D Siklofosfamida* dalam kromatogram *Larutan uji* tidak lebih intensif dari dalam *Larutan baku D*. Bercak cemaran tidak spesifik pada *Larutan uji* tidak lebih intensif daribercak siklofosfamida dari *Larutan baku E*.

Nama	Faktor retardasi	Tidak lebih dari (%)
Senyawa Sejenis D Siklofosfamida[a]	0,15	0,06
Senyawa Sejenis C Siklofosfamida[b]	0,20	0,06
Senyawa Sejenis B Siklofosfamida[c]	0,43	0,06
Senyawa Sejenis A Siklofosfamida[d]	0,90	0,06
Cemaran tidak spesifik	-	0,06

[a]3-[2-(2-kloroetilamino)etilamino]propil dihidrogen fosfat
[b]3-Aminopropil dihidrogen fosfat.
[c]3-[2-(2-kloroetil)-2-okso-2-hidroksi-1,3,6,2-oksadiazafosfonan.
[d]Bis (2-kloroetil)amin hidroklorida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (3:7), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan etilparaben Larutkan 185 mg *etilparaben P* dalam 250 mL *etanol P* dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Siklofosfamida BPFI*setara dengan lebih kurang 25 mg siklofosfamida anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 25 mL air, kocok hingga larut. Masukkan 5,0 mL *Larutan etilparaben*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *SiklofosfamidaBPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 195 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif siklofosfamida dan etilparaben berturut-turut tidak kurang dari 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara siklofosfamida dan etilparaben tidak kurang dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, siklofosfamida, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Siklofosfamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar siklofosfamida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; kadar dihitung terhadap zat anhidrat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu antara 2° dan 30°.

Penandaan Jika pada etiket dinyatakan siklofosfamida steril, harus dilakukan uji terhadap *Endotoksin bakteri* <201> dan *Sterilitas* <71>.

TABLET SIKLOFOSFAMIDA
Cyclophosphamide Tablets

Tablet Siklofosfamida mengandung Siklofosfamida anhidrat, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siklofosfamida BPFI; [Catatan Bersifat karsinogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati]*. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Ekstraksi sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg siklofosfamida dengan 25 mL *kloroform P*, saring lebih kurang 2 mL larutan, campur dengan 500 mg *kalium bromida P*, uapkan kloroform, hilangkan sisa pelarut dengan hati-hati dalam labu hampa udara kecil, gunakan residu untuk penetapan: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* antara 6,5 dan 14 µm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Siklofosfamida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL air, awaudarakan.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah siklofosfamida, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (30:70), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siklofosfamida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar mendekati kadar *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan larutan disolusi. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,8 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 195 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase siklofosfamida anhidrat, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S \times V}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak siklofosfamid dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Siklofosfamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume media disolusi, 900 mL; *L* adalah kadar siklofosfamid dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (30:70). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan etil paraben Timbang saksama lebih kurang 185 mg etilparaben, masukkan dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dengan 250 mL *etanol P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan Kesesuaian sistem Buat larutan setara dengan siklosfosfamida 0,5 mg per mL dan etilparaben 0,0185 mg per mL dalam air sebagai berikut: Timbang saksama *Siklosfosfamida BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan air sejumlah 50% volume akhir, kocok sampai larut. Tambahkan *Larutan etil paraben* setara dengan 10% volume akhir, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siklosfosfamida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 0,5 mg per mL.

Larutan uji Buat larutan setara siklosfosfamida anhidrat 0,5 mg per mL sebagai berikut: masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan air lebih kurang setengah volume labu, kocok 30 menit dan encerkan dengan air sampai tanda, saring dengan kertas saring, buang 40-50 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 195 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan Kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak siklofosfamid dan etilparaben tidak kurang dari 2; *[Catatan Waktu retensi relatif siklofosfamid dan etilparaben berturut-turut 0,7 dan 1,0]*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada enam kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase siklofosfamida anhidrat, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak siklofosfamida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Siklofosfamida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar siklofosfamida anhidrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, disarankan pada suhu tidak lebih dari 25°, masih diperbolehkan pada suhu 30°, hindari suhu di atas 30°.

SIKLOFOSFAMIDA UNTUK INJEKSI
Cyclophosphamide for Injection

Siklofosfamida untuk Injeksi adalah campuran steril siklofosfamida dengan atau tanpa pengencer yang sesuai. Mengandung Siklofosfamida Anhidrat, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siklofosfamida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri jika digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 2° dan 8°. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada saat akan digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* pada *Injeksi*.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL larutan dalam *kloroform P* yang mengandung (1) zat uji (2) *siklofosfamida BPFI* dengan kadar lebih kurang 20 mg per mL, jika perlu saring. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak terdiri dari campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (75:20:5). Lakukan penampakan bercak dengan meletakkan lempeng dalam bejana iodum.

B. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg siklofosfamida.

pH <1071> Antara 3,0 dan 9,0, rentang pH tidak lebih dari 3 unit; lakukan penetapan menggunakan larutan mengandung kadar setara dengan 20 mg siklofosfamida anhidrat per mL. Ukur 30 menit setelah larutan dibuat.

Syarat lain Memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>, *Keseragaman sediaan* <911>, dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>**.**

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang lebih kurang 185 mg etilparaben masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam 250 mL *etanol P***,** encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siklofosfamida BPFI* setara dengan lebih kurang 25 mg siklofosfamida anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan lebih kurang 25 mL air, kocok hingga larut. Tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan yang diperoleh mengandung siklofosfamida anhidrat lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 200 mg siklofosfamida anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan lebih kurang 50 mL air, kocok selama 5 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 25 mL larutan ini dan 5 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda**.**

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 195 nm dan kolom 3,9 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan 6 kali penyuntikan ulang *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2% dan faktor resolusi antara siklofosfamida dan etilparaben tidak kurang dari 2.

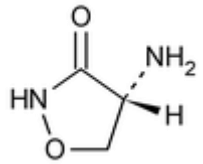
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif siklofosfamida dan etilparaben berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg siklofosfamida, $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, dalam serbuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$400C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar siklofosfamida anhidrat dalam mg per mL *Larutan baku***,** ditentukan dari kadar *Siklofosfamida BPFI* yang telah dikoreksi terhadap kandungan air dengan cara titrimetri; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak siklofosfamida terhadap etilparaben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*. Simpan pada suhu tidak lebih dari 25°. Walaupun tahan terhadap suhu hingga 30° untuk waktu pendek, sebaiknya disimpan pada suhu tidak lebih dari 30°.

SIKLOSERIN
Cycloserine



(+)-4-Amino-3-isoksazolidinon [68-41-7]
$C_3H_6N_2O_2$ BM 102,09

Sikloserin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg per mg $C_3H_6N_2O_2$.

Baku pembanding *Sikloserin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan.Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai kuning pucat, tidak berbau atau berbau lemah, higroskopik dan terurai sesudah menyerap air.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air. Larutan ini memutar bidang polarisasi ke kanan.

Identifikasi Larutkan lebih kurang 1 mg zat dalam 10 mL *natrium hidroksida 0,1 N*. Pada 1 mL larutan tambahkan 3 mL *asam asetat 1 N* dan 1 mL campuran dengan perbandingan sama dari larutan *natrium nitroprusidaP* (1 dalam 25) dan *natrium hidroksida 4 N* yang dibuat 1 jam sebelum digunakan, secara bertahap terjadi warna biru.

Hasil kondensasi Tidak lebih dari 0,80; lakukan penetapan serapan jenis seperti pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada 285 nm, menggunakan larutan zat 0,40 mg per mL dalam *natrium hidroksida 0,1 N.*

Rotasi jenis <1081> Antara 108° dan 114°; lakukan penetapan menggunakan larutan 50 mg per mL dalam *natrium hidroksida 2 N.*

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 10.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60º selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengarangan dengan pembasah 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi*seperti tertera pada*Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 6,8 Buat larutan seperti yang tertera pada *Larutan Dapar* pada *Pereaksi, Indikator dan Larutan.*

Fase gerak Timbang 500 mg *natrium 1-dekanasulfonat P* larutkan dalam 800 mL air, tambahkan 50 mL *asetonitril P* dan 5 mL *asam asetat glasial P* dan campur. Atur pH hingga 4,4 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 M*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sikloserin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat pH 6,8* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat pH 6,8* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 219 nm, kolom 4,6 mm x 25cm yang berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30º dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,8; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, sikloserin, $C_3H_6N_2O_2$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$50.000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sikloserin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;W*adalah bobot zat dalam mg yang digunakandalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KAPSUL SIKLOSERIN
Cycloserine Capsules

Kapsul Sikloserin mengandung sikloserin, $C_3H_6N_2O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0%dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sikloserin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan.Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Kocok sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 10 mg sikloserin dengan 100 mL natrium hidroksida 0,1 N, saring. Pada 1 mL filtrat tambahkan 3 mL *asam asetat 1 N* dan 1 mL campuran dengan perbandingan sama dari larutan *natrium nitroprusida P* (1 dalam 25) dan *natrium hidroksida 4 N* yang dibuat 1 jam sebelum digunakan, secara bertahap terjadi warna biru.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL *Daparfosfat pH 6,8*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_3H_6N_2O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 6,8, *Fase gerak* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sikloserin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat pH 6,8* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji Gunakan larutan disolusi yang telah disaring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutanuji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak sikloserin. Hitung jumlah dalam mg, sikloserin,$C_3H_6N_2O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$900C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalahkadar *Sikloserin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), sikloserin, $C_3H_6N_2O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 6,8, *Fase gerak*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sikloserin*.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 kapsul. Keluarkan semua isi kapsul, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg sikloserin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat pH 6,8* sampai tanda, saring.

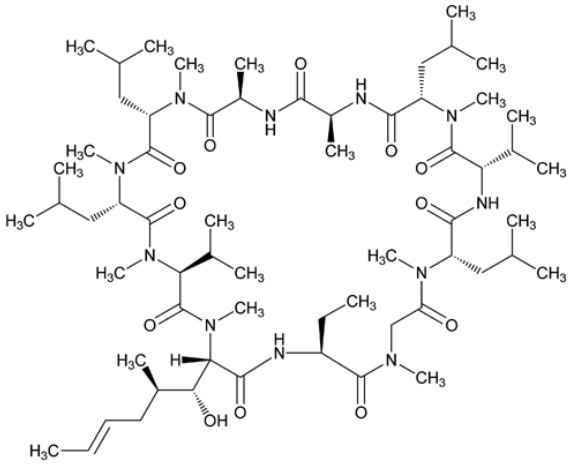
Prosedur Lakukan seperti tertera pada*Penetapan kadar* dalam*Sikloserin*. Hitung jumL ah dalam mg, sikloserin, $C_3H_6N_2O_2$, dalam isi kapsulyang digunakan dengan rumus:

$$250C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalahkadar *Sikloserin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SIKLOSPORIN
Cyclosporine



[R-[R,R*-(E)]]-Siklik(L-alanil-D-alanil-N-metil-L-leusil-N-metil-L-leusil-N-metil-L-valil-3-hidroksi-N,4-dimetil-L-2-amino-6-oktenoil-L-α-aminobutiril-N-metilglisil-N-metil-L-leusil-L-valil-N-metil-L-leusil)* [59865-13-3]

$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ BM 1202,61

Siklosporin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,5% siklosporin A, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam aseton, dalam etanol, dalam metanol, dalam eter, dalam kloroform dan dalam diklorometan; sukar larut dalam hidrokarbon jenuh; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Siklosporin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Berifat higroskopis. *Campuran Resolusi Siklosporin BPFI.*

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler, dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60º selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

Logam berat *<371>* Metode III *Tidak lebih dari 20 bpj.*

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,7 %; dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Pengencer*, *Larutan kesesuaian sistem*, dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siklosporin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara siklosporin U dan siklosporin tidak kurang dari 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 10,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk siklosporin U dan siklosporin berturut-turut adalah 0,95 dan 1,0]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak siklosporin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi siklosporin dalam mg per mg *Siklosporin BPFI.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-*tert*-*butilmetileter P*-air-*asam fosfat P* (430:50:520:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siklosporin BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi Siklosporin BPFI* , larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,25 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm sampai 5 µm yang dihubungkan dengan pra-kolom baja tahan karat 0,25 mm x 1 m. Pertahankan suhu kolom pada 80º. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara siklosporin U dan siklosporin tidak kurang dari 1,0. *[Catatan Waktu retensi relatif siklosporin U dan siklosporin masing-masing 0,95 dan 1,0.]* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku*dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase siklosporin, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak siklosproin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S

adalah kadar dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi siklosporin dalam mg per mg *Siklosporin BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI SIKLOSPORIN
Injection Cyclosporine

Injeksi Siklosporin adalah larutan steril siklosporin dalam pembawa yang sesuai. Mengandung Siklosporin, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siklosporin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Berifat higroskopis. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-metil etil keton P*-air-*asam format P* (60:40:2:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Siklosporin BPFI* larutkan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Penampak bercak Buat larutan segar yang terdiri dari campuran 5 mL *Larutan A* (340 mg *bismut subnitrat P* dalam 20 mL *asam asetat P* 20%) dan 5 mL *Larutan B* (8 g *kalium iodida P* dalam 20 mL air), 20 mL *asam asetat glasial P* dan air hingga 100 mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Biarkan bercak mengering pada udara mengalir, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *etil eter P* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *etil eter P* mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi kedua yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Semprot segera lempeng dengan *hidrogen peroksida LP*. Pada kromatogram, siklosporin tampak sebagai bercak coklat dengan harga R_f lebih kurang 0,45: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama dari *Larutan baku*. *[Catatan Abaikan bercak pada penotolan.]*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,84 unit Endotoksin FI per mg siklosporin; lakukan penetapan menggunakan larutan uji yang dibuat sebagai berikut: Buat pengenceran injeksi zat (1:10) dengan *Air untuk Injeksi*. Pada 0,1 mL suspensi tersebut tambahkan 0,1 mL pereaksi LAL terkonstitusi di dalam tabung uji apirogen yang sesuai, kemudian kocok menggunakan pengocok vortex selama lebih kurang 5 detik.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Etanol (Jika ada) Antara 80,0% dan 120,0% dari jumlah C_2H_5OH yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Campur 3 mL *n-propanol P* dan 50 mL *butanol P*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 1,6 g *etanol mutlak P*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *butanol P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* dan 6 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *butanol P* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 320 mg C_2H_5OH, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 6,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *butanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2 mm × 2 m berisi partikel penyangga *S3*. Pertahankan suhu injektor pada lebih kurang 280º, suhu detektor lebih kurang 290º dan suhu kolom pada 145º selama 8 menit, kemudian atur kenaikan suhu hingga 270º dengan kecepatan 32º per menit. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 35 mL per menit. *[Catatan Jika perlu lakukan penyesuaian untuk mendapatkan hasil kromatografi yang memuaskan]*.

Kesesuaian sistem Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Urutan eluasi adalah etanol, n-propanol dan butanol. Hitung jumlah dalam mg etanol, C_2H_5OH, dalam injeksi siklosporin yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)25C$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak etanol terhadap n-propanol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar etanol dalam mg per mL *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air-*metanol P*-*asam fosfat P* (550:400:50:0,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siklosporin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Gunakan larutan ini segera setelah pembuatan.

Larutan uji (1) *Prosedur ini berlaku untuk sediaan dosis tunggal.* Pindahkan semua larutan dalam wadah menggunakan jarum hipodermis dan siring yang sesuai, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Gunakan larutan ini segera setelah pembuatan.

Larutan uji (2) *Prosedur ini berlaku bila pada etiket tertera jumlah siklosporin dalam satuan volume injeksi*. Encerkan volume injeksi dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg siklosporin per mL. Gunakan larutan ini segera setelah pembuatan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L16*. Pertahankan suhu kolom pada 70º dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 3 dan tidak lebih dari 10; efisiensi kolom ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 700 lempeng teoritis; faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji (1)* atau *Larutan uji (2)* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg siklosporin, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, dalam tiap wadah atau dalam tiap mL injeksi siklosporin yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CP}{1000}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji (1)* atau *Larutan uji (2)* dan *Larutan baku*; *L* adalah jumlah siklosporin yang tertera pada etiket dalam mg, dalam wadah atau dalam tiap mL injeksi siklosporin; *D* adalah kadar siklosporin dalam mg per mL *Larutan uji (1)* atau *Larutan uji (2)* berdasarkan jumlah masing-masing yang tertera pada etiket dan pengenceran; *C* adalah kadar *Siklosporin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah faktor kemurnian *Siklosporin BPFI*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda.

Penandaan Pada etiket tertera bahwa sebelum digunakan harus diencerkan dengan pembawa parenteral untuk infus intravena.

KAPSUL SIKLOSPORIN
Cyclosporine Capsules

Kapsul Siklosporin mengandung Siklosporin, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siklosporin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Berifat higroskopis.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Untuk kapsul berisi cairan

Media disolusi: 500 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 15 menit.

Prosedur Masukkan masing-masing 1 kapsul ke dalam tiap labu disolusi, biarkan kapsul tenggelam hingga ke dasar labu sebelum putaran dayung dimulai. Amati kapsul, rekam periode waktu yang dibutuhkan cangkang kapsul untuk hancur.

Toleransi Persyaratan dipenuhi apabila seluruh kapsul yang diuji hancur dalam waktu tidak lebih dari 15 menit. Jika 1 atau 2 kapsul uji hancur dalam waktu antara 15 dan 30 menit, ulangi pengujian dengan menggunakan 12 kapsul tambahan. Tidak lebih dari 2 kapsul dari jumlah total 18 kapsul yang diuji hancur dalam waktu antara 15 dan 30 menit.

Untuk kapsul berisi serbuk

Media disolusi: 1000 mL mengandung larutan *natrium lauril sulfat P* 0,5% dalam *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 1 : 150 rpm.

Waktu: 90 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air-metanol P-asam fosfat P* (900:450:50:0,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siklosporin BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,001 *L* mg per mL, *L* adalah jumlah mg siklosporin per kapsul yang tertera pada etiket. Pipet 25 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan kocok. Kadar larutan adalah 0,0005 *L* mg siklosporin per mL.

Larutan uji Saring alikot, pipet 5 mL filtrat masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1,* pertahankan suhu kolom pada suhu 80º. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 700 lempeng teoritis, dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dengan kadar lebih kurang 0,1 mg siklosporin per mL, dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf *[Catatan Suntikkan 40 µl Larutan baku jika dengan kadar lebih kurang 0,025 mg siklosporin per mL],* rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 2000C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak siklosporin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Siklosporin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Untuk kapsul berisi serbuk tidak lebih dari 3,5%, gunakan serbuk isi kapsul yang dihaluskan.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Untuk kapsul berisi cairan

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Siklosporin.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siklosporin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga kadar 1 mg per mL. Gunakan larutan ini segera setelah dilarutkan.

Larutan uji Gunakan pisau tajam, secara hati-hati potong cangkang kapsul dan keluarkan isi tidak kurang dari 20 kapsul, dengan bantuan *etanol mutlak P* masukkan isi kapsul ke dalam labu tentukur yang sesuai. Cuci pisau dengan *etanol mutlak P* dan masukkan pelarut pembilas ke dalam labu tentukur, encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai tanda. Pipet sejumlah larutan, encerkan dengan *etanol absolut P* hingga kadar siklosporin 1 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg siklosporin, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CP}{1000}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak siklosporin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *L* adalah kadar siklosporin dalam mg seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Siklosporin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah kemurnian dalam µg per mL *Siklosporin BPFI.*

Untuk kapsul berisi serbuk

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air-metanol P-asam fosfat P* (605:400:50:0,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-tetrahidrofuran P-etanol mutlak P* (9:5:4).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Siklosporin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Tambahkan 2,5 mL air dan sonikasi selama 10 menit. Tambahkan 10 mL *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan kocok.

Larutan uji persediaan Keluarkan isi tidak kurang dari 20 kapsul ke dalam labu tentukur kapasitas *V* mL hingga kadar siklosposin 10 mg per mL. Tambahkan sejumlah air hingga volume 1 per 10 bagian labu tentukur dan sonikasi selama 10 menit. Tambahkan *Pengencer*, sejumlah 0,4 *V* mL, sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan kocok.

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5 mL air dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan kocok.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L13,* pertahankan suhu kolom pada 70º. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 700 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg siklosporin, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) 10CV$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak siklosporin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Siklosporin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume labu tentukur dalam mL yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji persediaan.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali.

LARUTAN ORAL SIKLOSPORIN
Cyclosporine Oral Solution

Larutan Oral Siklosporin adalah larutan siklosporin dalam pembawa yang sesuai. Mengandung siklosporin, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$,tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siklosporin BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Bersifat higroskopis.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak 1 Gunakan *etil eter P.*

Fase gerak 2 Campuran *etil asetat P–metil etil keton P*–air–*asam format P* (60:40:2:1).

Larutan A Larutan *bismut subnitrat P* 17 mg per mL dalam *asam asetat P 20%.*

Larutan B Larutan *kalium iodida P* 400 mg per mL.

Pengencer Metanol P-kloroform P (4:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Siklosporin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah zat, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Penampak bercak 1 Campur 5 mL *Larutan A*, 5 mL *Larutan B* dan 20 mL *asam asetat glasial P,* tambahkan air hingga 100 mL. Buat segar.

Penampak bercak 2 Hidrogen peroksida LP.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi campuran *silika gel P* 0,25 mm. Biarkan bercak mengering, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak 1*, hingga *Fase gerak 1* merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak 2*, hingga *Fase gerak* 2 merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak 1*. Segera semprot lagi dengan *Penampak bercak 2*. Bercak siklosporin berwarna coklat dengan harga R_f lebih kurang 0,45. Warna dan harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Abaikan bercak lain selain bercak utama.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261>Memenuhi syarat. Untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

Etanol (jika tertera pada etiket) Antara 80,0% dan etiket. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi gas seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Gunakan *propanol P-butanol P* (3:50).

Larutan baku persediaan Larutan *etanol mutlak P* 50 mg per mL dalam *butanol P.*

Larutan baku Pipet *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Larutan baku internal* 24% volume akhir, encerkan dengan *butanol P* hingga kadar etanol 10 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume zat, tambahkan *Larutan baku internal* 24% volume akhir, encerkan dengan *butanol P* hingga kadar etanol 10 mg per mL.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom gelas 2 mm x 2 m, berisi bahan pengisi *S3*, gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 35 mL per

menit. Suhu injeksi 280°, detektor 290°, suhu kolom diatur seperti pada *Tabel*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respon puncak, simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Tabel

suhu awal (°)	kenaikan suhu (°/menit)	suhu akhir (°)	waktu tunggu pada suhu akhir (menit)
145	0	145	8
145	32	270	0

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, *[Catatan Atur jika perlu untuk mendapatkan kromatogram yang baik]* rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase etanol, C_2H_5OH, dalam larutan yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah rasio perbandingan respons puncak etanol terhadap propanol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar etanol dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U kadar etanol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P*-air-*asam fosfat P* (550:50:400:0,5). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P- kloroform P* (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siklosporin BPFI,* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Gunakan larutan segera setelah pembuatan.

Larutan uji Pipet sejumlah volume zat, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Gunakan larutan segera setelah pembuatan.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi L16, laju alir lebih kurang 1 mL per menit, suhu kolom 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Faktor kapasitas 3-10; efisiensi kolom tidak kurang dari 700 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,5%.

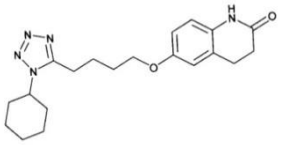
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase siklosporin, $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, dalam larutan uji yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar siklosporin dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U kadar siklosporin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SILOSTAZOL
Cilostazol



6-[4-(1-sikloheksil-1H-tetrazol-5-il)butoksi]-3,4-dihidrokarbostiril[73963-72-1]
$C_{20}H_{27}N_5O_2$ BM 369,46

Silostazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{27}N_5O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam metanol dan dalam etanol; praktis tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Silostazol BPFI*; *Senyawa Sejenis A Silostazol BPFI*; *Senyawa Sejenis B Silostazol BPFI*; *Senyawa Sejenis C Silostazol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Silostazol BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan Larutan baku seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 110º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,018%.

Larutan uji Larutkan 500 mg zat dalam 40 mL *dimetilformamida P* tambahkan 6 mL *asam nitrat encer P*, tambahkan dimetilformamida P hingga 50 mL.

Larutan pembanding Tambahkan 6 mL asam nitrat encer P ke dalam 0,25 mL asam hidroklorida 0,01 N, tambahkan dimetilformamida P hingga 50 mL.

Prosedur Tambahkan 1 mL *perak nitrat LP* ke dalam Larutan uji dan Larutan pembanding, campur dan biarkan selama 5 menit, lindungi dari cahaya langsung. Bandingkan kekeruhan yang terjadi pada kedua tabung yang diamati baik secara vertikal atau horizontal dengan latar belakang hitam: kekeruhan Larutan uji tidak lebih intensif dari Larutan pembanding (0,018%).

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada*Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Silostazol BPFI* dan Senyawa Sejenis C *Silostazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg per mL, jika perlu sonikasi. Pipet 4 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda. Kemudian encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,4 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dengan 20 mL *asetoniril P,* jika perlu sonikasi. Encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL*) Larutan baku dan Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis C silostazol dengan rumus:

$$0{,}1\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis C Silostazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar silostazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; r_U adalah respons puncak senyawa sejenis C silostazol dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis C silostazol dalam *Larutan baku*. Hitung persentase cemaran lain dengan rumus:

$$0{,}1\left(\frac{1}{F}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons relatif dari Tabel; C_S adalah kadar silostazol dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar silostazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; r_U adalah respons puncak cemaran lain dalam Larutan uji; r_S adalah respons puncak silostazol dalam Larutan baku.

Tabel

Nama	*Waktu retensi relatif*	*Faktor respons relatif*	*Batas (%)*
Senyawa sejenis A silostazol	*0,2*	*1,7*	*0,1*
Senyawa sejenis B silostazol	*0,9*	*0,58*	*0,1*
Silostazol	*1,0*	*1,0*	*-*
Senyawa sejenis C silostazol	*1,9*	*-*	*0,1*
Cemaran lain	*-*	*1,0*	*0,1*
Total cemaran	*-*	*-*	*0,4*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran air-*asetonitril P* (60:40).

Larutan A Buat campuran air-*asetonitril P* (70:30), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran air-*asetonitril P* (50:50), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Silostazol BPFI*, *Senyawa Sejenis A Silostazol BPFI*, *Senyawa Sejenis B Silostazol BPFI* dalam *Pengencer* hingga kadar masing-masing 0,05 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Silostazol BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* jika perlu sonikasi hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL. Pipet 4 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL dan encerkan dengan air sampai tanda. Kemudian encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 20 mL asetonitril P, jika perlu sonikasi, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan Pengencer sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-6,5	100→50	0→50	gradien linier
6,5-10	50→0	50→100	gradien linier
10-20	0	100	isokratik
20-20,1	0→100	100→0	gradien linier
20,1-28	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, tentukan zat-zat pada Tabel dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak silostazol dan senyawa sejenis B silostazol, tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan puncak silostazol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg silostazol, $C_{20}H_{27}N_5O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Silostazol BPFI* dalam mg per mL Larutan baku; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

TABLET SILOSTAZOL
Cilostazol Tablets

Tablet Silostazol mengandung Silostazol, $C_{20}H_{27}N_5O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Silostazol BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah *Larutan uji* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Silostazol BPFI* larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 100 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg silostazol, masukkan ke dalam wadah kaca. Tambahkan 1 mL *kloroform P*, aduk selama 1 menit dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P*-*metanol P* (10:7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan benzofenon dalam *metanol P* hingga kadar larutan lebih kurang 4 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Silostazol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dan tambahkan sejumlah volume *Larutan baku internal*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar *Silostazol BPFI* dan baku internal berturut-turut lebih kurang 0,1 dan 0,04 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg silostazol, pindahkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan sejumlah volume *Larutan baku internal*. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar silostazol dan *baku internal* berturut-turut lebih kurang 0,1 dan 0,04 mg per mL. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak silostazol dan benzofenon tidak kurang dari 9,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

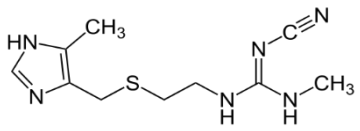
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, silostazol, $C_{20}H_{27}N_5O_2$, dalam tablet berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Silostazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar silostazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah silostazol per tablet dan faktor pengenceran; R_U dan R_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang.

SIMETIDIN
Cimetidine



2-Siano-1-metil-3-[2-[[(5-metilimidazol-4-il)metil]tio]etil]guanidin [51481-61-9]

$C_{10}H_{16}N_6S$ BM 252,34

Simetidin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{16}N_6S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; tidak berbau atau bau merkaptan lemah.

Kelarutan Larut dalam etanol, dalam polietilen glikol 400; mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam air dan dalam kloroform, praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Simetidin BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 110° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A**.** Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Simetidin BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 80.000) dalam asam sulfat 0,1 N menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Simetidin BPFI*.

Jarak lebur <1021> Antara 139º dan 144º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 110º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2%; total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 240 mL *metanol P*; 0,3 mL *asam fosfat P* 85%; 940 mg *natrium 1-heksansulfonat P* dan air secukupnya hingga 1000 mL, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Simetidin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,80 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dalam lebih kurang 50 mL *Fase gerak* dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Campur, sonikasi selama 15 menit.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: f aktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis, dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{0{,}001C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Simetidin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *0,001* adalah faktor perkalian untuk konversi µg per mL menjadi mg per mL; C_U adalah kadar simetidin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak simetidin dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Masukkan 200 mL *metanol P* dan 0,3 mL *asam fosfat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Simetidin BPFI*, larutkan dalam campuran air dan *metanol P* (4:1) hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL, diawali dengan melarutkan baku pembanding dalam 1 bagian *metanol P*, dan encerkan dengan 4 bagian air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 200-mL encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Larutkan dalam 50 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu

tentukur 200-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 0,6; efisiensi kolom ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg simetidin, $C_{10}H_{16}N_6S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Simetidin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET SIMETIDIN
Cimetidine Tablets

Tablet simetidin mengandung simetidin, $C_{10}H_{16}N_6S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Simetidin BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 110° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL asam hidroklorida 0,01 N.

Alat tipe1:100 rpm. Untuk tablet 800 mg gunakan keranjang dengan ukuran 20 mesh.

Waktu: 15 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{16}N_6S$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *SimetidinBPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 218 nm.

Toleransi Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), simetidin, $C_{10}H_{16}N_6S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fasegerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Simetidin.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 100 mg simetidin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Tambahkan 50 mL *metanol P*, kocok selama 2 menit, tambahkan 40 mL air, sonikasi selama 15 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Pindahkan 5,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

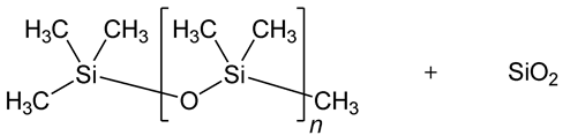
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg simetidin, $C_{10}H_{16}N_6S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$10C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Simetidin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, Pada suhu ruang terkendali.

SIMETIKON
Simethicone



α-(Trimetilsilil)-w-metilpoli [oksi(dimetilsililena)], campuran dengan silikon dioksida [8050-81-5]

Simetikon adalah campuran polimer siloksan linier yang termetilasi penuh, mengandung ulangan unit $[-(CH_3)_2SiO-]_n$, distabilkan dengan unit pemblok akhir trimetilsiloks1 dengan rumus $[(CH_3)_3\text{-}SiO-]$ dan silikon dioksida. Mengandung tidak kurang dari 90,5% dan tidak lebih dari 99,0% polidimetilsiloksan, $([-(CH_3)_2SiO-]_n)$, dan tidak kurang dari 4,0% dan tidak lebih dari 7,0% silikon dioksida, SiO_2.

Pemerian Cairan kental, tembus cahaya, warna abu-abu.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dan dalam etanol, fase cair larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzen, tetapi silikon dioksida tertinggal sebagai sisa dalam pelarut-pelarut itu.

Baku pembanding *Polidimetilsiloksan BPFI;* wadah harus selalu tertutup rapat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah *Larutan uji* yang dibuat seperti tertera pada *Penetapan kadar*, dalam sel 0,5 mm, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku.*

Susut pemanasan Tidak lebih dari 18,0%; lakukan pemanasan dalam wadah terbuka bergaris tengah 5,5 cm + 0,5 cm, tinggi 2,5 cm + 1,0 cm, yang telah ditara, pada suhu 200º selama 4 jam di dalam oven dengan sirkulasi udara dan biarkan dalam desikator hingga suhu kamar sebelum ditimbang, menggunakan 15 g zat yang ditimbang saksama.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Aktivitas penghilang busa Tidak lebih dari 15 detik.

Larutan busa Larutkan 1 g *oktosinol 9 P* dalam 100 mL air.

Larutan uji Masukkan 200 mg ke dalam botol 60 mL, tambahkan 50 mL *butil alkohol tersier P*, tutup botol, kocok kuat-kuat *[Catatan Jika perlu hangatkan untuk memudahkan pelarutan]*.

Prosedur [Catatan Untuk setiap pengujian gunakan wadah kaca 250 mL yang bersih, dan belum dipakai.] Tambahkan tetes demi tetes 500 mL *Larutan uji* ke dalam wadah kaca 250 mL bersih, belum dipakai, dilengkapi dengan tutup 500 mm yang berisi 100 mL *Larutan baku*. Tutup wadah, jepit dengan posisi tegak pada pengocok, kocok selama 10 detik pada frekuensi 300 + 30 kocokan per menit. Catat waktu yang diperlukan sampai busa reda. Waktu dalam detik untuk busa mereda, ditentukan pada saat timbul permukaan cairan bebas busa, diukur dari akhir waktu pengocokan.

Kandungan silikon dioksida *Larutan uji* Masukkan 3,00 g simetikon ke dalam botol 10 mL bertutup ulir, tambahkan 10,0 mL larutan *n-heksan P* (1 dalam 100), tutup dan kocok kuat.

Larutan baku Masukkan 3,00 g *Simetikon BPFI*, lakukan seperti pada *Larutan uji*.

Larutan dimetikon Masukkan 3,00 g dimetikon dengan kekentalan 500 sentistokes, lakukan seperti pada *Larutan uji*.

Prosedur Campur dengan baik *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan dimetikon*, ukur serapan campuran tersebut dalam sel 0,1 mm dengan Spektrofotometer inframerah pada panjang gelombang antara 7 dan 9 µm, menggunakan *n-heksan P* sebagai blangko. Ukur serapan masing-masing ketiga larutan pada panjang gelombang minimum 8,2 µm yang diperoleh dari pengukuran *Larutan dimetikon*. Hitung persentase silikon dioksida dalam simetikon dengan rumus:

$$C\left(\frac{A_U - A_D}{A_S - A_D}\right)$$

C adalah persentase silikon dioksida dalam *Simetikon BPFI*; A_U, A_D dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji*, *Larutan dimetikon* dan *Larutan baku.*

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam botol bulat 120 mL, bertutup ulir. *Tambahkan 25,0 mL toluen P*, dan kocok hingga terdispersi. Tambahkan 50 mL larutan *asam hidroklorida P* (2 dalam 5), tutup botol rapat-rapat dengan tutup berlapis inert, kocok 5 menit tepat, pada pengocok resiprokal dengan kecepatan yang sesuai, lebih kurang 200 goyangan per menit dan hempasan 38 mm±2 mm. Masukkan campuran ke dalam corong pisah 125 mL, pindahkan lebih kurang 5 mL lapisan organik bagian atas (toluen) ke dalam tabung reaksi 15 mL bertutup putar yang berisi 500 mg *natrium sulfat anhidrat P*. Tutup labu, goyang kuat-kuat dan sentrifus campuran sampai diperoleh beningan yang jernih.

Larutan baku Buat dengan cara yang sama, menggunakan 25,0 mL larutan *Polidimetilsiloksan BPFI* dalam *toluen P* dengan kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan blangko Buat campuran 10 mL *toluen P* dengan 500 mg *natrium sulfat anhidrat P*, sentrifus sampai diperoleh beningan yang jernih.

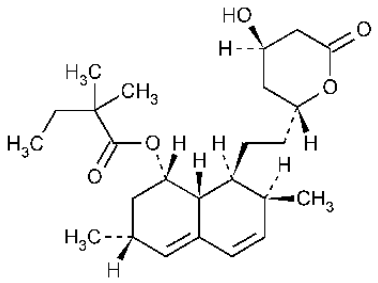
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* dalam sel 0,5 mm pada serapan maksimum lebih kurang 7,9 µm dengan spektrofotometer inframerah yang sesuai, menggunakan Larutan blangko untuk mempersiapkan alat. Hitung jumlah dalam mg simetikon, $[-(CH_3)_2SiO-]_n$, dalam zat yang di gunakan dengan rumus:

$$25C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Polidimetilsiloksan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SIMVASTATIN
Simvastatin



Asam 2,2-dimetilbutirat, 8 ester dengan (4R,6R)-6-2-[(1S,2S,6R,8S,8αR)-1,2,6,7,8,8a-heksahidro-8-hidroksi-2,6-dimetil-1-naftil]etil] tetrahidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on. [79902-63-9]

$C_{25}H_{38}O_5$ BM 418,57

Simvastatin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{25}H_{38}O_5$ dihitung terhadap zat kering. Dapat mengandung anti oksidan yang sesuai.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform, dalam metanol dan dalam etanol; agak sukar larut dalam propilen glikol; sangat sukar larut dalam n-heksana.

Baku pembanding *Simvastatin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Simpan dalam gas inert setelah dibuka. *Lovastatin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Simvastatin BPFI.*

B.Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara +285° dan +298°.
Lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per mL dalam *asetonitril P.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan simvastatin stabil selama 3 hari jika disimpan pada suhu 4°. Tanpa pendinginan, suntikkan segera setelah dibuat]*.

Fase gerak, Pengencer, Larutan uji dan Sistem kromatografi lakukan seperti pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan lebih kurang 5 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam simvastatin yang digunakan, dengan rumus:

$$100 \times \left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah luas puncak masing-masing cemaran dan r_S adalah jumlah semua luas puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas %
Asam hidroksi simvastatin	0,45	0,4
Epilovastatin dan lovastatin	0,60	1,0
Metilen simvastatin	0,80	0,4
Simvastatin	1,0	n/a
Asetil simvastatin	2,38	0,4
Anhidro simvastatin	2,42	0,4
Simvastatin dimer	3,80	0,4
Masing-masing cemaran	-	0,1
Total cemaran lain selain Lovastatin dan epilovastatin	-	1,0

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan simvastatin stabil selama 3 hari jika disimpan pada suhu 4°. Tanpa pendinginan, suntikkan segera setelah dibuat]*.

Asam fosfat encer Masukkan 1 mL *asam fosfat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan A Campuran *asetonitril P-asam fosfat encer P* (50:50).

Larutan B Pipet 1 mL *asam fosfat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Dapar Timbang 1,4 g *kalium fosfat monobasa P* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (3:2).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Simvastatin BPFI* dan *Lovastatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer,* hingga diperoleh larutan dengan kadar *Simvastatin BPFI* 1,5 mg per mL dan *Lovastatin BPFI* 0,015 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Simvastatin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 1,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 33 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 – 4,5	100	0	isokratik
4,5 – 4,6	100→95	0→5	gradien linier
4,6 – 8,0	95 → 25	5→ 75	gradien linier
8,0 – 11,5	25	75	isokratik
11,5– 11,6	25 → 100	75 → 0	gradien linier
11,6 -13	100	0	kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif lovastatin, simvastatin, berturut-turut lebih kurang 0,60 dan 1,0; resolusi, *R*, antara simvastatin dan lovastatin lebih besar dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, dalam zat yang di gunakan dengan rumus:

$$VC\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

V adalah volume dalam mL *Larutan uji, C* adalah kadar *Simvastatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu antara 15° dan 30° atau dalam lemari pendingin.

TABLET SIMVASTATIN
Simvastatin Tablets

Tablet Simvastatin mengandung simvastatin $C_{25}H_{38}O_5$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Simvastatin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Dapar pH 7,0 Larutkan 30 g *natrium dodesil sulfat P* dan natrium fosfat 0,01 M yang dibuat dengan melarutkan 30 g *natrium dodesil sulfat P* dan 8,28 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 6000 mL air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan larutan natrium hidroksida 50% (b/v).

Media disolusi : 900 mL *Dapar pH 7,0*.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 30 menit.

Mangan dioksida yang telah dicuci Masukkan 10 g *mangan dioksida P* ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 50 mL *Media disolusi*, kocok kuat-kuat selama 5 menit. Sentrifus dan tuang cairan beningan dan buang. Ulangi dua kali, pertama dengan *Media disolusi*, kemudian dengan air. Keringkan padatan pada suhu 100° selama 1 jam sebelum digunakan.

Larutan uji Masukkan filtrat larutan ke dalam tabung sentrifuga yang berisi *mangan dioksida yang telah dicuci* lebih kurang 10 mg per mL, dan campur. Biarkan campuran selama 30 menit sambil sekali-sekali dikocok, sentrifus dan gunakan beningan sebagai *Larutan uji.*

Blangko Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, menggunakan *Media disolusi* .

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{25}H_{38}O_5$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji*, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Simvastatin BPFI* dalam media yang sama, berturut-turut pada panjang gelombang serapan maksimum dan minimum lebih kurang 247 nm dan 257 nm. Lakukan koreksi menggunakan blangko.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Tambahkan 3,0 mL *asam asetat glasial P* pada 900 mL air. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan natrium hidroksida 5 N. Encerkan

dengan air hingga 1000 mL. Pada 200 mL larutan ini, tambahkan 800 mL *asetonitril P,* dan campur.

Dapar Larutkan 3,9 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 mL air. Jika perlu atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *natrium hidroksida P* 50% atau asam fosfat 85% encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Simvastatin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer,* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 250-mL. Tambahkan sedikit air (tidak lebih dari 10 mL), aduk hingga tablet hancur. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, sonikasi selama 15 menit, dinginkan hingga suhu ruang. Jika perlu encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifus campuran, encerkan cairan beningan dengan *Pengencer* hingga kadar simvastatin lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dan pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 4500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

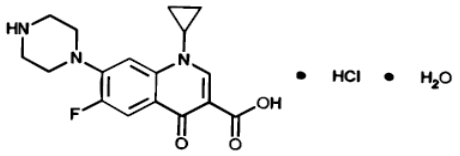
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Simvastatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;L* adalah jumlah simvastatin dalam mg per tablet, yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar simvastatin dalam mg per mL *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak simvastatin *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat

SIPROFLOKSASIN HIDROKLORIDA
Ciprofloxacin Hydrochloride



Asam 1-siklopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-okso-7-(1-piperazinil)-3-kuinolinkarboksilat, monohidroklorida, monohidrat [86393-32-0]

$C_{17}H_{18}FN_3O_3.HCl.H_2O$ BM 385,82

Siprofloksasin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI,* adalah bentuk monohidrat dari siprofloksasin hidroklorida, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Tetapkan kandungan air secara titrimetri pada saat akan digunakan analisa kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Siprofloksasin Etilendiamina Analog BPFI* {asam [1-siklopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-okso-7-(2aminoetil) amino]-3-kuinolin–karboksilat hidroklorida}; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Asam fluorokuinolonat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Siprofloksasin BPFI.*

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>. Larutkan sejumlah zat dalam air hingga diperoleh *Larutan uji* dengan kadar lebih kurang 10 mg per mL. Larutkan sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam air hingga diperoleh *Larutan baku* dengan kadar 10,0 mg per mL. Totolkan secara terpisah, dalam bentuk pita 1 cm, masing-masing 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang jenuh dengan amonia selama lebih kurang 15 menit kemudian angkat lempeng, masukkan ke dalam bejana berisi *metilen klorida P-metanol P-amonium hidroksida P-asetonitril P* (4:4:2:1) yang tidak jenuh. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara lebih kurang 15 menit. Amati bercak di bawah sinar ultraviolet pada panjang gelompang pendek dan panjang: intensitas dan harga R_f bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1:40).

Air <1031> *Metode 1* Antara 4,7% dan 6,7%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,04%, lakukan penetapan menggunakan 375 mg, kekeruhan yang terjadi tidak lebih dari 0,15 mL asam sulfat 0,02 N.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 0,02%.

Batas asam Fluorokuinolonat Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Larutkan sejumlah zat dalam air hingga diperoleh *Larutan uji* yang mengandung lebih kurang 10 mg per mL. Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Asam Fluorokuinolonat BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL yang berisi 0,05 mL amonium hidroksida 6 N, kemudian tambahkan air sampai tanda dan campur. Pipet 2 mL larutan, masukkan dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan baku*). Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi lapis tipis yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang sesuai yang di dalamnya telah diletakkan gelas piala yang berisi 50 mL *amonium hidroksida P*. Setelah 15 menit, angkat lempeng masukkan ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak *metilen klorida P-metanol P-amonium hidroksida P-asetonitril P* (4:4:2:1), biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara lebih kurang 15 menit. Amati bercak di bawah sinar ultraviolet pada panjang gelompang pendek dan panjang. Intensitas setiap bercak dari *Larutan uji* tidak boleh lebih dari *Larutan baku* dengan harga R_f yang sama.

Cemaran organik Tidak lebih dari 0,2% siprofloksasin etilendiamina analog atau tidak satupun puncak cemaran yang lain lebih besar dari 0,2% dan total puncak cemaran tidak lebih dari 0,5%.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase puncak dari masing-masing cemaran pada kromatogram dengan menggunakan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_n}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing masing cemaran dan r_n adalah total respons puncak.

Penetapan Kadar Lakukan *Penetapan kadar* dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat asam fosfat 0,025 M, atur pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *trietilamina P*, campur dengan *asetonitril P* (87:13), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah tertentu S*iprofloksasin Hidroklorida BPFI*, larutkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan resolusi Larutkan sejumlah *Siprofloksasin Eetilendiamin Analog BPFI* dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*, pertahankan suhu pada 30 ± 1°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi untuk siprofloksasin adalah antara 6,4 dan 10,8 menit dan waktu retensi relatif untuk siprofloksasin etilendiamin analog dan siprofloksasin berturut-turut adalah 0,7 dan 1,0; dan resolusi, *R* antara puncak siprofloksasin etilendiamin analog dan puncak siprofloksasin tidak kurang dari 6. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditentukan dari puncak siprofloksasin tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak siprofloksasin tidak lebih dari 4,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sifrofloksasin hidroklorida, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.HCl, dalam zat yang digunakan, dengan rumus :

$$50C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

dimana *C* adalah kadar *Siprofloksasin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*, dihitung terhadap zat anhidrat; r_U dan r_S adalah respons puncak siprofloksasin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan pada suhu 25°, diperbolehkan antara 15° dan 30°.

INJEKSI SIPROFLOKSASIN
Ciprofloxacin Injection

Injeksi Siprofloksasin adalah larutan steril siprofloksasin atau siprofloksasin hidroklorida, dalam *Air untuk Injeksi*, injeksi dekstrosa 5%, atau dalam injeksi natrium klorida 0,9% yang dibuat dengan penambahan asam laktat. Mengandung siprofloksasin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI;* adalah bentuk monohidrat dari siprofloksasin hidroklorida, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Tetapkan kandungan air secara titrimetri pada saat akan digunakan analisa kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Siprofloksasin Etilendiamina Analog BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Natrium Laktat BPFI;* keringkan dalam vakum pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,6, kecuali jika pada etiket tertera dalam bentuk konsentrat, pH antara 3,3 dan 3,9.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mg siprofloksasin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan cara *Penyaringan membran* dari produk yang diuji.

Warna dan akromisitas <1291> (Jika pada etiket tertera dalam bentuk konsentrat) Warna larutan tidak lebih intensif dari pengenceran 5 mL *Larutan padanan O* dengan 95,0 mL *asam hidroklorida 0,12 N*.

Syarat lain Memenuhi syarat *Wadah injeksi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Asam laktat Antara 0,288 dan 0,352 mg tiap mg siprofloksasin, jika injeksi dalam bentuk konsentrat antara 0,335 dan 0,409 mg tiap mg siprofloksasin dari yang tertera pada etiket. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam sulfat 0,005 N* (3:17). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Natrium Laktat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL atau jika injeksi dalam bentuk konsentrat, maka lebih kurang 4 mg per mL.

Larutan uji Gunakan injeksi tanpa pengenceran.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 208 nm dan kolom 7,8 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L17*. Pertahankan suhu kolom pada suhu 40 ±1°. Laju alir lebih kurang 0,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Setelah selesai pengujian, cuci kolom dengan campuran asam sulfat 0,01 N dan asetonitril P untuk mengeluasi siprofloksasin dari kolom. Segera aliri kolom dengan asam sulfat 0,01 N dan kolom dapat kembali digunakan atau disimpan.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg asam laktat, $C_3H_6O_3$, tiap mg siprofloksasin dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{90{,}08}{112{,}07}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam laktat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Natrium Laktat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar siprofloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *90,08* dan *112,07* berturut-turut adalah bobot molekul asam laktat dan natrium laktat.

Dekstrosa (Jika ada) Antara 4,75 dan 5,25 g tiap 100 mL.

Larutan uji Gunakan injeksi tanpa pengenceran.

Prosedur Lakukan penetapan rotasi optik pada tabung polarimeter yang sesuai seperti yang tertera pada *Rotasi optik* <1081>. Hitung persentase dalam g per 100 mL dekstrosa, $C_6H_{12}O_6.H_2O$ dalam injeksi dengan rumus:

$$A \times R \times \left(\frac{198{,}17}{180{,}16}\right) \times \left(\frac{100}{F}\right)$$

A adalah 100 mm dibagi panjang tabung polarimeter, dalam mm; *R* adalah rotasi jenis yang teramati, dalam derajat; *198,17* dan *180,16* berturut-turut adalah bobot molekul dekstrosa monohidrat dan dekstrosa anhidrat; *F* adalah nilai tengah rotasi jenis dekstrosa anhidrat (52,9º).

Natrium klorida (Jika ada) Antara 85,5 dan 94,5 mg. Pipet 10 mL injeksi ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan air sampai 150 mL, tambahkan 1,5 mL *kalium kromat LP* dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N LV
setara dengan 5,844 mg natrium klorida

Siprofloksasin etilendiamina analog Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase siprofloksasin etilendiamina analog dalam injeksi dengan rumus:

$$\left[\frac{F \times r_A}{F \times r_A + r_C}\right] \times 100$$

F adalah faktor koreksi siprofloksasin etilendiamina analog, 0,7; r_A dan r_C berturut-turut adalah respons puncak siprofloksasin etilendiamina analog dan respons puncak siprofloksasin dalam *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Gunakan asam fosfat 0,025 M, atur pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *trietilamin P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P – Larutan A* (13:87). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar larutan setara dengan lebih kurang 0,5 mg siprofloksasin per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Siprofloksasin Etilendiamina Analog BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per mL. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur-10 mL, encerkan dengan *Larutan baku* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada suhu 30 ±1º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif siprofloksasin etilendiamina analog dan siprofloksasin berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak siprofloksasin etilendiamina analog dan siprofloksasin tidak kurang dari 6. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom dihitung dari puncak siprofloksasin tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan untuk puncak siprofloksasin tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase siprofloksasin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{331{,}34}{367{,}81}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar siprofloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *331,34* dan *367,81* berturut-turut adalah bobot molekul siprofloksasin dan siprofloksasin hidroklorida anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I. Simpan di tempat sejuk atau pada suhu ruang terkendali. Hindarkan dari pembekuan dan paparan cahaya.

Penandaan Pada etiket tertera pembawa yang digunakan air untuk injeksi, injeksi dekstrosa 5% atau injeksi natrium klorida 0,9%. Untuk konsentrat, pada etiket sebagai pembawa digunakan air untuk injeksi, sediaan harus diencerkan hingga dosis yang diinginkan (1-2 mg per mL) dengan injeksi dekstrosa 5% atau injeksi natrium klorida 0,9% sebelum digunakan, larutan hasil pengenceran stabil hingga 14 hari jika disimpan di tempat sejuk atau pada suhu ruang terkendali.

TABLET SIPROFLOKSASIN
Ciprofloxacin Tablets

Tablet Siprofloksasin mengandung siprofloksasin hidroklorida, setara dengan siprofloksasin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Siprofloksasin Etilendiamina Analog BPFI*.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.HCl, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit siprofloksasin hidroklorida terlarut setara tidak kurang dari 80% (Q), siprofloksasin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Gunakan *asam fosfat 0,025 M*, atur pH hingga 2,0 ± 0,1 dengan penambahan *trietilamina P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P – Larutan A* (13:87).

Larutan C Gunakan *asam fosfat 0,025 M, atur* pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *trietilamina P*, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P – Larutan C* (13:87), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Siprofloksasin Etilendiamin Analog BPFI* dalam *Larutan baku* hingga kadar 0,05 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 5 tablet ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan lebih kurang 400 mL *Larutan B* dan sonikasi selama lebih kurang dari 20 menit. Encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Encerkan sejumlah volume larutan dengan *Larutan B* hingga kadar siprofloksasin lebih kurang 0,20 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 30° ± 1°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak siprofloksasin etilendiamin analog dan puncak siprofloksasin tidak kurang dari 6. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi untuk siprofloksasin adalah antara 6,4 dan 10,8 menit dan waktu retensi relatif untuk siprofloksasin etilendiamina analog dan siprofloksasin berturut turut adalah 0,7 dan 1,0; efisiensi kolom ditentukan dari puncak siprofloksasin tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak siprofloksasin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase siprofloksasin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{331{,}34}{367{,}81}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dihitung terhadap zat anhidrat; C_U adalah kadar siprofloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 331,34* dan *367,81* berturut-turut adalah bobot molekul siprofloksasin dan siprofloksasin hidroklorida anhidrat.

Wadah dan penyimpanan. Dalam wadah tertutup baik.

TETES MATA SIPROFLOKSASIN
Ciprofloxacin Ophthalmic Solution

Tetes Mata Siprofloksasin adalah larutan steril siprofloksasin hidroklorida. Mengandung siprofloksasin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Analog Siprofloksasin Etilendiamin BPFI*.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Gunakan larutan *tetrabutilamonium fosfat* 0,005 M, atur pH hingga 2,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *metanol P-Larutan A* (1:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Analog Siprofloksasin Etilendiamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes mata, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar siprofloksasin setara dengan 0,12 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif analog siprofloksasin etilendiamin dan siprofloksasin berturut-turut adalah 0,8 dan 1,0; faktor kapasitas puncak siprofloksasin 1,5-6; efisiensi kolom tidak kurang dari 500 lempeng teoritis; faktor ikutan antara 0,9 dan 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif analog siprofloksasin etilendiamin dan siprofloksasin berturut-turut adalah 0,8 dan 1,0; dan resolusi, *R*, antara analog siprofloksasin etilendiamin dan siprofloksasin tidak kurang dari 1,5.

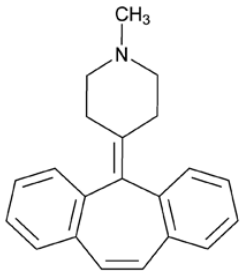
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase larutan dalam mg siprofloksasin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, dalam tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{331{,}34}{367{,}81}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak siprofloksasin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar siprofloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 331,34* dan *367,81* berturut-turut adalah bobot molekul siprofloksasin dan siprofloksasin hidroklorida anhidrat..

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu ruang.

SIPROHEPTADIN HIDROKLORIDA
Cyproheptadine Hydrochloride



• HCl • 1½ H_2O

4-(5H-Dibenzo[a,d]sikloheptena-5-ilidena)-1-metilpiperidina hidroklorida seskuihidrat
$C_{21}H_{21}N.HCl.1½H_2O$ [41354-29-4] BM 350,88
$C_{21}H_{21}N.HCl$ [969-33-5] BM 323,87

Siproheptadin Hidroklorida mengandung $C_{21}H_{21}N.HCl$ tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 100,5%, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih sampai agak kuning; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam metanol; larut dalam kloroform; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Siproheptadin Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa sejenis A Amitriptilin BPFI; Senyawa sejenis A Siproheptadin BPFI*; *Senyawa sejenis C Siproheptadin BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Siproheptadin Hidroklorida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, yang diperoleh dari *Cemaran organik.*

Keasaman Tidak lebih dari 0,05% dihitung sebagai asam hidroklorida; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 25 mL *metanol P*, tambahkan *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,15 mL.

Air <1031> *Metode I* Antara 7,0% dan 9,0%.
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama 6,1 gram *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dalam 900 mL air. Atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam fosfat P*, encerkan dengan air sampai 1 L.

Larutan A Campuran *asetonitril P-Dapar* (2:3).

Larutan B Campuran *asetonitril P-Dapar* (3:2).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Siproheptadin hidroklorida BPFI, Senyawa sejenis A Siproheptadin BPFI, Senyawa sejenis A Amitriptilin BPFI,* dan *Senyawa sejenis C Siproheptadin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar masing-masing 0,02 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan kesesuaian sistem*, larutkan, dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar *Siproheptadin hidroklorida BPFI, Senyawa sejenis A Siproheptadin BPFI, Senyawa sejenis A Amitriptilin BPFI, dan Senyawa sejenis C Siproheptadin BPFI* masing-masing 0,002 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
10,0	100	0
10,1	0	100
35,0	0	100

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak siproheptadin dan puncak senyawa sejenis C siproheptadin tidak kurang dari 7,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak baku pembanding yang sesuai dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar baku pembanding BPFI yang sesuai dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar siproheptadin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase cemaran lain dalam zat terhadap siproheptadin hidroklorida dengan rumus :

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak cemaran lain dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak siproheptadin hidroklorida dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Siproheptadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar siproheptadin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis C Siproheptadin	0,7	0,15
Siproheptadin	1,0	-
Senyawa sejenis A Amitriptilin	2,6	0,15

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A Siproheptadin	3,9	0,15
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

Abaikan puncak yang kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 55 mL campuran *etanol P-asam hidroklorida 0,01 N* (10:1). Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 32,39 mg $C_{21}H_{21}N.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET SIPROHEPTADIN HIDROKLORIDA
Cyproheptadine Hydrochloride Tablets

Tablet Siproheptadin Hidroklorida mengandung Siproheptadin Hidroklorida $C_{21}H_{21}N.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siproheptadin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri jika digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

Disolusi<1231>
Media Disolusi : 900 ml *asam klorida 0,1 N Alat tipe* 2 : 50 rpm
Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{21}N.HCl$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot (jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*) dan *Larutan baku Siproheptadin Hidroklorida BPFI*, dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 285 nm.
Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80 % (Q), siproheptadin hidroklorida, $C_{21}H_{21}N.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.
Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam metansulfonat Buat larutan *asam metanasulfonat* dalam air (3 : 1000).

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-isopropanol P-Larutan asam metansulfonat P* (20:15:65), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 4,0±0,05 dengan *trietilamin P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siproheptadin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per ml.

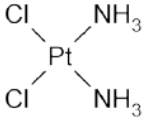
Larutan uji Timbang saksama sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 80 mg siproheptadin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 500 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 15 menit, kocok selama 30 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 Pm atau lebih kecil.
Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 5 cm x 3,9 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg siproheptadin hidroklorida, $C_{21}H_{21}N.HCl$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Siproheptadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; N* adalah jumlah tablet yang digunakan dalam *Larutan uji;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak siproheptadin *Larutan uji* dan *Larutan baku*

SISPLATIN
Cisplatin



Cis-diaminadikloroplatinum [15663-27-1]
$Cl_2H_6N_2Pt$ BM 300,05

Sisplatin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $Cl_2H_6N_2Pt$, dihitung terhadap zat anhidrat. *[Perhatian Sisplatin sangat sitotoksik Lakukan dengan sangat hati-hati untuk mencegah terhirupnya partikel dan kontak dengan kulit.]*

Baku pembanding *Sisplatin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah terutup rapat, terlindung cahaya. *Transplatin BPFI; Kalium Trikloroaminaplatinat BPFI*.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan waktu retensi puncak utama pada kromatogram dari *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Sisplatin BPFI*.

C. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *aseton P-asam nitrat 1 N* (180:20).

Larutan baku Buat larutan baku dalam *dimetilformamida P* yang mengandung *Sisplatin BPFI* 1,0 mg per mL.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam *dimetilformamida P* hingga kadar 1,0 mg per mL.

Penampak bercak Tambahkan 5,6 g *timah(II) klorida P* pada 10 mL *asam hidroklorida P*, aduk selama 5 menit. *[Catatan tidak perlu semua padatan larut]*. Larutkan 200 mg *kalium iodida P* dalam 90 mL air. Campur kedua larutan. Abaikan endapan yang terbentuk, simpan larutan di tempat yang gelap. Larutan dapat digunakan dalam waktu kurang dari 1 minggu.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dilapisi kertas saring dan telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama 30 menit, biarkan merambat lebih kurang 8 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap. Keringkan lempeng dalam oven pada suhu lebih kurang 100° selama 1 menit, dinginkan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, panaskan dalam oven pada suhu lebih kurang 100° selama 5 menit, dinginkan dan semprot lempeng dengan larutan *kalium iodida P* (1 dalam 50) untuk memperjelas warna bercak: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku.*

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0 %.

Perbandingan kemurniaan ultraviolet *[Catatan Bersihkan alat-alat kaca yang digunakan dengan campuran asam hidroklorida P-asam nitrat P (3:1), bilas saksama dengan air dan keringkan sebelum digunakan. Jangan gunakan bikromat P untuk mencuci. Jangan gunakan aseton P atau udara tekan untuk mengeringkan. Lindungi Larutan uji dari cahaya dan gunakan dalam waktu 1 jam setelah penyiapan.]* Timbang 98,5 mg ± 0,5 mg zat yang telah digerus, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan asam hidroklorida 0,1 N sampai tanda. Gunakan pengaduk magnetik yang bersih dengan kecepatan tinggi selama 5 menit dan sonikasi selama 10 detik sampai larut sempurna, balikkan labu berkali-kali sampai partikel yang melekat pada leher labu terlepas. Ukur serapan spektrum ultraviolet menggunakan sel 2-cm dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sebagai blangko: perbandingan serapan pada panjang gelombang maksimum mendekati 301 nm terhadap serapan minimum mendekati 246 nm, tidak kurang dari 4,5.

Trikloroaminaplatinat Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak timbang 800 mg *amonium sulfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dan awaudarakan sebelum digunakan. Atur hingga pH larutkan ini 5,9 ± 0,1. Jika perlu lakukan penyesuaian tehadap kekuatan ion dari *Fase gerak*, untuk memenuhi syarat kesesuaian sistem yang diperlukan.

Larutkan baku [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah.] Timbang saksama sejumlah *Kalium Trikloroaminaplatinat BPFI*, larutkan dalam larutan *natrium klorida P* 0,9%, encerkan secara kuantitatif dengan pelarut yang sama hingga kadar lebih kurang 0,006 mg per mL. Gunakan dalam waktu 4 jam.

Larutkan uji [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah.] Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% sampai tanda. Aduk dengan pengaduk mekanik selama 30 menit agar larut sempurna. Larutan ini mengandung sisplatin lebih kurang 0,5 mg per mL. Gunakan dalam waktu 4 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 209 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L14*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak natrium klorida dan puncak trikloroaminaplatinat tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak trikloroaminaplatinat. Waktu retensi relatif lebih kurang 1,0 untuk sisplatin dan 5,0 untuk

trikloroaminaplatinat. Hitung persentase trikloroaminaplatinat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{318{,}48}{357{,}58}\right)10$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar dalam µg per mL *Larutan baku; W* adalah bobot dalam mg sisplatin yang digunakan; *318,48* dan *357,58* berturut-turut adalah bobot molekul trikloroaminaplatinat dan kalium trikloroaminaplatinat.

Transplatin Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan kalium fosfat monobasa 0,18 M, atur pH 3,2 dengan *asam fosfat P*, saring.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Transplatin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% sampai tanda, dan larutkan dengan pengadukan secara mekanik selama 30 menit.

Larutan baku kerja Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 25-mL yang berisi lebih kurang 12 mg *Sisplatin BPFI*. Encerkan dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% sampai tanda, aduk secara mekanik selama 30 menit sampai larut.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku kerja* ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 5,0 mL larutan *tiourea P* (1 dalam 200) yang dibuat segar dan 5,0 mL *asam hidroklorida 1 N*. Encerkan dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% sampai tanda. Pindahkan lebih kurang 10 mL larutan ini kedalam vial serum yang sesuai, tutup dan segel dengan lapisan politef, panaskan dalam blok pemanas dalam suhu 60° ± 0,5° selama 60 menit. Angkat dan dinginkan sampai suhu ruang.

Larutan uji (1) Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% sampai tanda, larutkan dengan pengadukan secara mekanik selama 30 menit.

Larutan uji (2) pipet 10 mL *Larutan uji* (1) ke dalam labu tentukur 50-mL, dan lakukan seperti pada *Larutan baku* mulai dengan "Tambahkan 5,0 mL larutan *tiourea P* (1 dalam 200)".

Larutan resolusi Masukkan lebih kurang 10 mg *Sisplatin BPFI* ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% sampai tanda, aduk secara mekanik selama 30 menit sampai larut. Pipet 10 mL larutan ini dan 10 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, lakukan seperti pada *Larutan baku*, mulai dengan "tambahkan 5,0 mL larutan *tiourea P* (1 dalam 200)".

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L9*. Pertahankan kolom pada suhu 45°. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Kondisikan kolom dengan cara pemompaan *Fase gerak* dengan laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit selama 30 menit, kemudian 0,5 mL per menit selama 30 menit dan kemudian 2,0 mL per menit selama 30 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*: resolusi, *R*, tidak kurang dari 1,7. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*: waktu retensi dari derivat transplatin antara 5,0 dan 9,0 menit, atau jika tidak lakukan modifikasi *Fase gerak* jika perlu dan kondisikan lagi kolom. Efisiensi kolom, *N*, tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji (2)* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak transplatin; waktu retensi relatif sisplatin dan transplatin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,3. Hitung persentase transplatin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C}{W}\right)10$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* (2) dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Transplatin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku kerja*; *W* adalah bobot zat dalam mg yang digunakan pada pembuat *Larutan uji* (1).

Kandungan platina Antara 64,42% dan 65,22%, dihitung terhadap zat anhidrat. *[Catatan Bersihkan alat-alat kaca yang digunakan dengan asam nitrat P, bilas dengan air murni P untuk mencegah terjadinya lapisan cermin dari endapan platina]*. Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 600 mL, tambahkan 300 mL asam hidroklorida 0,1 N, larutkan perlahan-lahan dengan pemanasan sampai hampir mendidih di atas lempeng pemanas yang ditutup bantalan isolasi sambil sering diaduk dengan batang pengaduk kaca. Jika sudah larut sempurna, pindahkan bantalan isolasi dan didihkan selama lebih kurang 10 menit. Angkat gelas piala dari lempeng pemanas, biarkan dingin sampai 1 menit tanpa pengadukan, saring secara kuantitatif menggunakan kertas saring porositas halus, lembut, tebal dan bebas abu. Kumpulkan filtrat dalam gelas piala 600 mL, pindahkan secara sempurna dengan bantuan air panas. Cuci kertas saring dengan air panas. Letakkan gelas piala yang berisi campuran filtrat dan air bilasan di atas lempeng pemanas, dan uapkan sampai lebih kurang 300 mL. Letakkan batang pengaduk kaca dalam gelas piala, dan panaskan larutan sampai mendidih. Tambahkan perlahan-lahan tetes demi tetes melalui bagian tengah gelas piala 10,0 mL *hidrazina hidrat P* 85% *[Perhatian Hidrazina adalah toksik]* Tambahkan 2 tetes *natrium hidroksida 10 N*, didihkan 10 menit untuk menggumpalkan endapan agar mudah disaring, dinginkan, saring secara

kuantitatif melalui kertas saring porositas sedang, halus, bebas abu. Bilas gelas piala dengan air panas, tuangkan air bilasan melalui kertas saring. Bersihkan gelas piala dan batang pengaduk dengan sepotong kertas saring yang sama dengan yang digunakan untuk menyaring. Letakkan kertas saring yang berisi endapan dan kertas saring pembersih dalam krus porselen nomer 1 yang sebelumnya telah dipijarkan sampai bobot tetap. Keringkan di atas lempeng pemanas yang ditutup bantalan isolasi, naikkan suhu perlahan-lahan sampai mengarang, pijarkan pada suhu 800° selama 1 jam. Dinginkan dalam desikator dan timbang.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-metanol P-dimetilformamida P*-air yang telah diawaudarakan (25:16:5:5). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sisplatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P* secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Gunakan dalam waktu 1 jam.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda. Larutan ini mengandung sisplatin lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 310 nm dan kolom 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L8*. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sisplatin, $Cl_2H_6N_2Pt$, dalam zat yang di gunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)100C$$

r_U dan r_S berturut-berturut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Sisplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

SISPLATIN UNTUK INJEKSI
Cisplatin for Injection

Sisplatin untuk Injeksi adalah campuran terliofilisasi steril dari Sisplatin, Manitol dan Natrium Klorida. Mengandung sisplatin, $Cl_2H_6N_2Pt$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Perhatian Sisplatin sangat sitotoksik. Lakukan dengan sangat hati-hati dalam penanganan serbuk dan penyiapan larutan.]*

Baku pembanding *Sisplatin BPFI*; *[Catatan Bersifat karsinogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati]* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah terutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Kalium Trikloroaminaplatinat BPFI*. *Transplatin BPFI.*

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Larutan A Timbang saksama 5,6 g *timah(II) klorida P*, larutkan dan encerkan dengan 10 mL *asam hidroklorida P*, aduk selama 5 menit. *[Catatan tidak perlu semua padatan larut].*

Larutan B Larutkan 200 mg *kalium iodida P* dalam 90 mL air.

Fase gerak Campuran *aseton P-asam nitrat 1 N* (9:1).

Larutan baku Buat larutan baku dalam air yang mengandung *Sisplatin BPFI* 1,0 mg per mL, larutan *natrium klorida P* 9 mg per mL dan *D-manitol P* 10 mg per mL.

Larutan uji Larutkan seluruh isi dari 1 wadah dengan air sampai diperoleh sisplatin 1,0 mg per mL berdasarkan yang tertera pada etiket.

Penampak bercak A Buat campuran *Larutan* A dan *Larutan B*, abaikan endapan yang terbentuk, simpan larutan di tempat yang gelap. *[Catatan Larutan dapat digunakan dalam waktu 1 minggu.]*

Penampak bercak B Timbang saksama sejumlah *kalium iodida P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga diperoleh kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dilapisi kertas saring dan telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama 30 menit, biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang 8 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap. Keringkan lempeng dalam oven pada suhu lebih kurang 100° selama 1 menit, dinginkan. Semprot lempeng dengan

Penampak bercak A, panaskan dalam oven pada suhu lebih kurang 100° selama 5 menit, dinginkan dan semprot lempeng dengan *Penampak bercak B* untuk memperjelas warna bercak: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,0 unit Endotoksin FI per mg.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,2. Lakukan penetapan dalam larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket, menggunakan Air Steril untuk Injeksi.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 2,0% gunakan formamida anhidrat sebagai larutan pengekstraksi. Lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan lebih kurang 50 mL formamida anhidrat ke dalam labu titrasi, dan titrasi dengan *Pereaksi* sampai akhir titrasi secara elektrometrik. Gunakan *formamida P* yang telah dikeringkan untuk membilas alat suntik dari kaca yang dilengkapi dengan jarum ukuran 22, panjang lebih kurang 8 cm. Tambahkan bilasan kembali ke labu titrasi, jika perlu titrasi kembali isi labu. Dengan alat suntik ambil 5 mL *formamida P* yang telah dititrasi, masukkan ke dalam wadah melalui tutup. Kocok wadah hingga larut. Dengan alat suntik yang sama, ambil semua larutan dari dalam wadah, pindahkan ke dalam labu titrasi. Titrasi sampai titik akhir titrasi, atur kecepatan yang terendah untuk menghindarkan titrasi yang berlebihan.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Trikloroaminaplatinat Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Timbang saksama sejumlah *amonium sulfat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,4 g per L. Atur pH hingga 5,9 dengan penambahan *amonium hidroksida 6N*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Trikloroaminaplatinat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *salin LP* hingga kadar 6 µg per mL. Lindungi larutan dari cahaya dan gunakan dalam jangka waktu 4 jam.

Larutan uji Timbang saksama isi satu wadah sisplatin untuk injeksi, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL sisplatin. Lindungi larutan dari cahaya dan gunakan dalam jangka waktu 4 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 209 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L14*. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk salin dan trikloroaminaplatinat berturut-turut adalah lebih kurang 0,40 dan 1,0; resolusi, *R*, antara salin dan trikloroaminaplatinat tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase trikloroaminaplatinat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{318{,}48}{357{,}58}\right) \times 100$$

r_U dan r_S bertutur-turut adalah respons puncak trikloroaminaplatinat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Kalium Trikloroaminplatinat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sisplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *318,48* dan *357,58* berturut-turut adalah bobot molekul trikloroaminaplatinat dan kalium trikloroaminaplatinat

Transplatin Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Timbang saksama sejumlah *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,18 M. Atur pH hingga 3,2 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan baku persediaan A Timbang saksama sejumlah *Transplatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan pengadukan secara mekanik selama 30 menit dengan *salin LP* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan baku persediaan B Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan A*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL yang mengandung 12 mg *Sisplatin BPFI*, encerkan dengan *salin LP* sampai tanda, dan aduk secara mekanik selama 30 menit sampai larut.

Larutan kesesuaian system persediaan Timbang saksama sejumlah *Sisplatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan pengadukan secara mekanik selama 30 menit dengan *salin LP* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet masing-masing 10 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dan *Larutan baku persediaan A*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL.Tambahkan 5,0 mL larutan tiourea (5 mg per mL) yang dibuat segar setiap hari dan 5,0 mL *asam hidroklorida 1 N*, encerkan dengan *salin LP* hingga tanda. Pipet lebih kurang 10 mL larutan ini kedalam vial serum yang sesuai, tutup dan segel dengan lapisan politef, panaskan dalam blok pemanas dalam suhu 60° ± 0,5° selama 60 menit. Angkat dan dinginkan sampai suhu ruang.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan B*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL.Tambahkan 5,0 mL larutan tiourea (5 mg per mL) yang dibuat segar setiap hari dan 5,0 mL *asam hidroklorida 1N*, encerkan dengan *salin LP* sampai tanda. Pipet lebih kurang 10 mL larutan ini ke dalam vial serum yang sesuai, tutup dan segel dengan lapisan politef, panaskan dalam blok pemanas dalam suhu 60° ± 0,5° selama 60 menit. Angkat dan dinginkan sampai suhu ruang.

Larutan uji persediaan Larutkan secara kuantitatif isi 1 wadah dalam air hingga diperoleh kadar sisplatin 0,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL larutan tiourea (5 mg per mL) yang dibuat segar setiap hari dan 5,0 mL *asam hidroklorida 1N*, encerkan dengan *salin LP* sampai tanda. Pipet lebih kurang 10 mL larutan ini ke dalam vial serum yang sesuai, tutup dan segel dengan lapisan politef, panaskan dalam blok pemanas dalam suhu 60° ± 0,5° selama 60 menit. Angkat dan dinginkan sampai suhu ruang.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L9*. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Kondisikan kolom dengan cara pemompaan *Fase gerak* dengan laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit selama 30 menit, kemudian 0,5 mL per menit selama 30 menit dan kemudian 2,0 mL per menit selama 30 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sisplatin terderivatisasi dan transplatin terderivatisasi tidak kurang dari 1,7. Waktu retensi untuk transplatin terderivatisasi adalah antara 5,0 dan 9,0 menit. Atau jika tidak, atur *Fase gerak* sesuai dengan yang dibutuhkan dan kondisikan ulang *kolom*. Waktu retensi relatif untuk sisplatin terderivatisasi dan transplatin terderivatisasi berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,3 Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; simpangan baku relatif puncak transplatin terderivatisasi pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase transplatin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-berturut adalah respons puncak transplatin terderivatisasi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Transplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sisplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Syarat lain Memenuhi persyaratan *Penandaan* pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara kromatografi cair kinerja tingi seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-metanol P-dimetilformamida P*-air (25:16:5:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sisplatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *dimetilformamida P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Gunakan larutan dalam waktu 1 jam.

Larutan uji Larutkan secara kuantitatif isi 1 wadah dalam *dimetilformamida P* hingga diperoleh kadar sisplatin 1,0 mg per mL, sonikasi selama 5 menit, saring 5 mL larutan melalui penyaring membran yang sesuai, buang 1 mL filtrat pertama. Kumpulkan filtrat. Gunakan dalam waktu 1 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 310 nm dan kolom 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L8*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sisplatin, $Cl_2H_6N_2Pt$, dalam wadah dengan rumus:

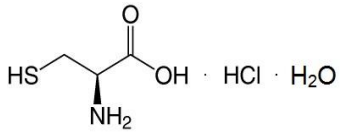
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-berturut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sisplatin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U

adalah kadar sisplatin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi*, terlindung cahaya.

SISTEIN HIDROKLORIDA
Cysteine Hidrochloride



L-Sistein hidroklorida monohidrat [7048-04-6]
L-Sistein hidroklorida anhidrat[52-89-1]
$C_3H_7NO_2S.HCl.H_2O$ BM 175,63
$C_3H_7NO_2S.HCl$ BM 157,62

Sistein Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5% $C_3H_7NO_2S.HCl$, sebagai L-sistein hidroklorida dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam aseton.

Baku pembanding *L-Sistein Hidroklorida BPFI*; Bentuk monohidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *L-Tirosin BPFI.*

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *L-Sistein Hidroklorida BPFI.*

Rotasi jenis <1081> Antara +5,7°dan +6,8°; lakukan penetapan menggunakan larutan 80 mg per mL dalam *asam hidroklorida 6 N*.

Susut pengeringan <1121> Antara 8,0% dan 12,0%; lakukan penetapan pada suhu ruang dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 24 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,4%.

Sulfat<361> Tidak lebih dari 0,03%; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 330 mg sistein hidroklorida dan bandingkan kekeruhan dengan 0,10 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Besi <331> Tidak lebih dari 30 bpj.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 15 bpj.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *butil alkohol P-asam asetat glasial P*-air (3:1:1).

Larutan N-etilmaleimid Buat larutan N-etilmaleimid 40 mg per mL dalam *etanol P*.

Penampak bercak Larutkan 0,2 g *ninhidrin P* dalam 100 mL campuran *butil alkohol P-asam asetat 2 N* (95:5).

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 20 mg *L-Sistein Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam 10,0 mL air, tambahkan 10,0 mL *Larutan N-etilmaleimid,* campur, diamkan larutan selama 5 menit sebelum digunakan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan air hingga kadar 0,05 mg per mL. *[Catatan Larutan ini mempunyai kadar setara dengan 0,5% Larutan uji].*

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan*, tambahkan 5,0 mL *Larutan N-etilmaleimid*. Diamkan selama 5 menit sebelum digunakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama 10 mg *L-Tirosin BPFI*masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 10 mL *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat, dan biarkan kering di udara. Kemudian semprot dengan *Penampak bercak*, keringkan lempeng pada suhu antara 100° dan 105° selama lebih kurang 15 menit. Amati bercak di bawah cahaya putih: kromatogram dari *Larutan kesesuaian sistem* menunjukkan dua bercak yang terpisah dengan baik; intensitas bercak sekunder pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak utama pada *Larutan baku.*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu iodum. Tambahkan 20 mL air dan 4 g *kalium iodida P*, campur hingga larut. Dinginkan larutan dalam tangas es, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida 3 N* dan 25,0 mL *iodum 0,1 N LV*, tutup, diamkan di tempat gelap selama 20 menit. Titrasi kelebihan iodum dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*. Mendekati titik akhir

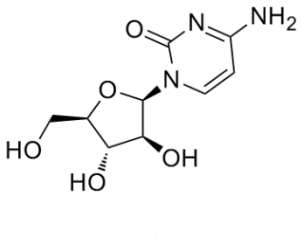
tambahkan 3 mL *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase sistein hidroklorida, $C_3H_7NO_2S.HCl$, dalam zat dengan rumus :

$$\left[\frac{(V_B - V_S) \times N \times F}{W}\right] \times 100$$

V_B dan V_S berturut-turut adalah volume titran dalam mL yang digunakan pada titrasi kembali blangko dan zat uji; *N* adalah normalitas titran dalam mEq per mL; *F* adalah faktor ekuivalen, 157,6 mg per mEq; *W* bobot dalam mg zat uji.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SITARABIN
Cytarabine



1-β-D-Arabinofuranosilsitosina [147-94-4]
$C_9H_{13}N_3O_5$ BM 243,22

Sitarabin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_9H_{13}N_3O_5$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih hingga hampir putih; tidak berbau.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Sitarabin BPFI; [Catatan Bersifat karsinogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati]* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya. *Urasil Arabinosida BPFI. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sitarabin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara +154° dan +160°, lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat A Timbang saksama sejumlah *natrium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga molaritas larutan lebih kurang 0,02 M.

Dapar fosfat B Timbang saksama sejumlah *natrium fosfat dibasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga molaritas larutan lebih kurang 0,02 M.

Dapar Campuran *Dapar fosfat A-Dapar fosfat B* (1:1). Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N* atau *asam fosfat 0,1 M*.

Larutan A Campuran *Dapar-metanol P* (98:2), saring dan awaudarakan.

Larutan B Campuran *Dapar-metanol P* (70:30), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *uridin P*, *Urasil Arabinosida BPFI* dan *Sitarabin BPFI* dalam air, berturut-turut hingga kadar lebih kurang 0,02; 0,02 dan 5,0 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sitarabin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar larutan lebih kurang 5 mg per mL. *[Catatan Larutan dibuat segar setiap hari]*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
10	100	0
20	0	100
25	0	100

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
30	100	0
50	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara sitarabin dan uridin tidak kurang dari 1,25. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak *Sitarabin BPFI* dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sitarabin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; dan *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas, (%)
Cemaran 1	0,38	1,5	0,10
Cemaran 2	0,43	1,5	0,10
Urasil	0,55	2,5	0,10
Uridin	1,14	1,5	0,10
Urasil arabinosida	1,62	1,34	0,30
Cemaran lain	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,30

Sterilitas <71> Jika pada etiket dinyatakan steril, harus memenuhi persyaratan.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,07 unit *Endotoksin FI* per mg, jika pada etiket dinyatakan steril atau harus digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi lebih lanjut.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar fosfat Larutkan 730 mg *natrium fosfat monobasa P* dan 1,4 g *natrium fosfat dibasa P* dalam 1000 mL air, campur dan saring.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat-metanol P* (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sitarabin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Urasil Arabinosida BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku* hingga kadar *Sitarabin BPFI* dan *Urasil Arabinosida BPFI* masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk sitarabin dan urasil arabinosida berturut-turut adalah 1,0 dan 1,3 dan resolusi, *R*, antara sitarabin dan urasil arabinosida tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*, simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%. *[Catatan Setelah dilakukan kromatografi secara sempurna, bilas kolom dengan campuran air-metanol P* (7:3)*]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sitarabin, $C_9H_{13}N_3O_5$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sitarabin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sitarabin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

Penandaan Jika digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi; cantumkan steril atau digunakan dalam proses pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI SITARABIN
Cytarabine Injection

Injeksi Sitarabin adalah larutan steril sitarabin dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung sitarabin, $C_9H_{13}N_3O_5$,

tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sitarabin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Urasil Arabinosida BPFI.*

Identifikasi Uapkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 0,1 g sitarabin sampai kering, pada suhu 60° dengan tekanan 0,7 kPa, campur residu dengan sedikit *etanol P* panas dan saring. Biarkan filtrat dingin, jika perlu lakukan induksi pembentukan hablur. Saring dan bilas hablur dengan 2 mL *etanol P*, keringkan pada suhu 60º dengan tekanan 0,7 kPa. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sitarabin BPFI.*

pH <1071> Antara 7,0 dan 9,5.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-*aseton P*-(*butan-2-on) P* (15:20:65).

Larutan uji persediaan Encerkan sejumlah volume injeksi sitarabin hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Larutan uji Pipet 1 mL *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku 1 Larutan mengandung *Urasil Arabinosida BPFI* 0,4 mg per mL.

Larutan baku 2 Masing-masing larutan mengandung uridin dan *Urasil Arabinosida BPFI* dengan kadar 0,2 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji persediaan*, *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel 60* F_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan biarkan kering di udara. Amati lempeng dibawah cahaya ultraviolet 254 nm: bercak yang diperoleh tidak lebih intensif dari bercak urasil arabinosa yang diperoleh dari *Larutan baku 1* (2%). Bercak lain selain bercak utama tidak lebih intensif dari bercak yang diperoleh dari *Larutan uji* (5%). Uji ini absah jika ada dua bercak utama yang berbeda nyata pada *Larutan baku 2.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P*-*natrium pentansulfonat P* 0,005 M (7,5:100). Atur pH hingga 2,8 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Sitarabin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Encerkan sejumlah volume injeksi sitarabin dengan air hingga kadar 0,02 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sitarabin, $C_9H_{13}N_3O_5$ dalam injeksi, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S bertutur-turut adalah respons puncak sitarabin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sitarabin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sitarabin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda sebaiknya dari kaca tipe 1.

SITARABIN UNTUK INJEKSI
Cytarabine for Injection

Sitarabin untuk injeksi mengandung sitarabin $C_9H_{13}N_3O_5$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sitarabin BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Urasil Arabinosida BPFI* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi,

simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan, larutan terkonstitusi memenuhi persyaratan *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku,* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,07 unit Endotoksin FI per mg.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung setara dengan 10 mg sitarabin per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Syarat lain Memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>, *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* pada *Injeksi.* Bahan obat yang terdapat dalam vial memenuhi syarat yang tertera pada *Sitarabin.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Fosfat, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan *Sistem kromatografi* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sitarabin*.

Larutan uji Konstitusi secara terpisah 5 vial *sitarabin untuk injeksi* dalam sejumlah volume air sesuai dengan volume yang tertera pada etiket. Kumpulkan dan campur larutan terkonstitusi dalam wadah yang sesuai. Ukur saksama sejumlah volume larutan terkonstitusi setara dengan 100 mg sitarabin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

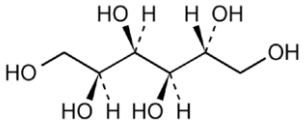
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sitarabin $C_9H_{13}N_3O_5$ dalam larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sitarabin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku,* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah* untuk *Padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi*.

SORBITOL
Sorbitol



D-glusitol [50-70-4]
$C_6H_{14}O_6$ BM 182,17

Sorbitol mengandung tidak kurang dari 91,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_{14}O_6$, dihitung terhadap zat anhidrat. Dapat mengandung sejumlah kecil alkohol polihidrik lain.

Pemerian Serbuk, granul atau lempengan; higroskopis; warna putih; rasa manis.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam metanol dan dalam asam asetat.

Baku pembanding *Sorbitol BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi
Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *Kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sorbitol BPFI*

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,005%; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g dan bandingkan kekeruhan dengan 0,10 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g dan bandingkan kekeruhan dengan 0,10 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2 g dalam 25 mL air

Gula mereduksi Timbang saksama 7 g, masukkan ke dalam gelas piala 400 mL dengan 35 mL air. Tambahkan 50 mL *tembaga (II) tartrat alkali LP*, tutup, panaskan dengan mengatur suhu hingga waktu yang dibutuhkan untuk mendidih adalah 4 menit, dan didihkan selama 2 menit tepat. Kumpulkan endapan tembaga (I) oksida di dalam krus penyaring yang telah ditara dan sebelumnya dicuci berturut-turut dengan air panas, dengan *etanol P*, dengan *eter P* dan kemudian

dikeringkan pada suhu 105° selama 30 menit. Cuci endapan dengan air panas, kemudian dengan 10 mL *etanol P*, dengan 10 mL *eter P*, dan keringkan pada suhu 105° selama 30 menit: bobot endapan tembaga (I) oksida tidak lebih dari 50 mg.

Gula total Masukkan 2,1 g ke dalam labu 250 mL bertutup asah, tambahkan 40 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, refluks selama 4 jam. Pindahkan larutan ke dalam gelas piala 400 mL, bilas labu dengan lebih kurang 10 mL air, netralkan dengan *natrium hidroksida 6 N*, dan lanjutkan pengujian seperti tertera pada *Gula mereduksi*, mulai dengan "Tambahkan 50 mL *tembaga (II) tartrat alkali LP*": bobot tembaga (I) oksida tidak lebih dari 50 mg.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan air yang sudah diawaudarakan.

Larutan resolusi Larutkan manitol dan *Sorbitol BPFI* dalam air hingga kadar masing-masing larutan lebih kurang 4,8 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sorbitol BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 4,8 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 240 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 10 mL air, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraktif yang suhunya dipertahankan tetap dan kolom 7,8 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L19*. Suhu kolom dipertahankan 30°±2° dan laju alir lebih kurang 0,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Dengan cara yang sama lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*: resolusi, *R*, antara puncak sorbitol dan manitol tidak kurang dari 2,0.

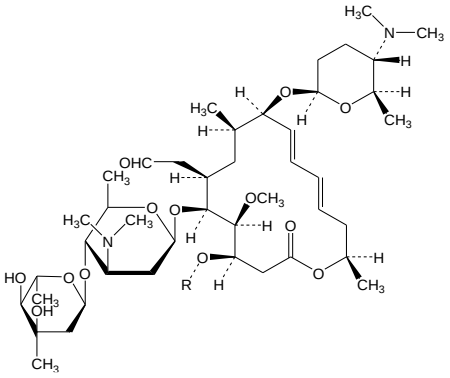
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sorbitol, $C_6H_{14}O_6$, dalam zat yang di gunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sorbitol BPFI* dalam mg per mL *Larutan Baku;* R_U dan R_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SPIRAMISIN
Spiramycin



(4R,5S,6S,7R,9R,10R,11E,13E,16R)-6[[3,6-dideoksi-4-O-(2,6-dideoksi-3-C-metil-α-L-riboheksopiranosil)-3-(dimetilamino)-β-D-glukopiranosil]oksi]-4-hidroksi-5-metoksi-9,16-dimetil-7-(2-oksoetil)-10[[2,3,4,6,tetradeoksi-4-(dimetilamino)-D-eritro-heksapiranosil]oksi]oksa siklohekSadeksa-11,13-dien-2-on

Spiramisin I
$C_{43}H_{74}N_2O_{14}$ BM 843,1
Spiramisin II (*4-O-asetilspiramisin I*)
$C_{45}H_{76}N_2$ BM 885,1
Spiramisin III (*4-O-propanoilspiramisin I*)
$C_{46}H_{78}N_2O_{15}$ BM 899,1

Spiramisin merupakan antibiotik golongan makrolida yang diproduksi oleh *Streptomyces ambofaciens* atau *Streptomyces* yang lainnya. Mengandung tidak kurang dari 4100 IU per mg, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau kekuningan, sedikit higroskopis.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam aseton, dalam etanol dan dalam metanol.

Baku pembanding *Spiramisin BPFI, Eritromisin A BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *metanol P* (1 dalam 100.000); yang diukur pada panjang gelombang antara 220 nm dan 350 nm, menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang lebih kurang 232 nm, dengan serapan spesifik maksimum 340.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *2-propanol P-amonium asetat (150 g per l) pH 9,6-etilasetat P* (4:8:9).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Spiramisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Eritromisin A BPFI* ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku 1, Larutan baku 2* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel G*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan, semprot dengan penampak bercak *anisaldehid LP* dan panaskan pada suhu 110° selama 5 menit. Intensitas, warna dan harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama pada kromatogram *Larutan baku 1*. Jika pada kromatogram *Larutan uji* diperoleh 1 atau 2 bercak lain dengan harga R_f lebih besar dari harga R_f bercak utama, maka bercak tersebut letak dan warnanya harus sesuai dengan bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari *Larutan baku 1* dan berbeda dari bercak pada kromatogram *Larutan baku 2*.

C. Larutkan 0,5 g zat dalam 10 mL asam sulfat 0,05 M, dan tambahkan 25 mL air, atur pH hingga 8 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N* dan encerkan dengan air hingga 50 mL. Pipet 5 mL larutan, tambahkan 2 mL campuran air-*asam sulfat P* (1:2): terjadi warna coklat.

Rotasi jenis <1081> Antara -80° dan -85° terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 g zat dalam 50 mL *asam asetat 10 % v/v*.

pH <1071> Antara 8,5 dan 10,5; lakukan penetapan menggunakan larutan sebagai berikut: Larutkan 0,5 mg zat dalam 5 mL *metanol P* dan encerkan dengan *air bebas karbon dioksida P* hingga 100 mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,5%; lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80^0 dengan tekanan tidak lebih dari 0,67 kPa selama 6 jam, lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371> *Metode V* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Komposisi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku, Larutan uji, dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik.*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase komposisi spiramisin I, II dan III berdasarkan komposisi yang tertera pada etiket *Spiramisin BPFI.* Komposisi spiramisin dihitung terhadap zat kering adalah spiramisin I tidak kurang dari 80,0%; spiramisin II tidak lebih dari 5,0%; spiramisin III tidak lebih dari 10,0%; jumlah semua spiramisin I, II dan III tidak kurang dari 90,0%

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Semua larutan dibuat segar]*

Dapar pH 6,5 Buat larutan *kalium fosfat dibasa P* 34,8 g per 1000 mL dalam air, atur pH hingga 6,5 dengan penambahan larutan *kalium fosfat monobasa P* 27,2 g per 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Dapar pH 6,5*-*asetonitril P*-air (5:40:55). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> .

Pelarut Buat campuran *metanol P*-air (3:7).

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Spiramisin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 2 mL *Larutan baku 1* ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Spiramisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Dapar pH 2,2* sampai tanda. Panaskan diatas tangas air pada suhu 60° selama 30 menit. Dinginkan dalam air dingin.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Blangko Gunakan *Pelarut* sebagai blangko.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 232 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, ukuran pori 12,5 nm, dan muatan karbon 15%. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit, dan pertahankan suhu kolom pada 70°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1, 2* dan *3*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara cemaran A dan spiramisin tidak kurang dari 10,0; waktu retensi relatif spiramisin I, spiramisin II, spiramisin III, cemaran A, cemaran B, cemaran D, cemaran E, cemaran F, cemaran G dan cemaran H berturut-turut adalah lebih kurang 1,0; 1,4; 2,0; 0,45; 0,73; 0,50; 2,5; 0,41; 0,66 dan 0,87.

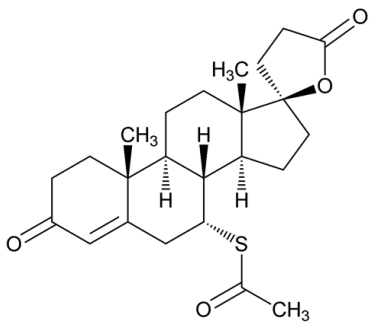
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku 1* dan

Larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak kecuali puncak pelarut, spiramisin I, II dan III. Masing-masing Cemaran A (neospiramisin I); Cemaran B (spiramisin IV); Cemaran D (spiramisin V); Cemaran E (18-deoksi-18-dihidrospiramisin atau DSPM); Cemaran F (spiramisin dimer); Cemaran G (neospiramisin II); dan Cemaran H (neospiramisin III); respons puncak masing-masing cemaran tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku 2* (2,0%); cemaran lain: respons puncak masing-masing cemaran tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku 2* (2,0%); total cemaran tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama *Larutan baku 2* (10,0%). Abaikan respons puncak yang lebih kecil dari 0,05 kali respons puncak utama *Larutan baku 2* (0,1%).

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap.

SPIRONOLAKTON
Spironolactone



17-Hidroksi-7α-merkapto-3-okso-17α-pregn-4-ena-21-asam karboksilat-γ-lakton asetat [52-01-7]
$C_{24}H_{32}O_4S$ BM 416,57

Spironolakton mengandung, $C_{24}H_{32}O_4S$, tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0%, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur; warna krem muda sampai coklat muda. Berbau lemah seperti merkaptan; stabil di udara.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam benzen dan dalam kloroform; larut dalam etil asetat dan dalam etanol; sukar larut dalam metanol dan dalam minyak lemak.

Baku pembanding *Spironolakton BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *[Peringatan Berbahaya pada sistem reproduksi]*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Spironolakton BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat yang telah dikeringkan 10 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Spironolakton BPFI*; serapan masing-masing dihitung pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan 100 mg zat dalam 10 mL air dan 2 mL *natrium hidroksida 1 M*, campur. Didihkan campuran selama 3 menit, dinginkan, tambahkan 1 mL *asam asetat glasial P* dan 1 mL *timbal(II) asetat LP*: terbentuk endapan warna coklat sampai hitam dari timbal(II) sulfida.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Rotasi jenis <1081> Antara -41° dan -45°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 10 mg per mL dalam *etanol P*.

Senyawa Merkapto Kocok 2,0 g zat dengan 30 mL air, saring. Pada 15 mL filtrat tambahkan 3 mL *kanji LP*, titrasi dengan *iodum 0,010 N LV*. Lakukan penetapan blangko: diperlukan tidak lebih dari 0,10 mL *iodum 0,010 N*.

Cemaran umum <481>

Larutan baku Gunakan *kloroform P*.

Larutan uji Gunakan *kloroform P*.

Fase gerak Gunakan *butilasetat P*.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 5*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P*-air (3:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Spironolakton BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm

x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase spironolakton, $C_{24}H_{32}O_4S$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Spironolakton BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar spironolakton dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET SPIRONOLAKTON
Spironolactone Tablets

Tablet Spironolakton mengandung Spironolakton, $C_{24}H_{32}O_4S$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Spironolakton BPFI,* lakukan pengeringan pada 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P–etil asetat P* dan *metanol P* (2:2:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Spironolakton BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan 100 mg spironolakton larutkan dengan 25 mL *metanol P,* kocok dan saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan mengering. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm, harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 mL *asam hidroklorida 0,1 N* mengandung *natrium lauril sulfat P* 0,1%.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{32}O_4S$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Spironolakton BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm. *[Catatan Volume etanol P dalam larutan baku tidak lebih dari 1% dari volume akhir larutan baku yang digunakan]*

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), spironolakton, $C_{24}H_{32}O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Spironolakton.*

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 10 tablet dan masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai *[Catatan Kadar akhir lebih kurang 1 mg per mL].* Tambahkan sejumlah *Pengencer,* kocok selama 30 menit dan sonikasi selama 30 menit atau sampai semua tablet hancur. Dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan sentrifus. Encerkan beningan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Prosedur Lakukan sesuai *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Spironolakton.* Hitung jumlah dalam mg spironolakton, $C_{24}H_{32}O_4S$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$CF\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Spironolakton BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; F* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya.

SPON GELATIN
Gelatin Sponge

Spon Gelatin adalah spon dengan dasar gelatin tidak larut dalam air, mudah menyerap air, dan steril sampai wadah di buka untuk di gunakan. Dapat dibuat dengan mengaduk cepat larutan gelatin panas menjadi busa

dengan porositas seragam dan dikeringkan. Busa kering dipotong-potong menjadi potongan dengan ukuran dan bentuk yang sesuai, dimasukkan ke dalam wadah akhir dan disterilkan dengan pemanasan kering.

Pemerian Bahan mirip busa berwarna putih atau hampir putih, liat, ringan, berpori halus, menyerap air.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air

Arsen <321> Tidak lebih dari 1 bpj; lakukan penetapan menggunakan 25 mL *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Pada 2,0 mL g tambahkan 10 mL air dan biarkan selama 1 jam. Hangatkan hingga larut dan tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* dan sedikit berlebih *air brom P*. Tambahkan 2 mL *asam hidroklorida bertimah P*, refluks selama 1 jam, dinginkan, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida P* dan encerkan dengan air hingga 50 mL.

Tembaga Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Pijarkan 1,0 g dalam krus silika pada suhu tidak lebih dari 450º. Larutkan residu dalam 1 mL asam nitrat 2 M, encerkan dengan air hingga 10 mL, tambahkan *amonia LP* hingga larutan netral terhadap *kertas lakmus P*, asamkan dengan asam asetat 1 M, tambahkan 0,25 mL *amonium asetat LP* dan 0,1 mL larutan *kalium heksasianoferat (II) P 5 %*: warna yang terjadi tidak lebih tua dari warna yang terjadi dari campuran 7 mL air dan 3 mL *Larutan baku tembaga* (10 bpj Cu).

Timbal Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan uji Pijar 5,0 g dalam krus silika pada suhu tidak lebih dari 450º hingga bebas karbon. Larutkan residu dalam campuran 0,5 mL *asam nitrat P* dan 5 mL air larutan *amonium tiosianat P* 10%, ekstraksi beberapa kali, tiap kali dengan campuran *amil alkohol P-eter P* volume sama hingga tidak berwarna dan buang ekstrak.

Larutan baku Encerkan 0,5 mL *asam nitrat P* dengan air hingga 40 mL dan lanjutkan seperti tertera pada *Larutan uji* mulai dari "tambahkan 5 mL larutan amonium tiosianat P 10%" dan tambahkan 2,5 mL *Larutan baku timbal* (10 bpj Pb)

Larutan kalium sianida Larutkan 10 g *kalium sianida P* dalam 90 mL air, tambahkan 2 mL larutan *hidrogen peroksida P* (1 dalam 5), biarkan selama 24 jam, encerkan dengan air hingga 100 mL dan saring.

Prosedur Masukkan secara terpisah *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam tabung Nessler, basakan dengan *amonia LP* dan masing-masing tambahkan 1 mL *kalium sianida P*; larutan tidak boleh lebih dari opalesen lemah. Jika warna larutan berbeda, jadikan sama dengan penambahan lebih kurang 0,2 mL larutan gula karamel sangat encer atau zat non-reaktif lainnya. Encerkan dengan air hingga 50 mL, tambahkan 0,1 mL larutan *natrium sulfida P 10%* dan campur saksama. Amati dengan latar belakang putih: warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku.*

Zink Tidak lebih dari 100 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pijarkan 1,0 g dalam krus silika pada suhu tidak lebih dari 450º . Larutkan residu dalam 1 mL asam nitrat 2 M dan encerkan dengan air hingga 10 mL. Tambahkan *amonia LP* hingga netral terhadap *kertas lakmus P*, tambahkan 2 mL asam hidroklorida 2 M dan 2,5 g *amonium klorida P*, encerkan dengan air hingga 50 mL di dalam tabung Nessler, tambahkan 2 mL larutan *natrium sulfit P 20%* dan 0,1 mL larutan *kalium heksasianoferat(II) P* 5%; opalesen yang terjadi tidak lebih intensif dari yang dihasilkan oleh campuran 6 mL air dan 4 mL *Larutan baku zink* (25 bpj Zn) dengan cara sama.

Formaldehid Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat sebagai berikut: Pada 500 mg zat tambahkan 100 mL air dan maserasi selama tidak kurang dari 2 jam, dengan kadang-kadang dikocok. Pipet 0,5 mL beningan ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca, tambahkan 10 mL *asam kromatoprat LP*, renggangkan sumbat dan panaskan dalam tangas air selama 30 menit. Serapan larutan ini pada 570 nm tidak lebih dari serapan 0,5 mL *formaldehid P 0,001%* yang diperlakukan dengan cara yang sama.

Daya serap air Tidak kurang dari 30 kali bobot contoh yang diuji; lakukan penetapan sebagai berikut; Timbang saksama potongan 9 mm sampai 10 mm bentuk kubus, celupkan ke dalam air bersuhu 20º hingga jenuh jika perlu, tekan hati-hati diantara jari, keluarkan dari air dengan pinset, biarkan air mengalir sambil dipegang hati-hati dengan pinset selama 1 menit. Timbang kembali.

Digestibilitas Waktu digesti rata-rata 30 sampai 75 menit; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang sepotong kecil, bobot antara 45 mg dan 50 mg, basahkan seluruhnya dengan air, jika perlu tekan hati-hati di antara jari, jangan sampai sobek. Hilangkan kelebihan air dengan kertas saring, masukkan potongan ke dalam 100 mL larutan *pepsin P 1 %* dalam asam hidroklorida 0,1 M yang sebelumnya telah dipanaskan dan dipertahankan pada suhu 37º, kadang-kadang goyangkan hati-hati hingga digesti sempurna. Ulangi 2 kali lagi, tiap kali dengan potongan lain yang sama.

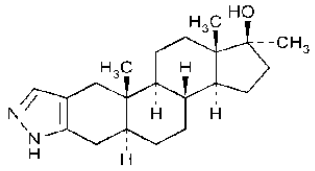
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 2,0%.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; jika memungkinkan lakukan penetapan menggunakan

seluruh isi wadah untuk setiap uji dan inkubasi selama 14 hari.

Wadah penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari mikroorganisme.

STANOZOLOL
Stanozolol



17-metil-2'H-5α-andros-2-eno[3,2-c]pirazol-17β-ol
[10418-03-8]
$C_{21}H_{32}N_2O$ BM 328,49

Stanozolol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{21}H_{32}N_2O$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur tidak berbau, dengan dua macam bentuk. Bentuk jarum melebur pada suhu lebih kurang 155º. Bentuk prisma melebur pada suhu lebih kurang 235º.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam dimetilformamida; agak sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam etilasetat dan dalam aseton; sangat sukar larut dalam benzen.

Baku pembanding *Stanozolol BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 100° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Stanozolol BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 µg per mL dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Stanozolol BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 224 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +34° dan +40°; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL dalam *kloroform P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 100º hingga bobot tetap.

Cemaran organik Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P* (188:12).

Penjerap Campuran *Silika gel P* tanpa pengikat, tebal 0,25 mm, ukuran lempeng 20 x 20 cm, yang diaktifkan dengan memanaskan pada suhu 100º selama 15 menit

Pelarut Campuran *kloroform P-metanol P* (9:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Stanozolol BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Enceran larutan baku Encerkan *Larutan baku* dengan *Pelarut* hingga kadar berturut-turut: 0,05 mg; 0,1 mg; 0,2 mg, dan 0,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* sehingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

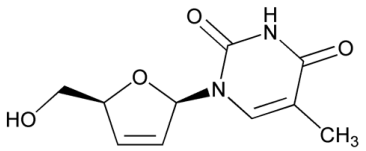
Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dilapisi kertas saring yang telah dijenuhkan dengan 200 mL *Fase gerak* selama 15 menit, biarkan merambat 15 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *asam sulfat P* 20%, panaskan dalam oven pada suhu 100º selama 15 menit dan amati di bawah cahaya ultraviolet 365 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga R_f *Larutan baku*. Jika terdapat bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji*, perkirakan kadar masing-masing bercak dengan membandingkan terhadap bercak *Enceran larutan baku*. Bercak yang diperoleh dari 0,4 mg; 0,2 mg; 0,1 mg; 0,05 mg per mL *Enceran larutan baku* berturut-turut setara dengan 2,0%; 1,0%; 0,5%; 0,25% cemaran kromatografi.

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah lebih kurang 700 mgzat, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P*. Tambahkan 1 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga terjadi warna hijau. Lakukan penetapan blangko sebagai koreksi.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 32,85 mg $C_{21}H_{32}N_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

STAVUDIN
Stavudine



1-(2,3-dideoksi-β-D-glisero-pent-2-enofuranosil)timin [3056-17-5]
$C_{10}H_{12}N_2O_4$ BM 224,21

Stavudin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{12}N_2O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Pemerian Serbuk hablur putih hingga hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air, dalam dimetil asetamida dan dalam dimetil sulfoksida; agak sukar larut dalam metanol, dalam etanol dan dalam asetonitril; sukar larut dalam diklormetan; tidak larut dalam heksan.

Baku pembanding *Stavudin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pembeku. *Campuran Kesesuaian Sistem Stavudin BPFI*; merupakan campuran stavudin dan senyawa sejenis lainnya seperti timidin, timin, α-stavudin dan xilo-timidin. Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Stavudin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -45° dan -40°, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Timin tidak lebih dari 0,5%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran termasuk timin tidak lebih dari 1,0%.*[Catatan Semua larutan harus dibuat segera ketika akan digunakan dan disimpan di lemari pendingin sebelum digunakan]*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Amonium asetat 0,01 M Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan A Buat campuran *Amonium asetat 0,01 N-asetonitril P* (96,5:3,5), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *Amonium asetat 0,01 N-asetonitril P* (75:25), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan *Campuran Kesesuaian Sistem Stavudin BPFI* dalam air dengan kadar 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,1 mL permenit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	LarutanA (%)	Larutan B(%)	Keterangan
0	100	0	kesetimbangan
0 - 10	100	0	isokratik
10 - 20	$100 \rightarrow 0$	$0 \rightarrow 100$	gradien linier
20 - 30	0	100	isokratik
30 – 35	$0 \rightarrow 100$	$100 \rightarrow 0$	gradien linier
35 - 40	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak utama stavudin adalah 10,5 ± 2 menit; waktu retensi relatif stavudin dan timin berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 0,28; resolusi, *R*, antara puncak epimer timidin dan timidin tidak kurang dari 1,15 dan antara puncak stavudin dan α-stavudin tidak kurang dari 1,0; faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 4; dan efisiensi kolom tidak kurang dari 9500 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram hingga dua kali waktu retensi puncak utama atau sekurang-kurangnya sampai cemaran terakhir tereluasi, dan rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase timin dalam zat dengan rumus:

$$100F\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons relatif yang setara dengan 0,69; r_U adalah respons puncak timin dari *Larutan uji*; dan r_S adalah jumlah seluruh respons puncak dari *Larutan uji.* Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zatdengan rumus:

$$100\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

r_U adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_S adalah jumlah seluruh respons puncak dari *Larutan uji*. Abaikan respons puncak yang lebih kecil dari 0,03%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Semua larutan harus dibuat segera pada waktu akan digunakan dan disimpan di lemari pendingin sebelum digunakan.]*

Amonium asetat 0,01 N Timbang 0,77 g *amonium asetat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL dan larutkan dalam lebih kurang 900 mL air. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Amonium asetat 0,01 N-asetonitril P* (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Stavudin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 3,3 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak stavudin antara 2,8 dan 5,0 menit; efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$500C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Stavudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembapan. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15°dan 30°.

KAPSUL STAVUDIN
Stavudine Capsules

Kapsul Stavudin mengandung Stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Stavudin BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pembeku.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P*-air (100:50:2).

Larutan uji Larutkan sejumlah isi kapsul dalam air, dengan cara sonikasi hingga kadar 0,2 mg per mL, saring. Gunakan filtrat.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi. Biarkan bercak mengering, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang 10 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara selama 5 sampai 10 menit.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*, seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -45° dan -40°; Lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL. Dispersikan sejumlah isi kapsul, setara dengan 200 mg stavudin, dalam 50 mL *aseton P*. Didihkan dan saring melalui penyaring dengan porositas kecil. Endapkan stavudin dengan 150 mL *heptan P*, saring hablur, cuci dengan *heptan P* dan keringkan di udara. Gunakan residu untuk penetapan rotasi jenis.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2:75 rpm.

Waktu:30 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{12}N_2O_4$ terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Amonium asetat 0,01 N dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Stavudin BPFI*, larutkan dalam air, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar sesuai dengan *Larutan uji.*

Larutan uji Gunakan sejumlah larutan disolusi yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan air.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,5%.

Cemaran organik Timin tidak lebih dari 1,0%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran termasuk timin tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Amonium asetat 0,01 N, *Fase gerak*, *Larutan resolusi*, dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah timin, larutkan dalam air, sonikasi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 1 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, rekam kromatogram selama 2,5 kali waktu retensi stavudin dan ukur semua respons puncak. Hitung jumlah dalam mg timin dalam tiap kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$CV\left(\frac{D}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar dalam mg per mL *Larutan baku*;*V* adalah volume dalam mL *Larutan uji*; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; *N* adalah jumlah kapsul yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran lain tidak termasuk timin dalam kapsul, dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah semua respons puncak. Abaikan respons puncak yang lebih kecil dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Semua larutan harus dibuat segera sebelum digunakan dan simpan di lemari pendingin sebelum digunakan]*

Amonium asetat 0,01 N Timbang 0,77 g *amonium asetat P*, larutkan dalam lebih kurang 900 mL air dalam labu tentukur 1000-mL. Encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran amonium asetat 0,01 N-*asetonitril P* (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah timin dan timidin, larutkan dalam air, sonikasi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Stavudin BPFI*, larutkan dalam air, sonikasi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama isi tidak kurang dari 3 kapsul, larutkan dalam air,encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 268 nm dan kolom 4,6 mm x 3,3 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak timin dan timidin tidak kurang dari 2,0 dan puncak timin terpisahkan dari puncak pelarut. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak stavudin antara 2,8 dan 5,0 menit; efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, dalam tiap kapsul dengan rumus:

$$C\left(\frac{V}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Stavudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL *Larutan uji*; *N* adalah jumlah kapsul yang digunakan dalam

membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada suhu ruang terkendali.

STAVUDIN UNTUK LARUTAN ORAL
Stavudine for Oral Solution

Stavudin untuk larutan oral, jika direkonstitusi seperti tertera pada etiket, menghasilkan larutan 1 mg per mL yang mengandung stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung perisa, pengawet, pemanis dan zat penstabil yang sesuai.

Baku pembanding *Stavudin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 5 dan 7; konstitusikan seperti tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Cemaran organik Timin tidak lebih dari 1,0%; masing-masing cemaran lain tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Semua larutan uji harus dibuat segera sebelum digunakan dan simpan di lemari pendingin sebelum digunakan.]*

Larutan A, Larutan B, Larutan resolusi, Sistem kromatografi, Larutan baku dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Catat waktu retensi relatif cemaran terhadap stavudin, hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam stavudin untuk larutan oral dengan rumus:

$$100F\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons relatif setara dengan 0,69 untuk timin (waktu retensi relatif lebih kurang 0,24) dan setara dengan 1,0 untuk puncak lain; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah jumlah seluruh respons puncak dari *Larutan uji*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Semua larutan harus dibuat segera sebelum digunakan dan simpan di lemari pendingin sebelum digunakan.]*

Amonium asetat 0,025 N Timbang 1,93 g *amonium asetat P,* larutkan.dengan lebih kurang 900 mL air dalam labu tentukur 1000-mL. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan A Buat campuran *Amonium asetat 0,025 N-metanol P* (94:6), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *Amonium asetat 0,025 N-metanol P* (1:1), saring dan awaudarakan.

Larutan resolusi Buat larutan timidin dan timin dalam air, masing-masing dengan kadar lebih kurang 2,5 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Stavudin BPFI* larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume stavudin untuk larutan oral yang telah dikonstitusi seperti tertera pada etiket, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 268 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung 4mm x 20mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL permenit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B(%)	Keterangan
0	100	0	kesetimbangan
0 - 12	100	0	isokratik
12,1	100 → 0	0 → 100	gradien bertahap
12,1 - 17	0	100	isokratik
17,1	0 → 100	100 → 0	gradien bertahap
17,1 - 35	100	0	kesetimbangan

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak timin dan timidin tidak kurang dari 8,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan untuk puncak stavudin tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, dalam tiap mL stavudin untuk larutan oral dengan rumus:

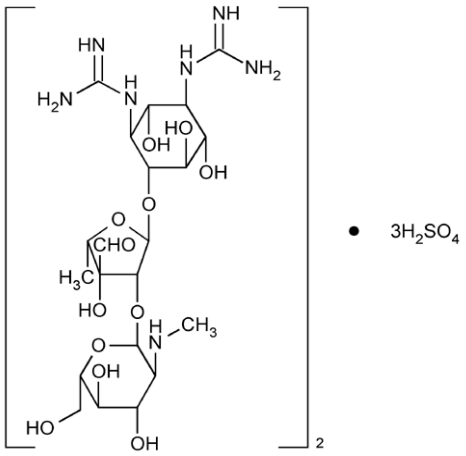
$$\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)L$$

C_S adalah kadar *Stavudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah stavudin yang tertera pada etiket, dalam mg per mL Stavudin untuk larutan oral; C_U adalah kadar stavudin dalam mg per mL *Larutan uji*, berdasarkan jumlah stavudin yang tertera pada etiket dalam Stavudin untuk larutan oral yang digunakan; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari kelembapan berlebih. Simpan pada suhu ruang terkendali. Setelah dikonstitusi, simpan Stavudin untuk larutan oral dalam wadah tertutup rapat di lemari pendingin. Buang bagian yang tidak digunakan setelah 30 hari.

Penandaan Pada etiket dicantumkan petunjuk untuk konstitusi serbuk dan jumlah kesetaraan $C_{10}H_{12}N_2O_4$ dalam volume Stavudin untuk larutan oral yang diperoleh setelah konstitusi.

STREPTOMISIN SULFAT
Streptomycin Sulfate



D-Streptamina,O-2-deoksi-2-(metilamino)-α-L-glukopiranosil-(1→2)-O-5-deoksi-3-C-formil-α-L-liksofuranosil-(1→4)–N,N'–bis(aminoiminometil), sulfat (2:3)(garam)
Streptomisin sulfat (2:3) [3810-74-0]
$(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2.3H_2SO_4$ BM 1457,41

Streptomisin sulfat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 650 dan tidak lebih dari 850 µg per mg streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$.

Pemerian Serbuk putih atau praktis putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau; higroskopis tetapi stabil di udara dan pada pemaparan terhadap cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air, sangat sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Streptomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 60º dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 3 jam sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Larutkan 5 g *besi(III) klorida P* dalam 50 mL *asam hidroklorida 0,1 N*. Pipet 2,5 mL larutan persediaan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* sampai tanda. Buat pereaksi besi ini pada saat akan digunakan. Larutkan zat dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg streptomisin per mL. Ke dalam 5 mL larutan ini, tambahkan 2,0 mL *natrium hidroksida 1 M* dan panaskan dalam tangas air selama 10 menit. Dinginkan dalam air es selama 3 menit, tambahkan 2,0 mL *asam hidroklorida 1,2 N*, campur dan tambahkan 5 mL *pereaksi besi* dan campur: terjadi warna violet.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti cara *A*, *B*, dan *C* yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan mengandung 200 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bertutup kapiler pada hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam, menggunakan 100 mg.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan Streptomisin Sulfat Steril, harus memenuhi persyaratan *Sterilitas* dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Streptomisin untuk Injeksi*. Jika pada etiket dinyatakan Streptomisin Sulfat akan digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi persyaratan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Streptomisin untuk Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Gunakan natrium hidroksida 0,070 M. Selama penggunaan, simpan dalam botol plastik yang dialiri dengan gas helium di atas permukaan cairan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Streptomisin sulfat BPFI* larutkan dan encerkan secara

kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL. Sonikasi selama 1 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan air sampai tanda, sonikasi selama 1 menit, dan campur. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Panaskan lebih kurang 10 mL *Larutan baku* pada suhu 75° selama 1 jam. Biarkan hingga dingin.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia, yaitu elektroda kerja emas dan elektroda pembanding pH Ag-AgCl, kolom pelindung 4 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L48* dan kolom analisis 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L48.* Detektor elektrokimia digunakan dengan cara amperometrik terpadu dengan rentang 300 nC, luaran 1 V skala penuh, dan peningkatan waktu 0,5 detik, polaritas positif. Tegangan diprogram sebagai berikut:

Langkah	Waktu(detik)	Tegangan (V)	Integrasi
1	0,00	+0,1	
2	0,20	+0,1	Mulai
3	0,40	+0,1	Akhir
4	0,41	-2,0	
5	0,42	-2,0	
6	0,43	+0,6	
7	0,44	-0,1	
8	0,50	-0,1	

Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur;* waktu retensi relatif untuk hasil uraian utama 0,5 dan untuk streptomisin 1,0; resolusi, *R*, antara dua puncak tidak kurang dari 3. Lakukan kromatograf terhadap *Larutan baku*, ukur luas puncak seperti tertera pada *Prosedur;* faktor ikutan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%. *[Catatan Jika terjadi perbedaan waktu retensi atau peningkatan faktor ikutan, bersihkan kolom dengan natrium hidroksida 0,2 M. Hati-hati saat menggunakan elektroda kerja dan elektroda pembanding.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur luas puncak utama. Hitung jumlah dalam µg streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, dalam tiap mg Streptomisin sulfat dengan rumus:

$$1000\left(\frac{CP}{W_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar dalam mg per mL *Streptomisin Sulfat BPFI* dalam *Larutan baku; P* adalah kandungan streptomisin dalam µg per mg streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, dalam *Streptomisin Sulfat BPFI; W_U* adalah bobot dalam mg streptomisin sulfat yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji; r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak streptomisin *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi, pada etiket dicantumkan steril atau akan digunakan dalam proses pembuatan sediaan injeksi.

INJEKSI STREPTOMISIN
Streptomycin Injection

Injeksi Streptomisin mengandung Streptomisin Sulfat setara dengan streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0%,dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Streptomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

Pereaksi besi Larutkan 5 g *besi(III) klorida P* dalam 50 mL *asam hidroklorida 0,1 N*. Pipet 2,5 mL larutan persediaan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* sampai tanda. Buat *pereaksi besi* ini tepat saat digunakan.

Larutan uji Larutkan dan encerkan zat dalam air hingga diperoleh larutan yang mengandung streptomisin lebih kurang 1 mg per mL.

Prosedur Pada 5 mL *Larutan uji*, tambahkan 2,0 mL natrium hidroksida 1 M dan panaskan dalam tangas air selama 10 menit. Dinginkan dalam air es selama 3 menit, tambahkan 2,0 mL asam hidroklorida 1,2 N, campur. Tambahkan 5 mL *Pereaksi besi*, campur, terjadi warna violet.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mg.

pH <1071> Antara 5,0 dan 8,0.

Syarat lain Memenuhi syarat *Sterilitas* seperti tertera pada *Streptomisin untuk Injeksi*. Memenuhi syarat lain dalam *Injeksi*.

Penetapan kadar

Fase gerak, Larutan uji, Larutan kesesuaian sistem, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Streptomisin Sulfat*.

Larutan uji Ukur secara saksama sejumlah volume injeksi setara 500 mg streptomisin, masukkan ke dalam 500-mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Streptomisin Sulfat*. Hitung jumlah dalam mg, streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, dalam tiap mL volume injeksi dengan rumus:

$$20\left(\frac{CP}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Streptomisin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; P* adalah kandungan streptomisin dalam µg per mg streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, dalam *Streptomisin Sulfat BPFI; V* adalah volume injeksi dalam mL yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, gunakan kaca Tipe I.

STREPTOMISIN SULFAT UNTUK INJEKSI
Streptomycin Sulfate for Injection

$(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2.3H_2SO_4$ BM 1457,41

Streptomisin untuk injeksi mengandung streptomisin sulfat, setara dengan streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 115% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

Baku pembanding *Streptomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 60º dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 3 jam sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat seperti tertera pada *Larutan terkonstitusi* dalam *Injeksi*.

Identifikasi

A. Larutkan 5 g *besi(III) klorida P* dalam 50 mL asam hidroklorida 0,1 N. Pipet 2,5 mL larutan persediaan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan asam hidroklorida 0,01 N sampai tanda. Buat pereaksi besi ini pada saat akan digunakan. Larutkan zat dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg streptomisin per mL. Ke dalam 5 mL larutan ini, tambahkan 2,0 mL natrium hidroksida 1 M dan panaskan dalam tangas air selama 10 menit. Dinginkan dalam air es selama 3 menit, tambahkan 2,0 mL asam hidroklorida 1,2 N, campur dan tambahkan 5 mL *pereaksi besi* dan campur: terjadi warna violet.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti cara *A, B,* dan *C* yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mg.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan pengujian dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan mengandung 200 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bertutup kapiler pada hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam, menggunakan 100 mg.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan Streptomisin Sulfat Steril, harus memenuhi persyaratan *Sterilitas* dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Streptomisin untuk Injeksi*. Jika pada etiket dinyatakan Streptomisin Sulfat akan digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi persyaratan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Streptomisin untuk Injeksi*. Juga memenuhi syarat *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* dalam *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian system, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Streptomisin sulfat*.

Larutan uji I (bila di kemas dalam wadah dosis tunggal). Konstitusikan Sterptomisin untuk injeksi dalam sejumlah air yang diukur saksama hingga volume yang tertera pada etiket. Ambil seluruh larutan konstitusi dengan jarum hipodermik dan alat suntik yang sesuai, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar streptomisin lebih kurang 0,025 mg per mL.

Larutan uji II (bila etiket mencantumkan bobot zat dalam volume tertentu larutan terkonstitusi). Konstitusikan Streptomisin untuk injeksi dalam sejumlah air yang di ukur saksama hingga volume yang tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan konstitusi, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar streptomisin lebih kurang 0,025 mg per mL.

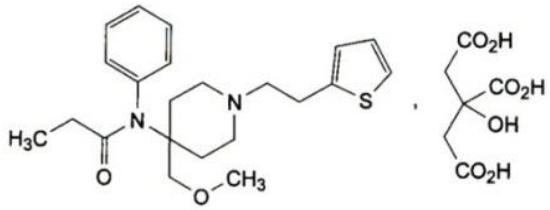
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Streptomisin sulfat*. Hitung jumlah dalam mg, streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, dalam larutan injeksi yang digunakan atau bagian larutan terkonstitusi yang di gunakan dengan rumus :

$$\left(\frac{CP}{1000}\right)\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah dalam mg stresptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, yang tertera dalam etiket atau dalam volume larutan terkonstitusi yang di gunakan; D adalah kadar streptomisin dalam mg per mL *Larutan uji I* atau *Larutan uji II* berdasarkan jumlah yang tertera dalam etiket atau dalam volume terkonstitusi yang di gunakan; C adalah *Streptomisin sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* P adalah kandungan streptomisin dalam µg per mg streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, dalam *Streptomisin sulfat BPFI;* r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak streptomisin dalam *Larutan baku* dan *Larutan uji I* atau *Larutan uji II*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah seperti tertera pada *Wadah untuk padatan steril* dalam *Injeksi*.

SUFENTANIL SITRAT
Sufentanil Citrate



N-[4-(Metoksimetil)-1-[2-(tiofen-2-il)etil]piperidin-4-il]-N-fenilpropanamid sitrat [60561-17-3]
$C_{22}H_{30}N_2O_2S.C_6H_8O_7$ BM 578,69

Sufentanil sitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{30}N_2O_2S.C_6H_8O_7$, dihitung terhadap zat kering. *[Perhatian Hati-hati dalam menangani Sufentanil Sitrat karena berpotensi sebagai analgesik opioid. Hindarkan terhirupnya partikel sufentanil sitrat dan paparan pada kulit]*

Pemerian Serbuk putih.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol dan dalam kloroform; melebur antara 133°dan 140°.

Baku pembanding *Sufentanil Sitrat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sufentanil Sitrat BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) dalam campuran *metanol P-amonium asetat 0,13 N-asetonitril P* (45:31:24) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sufentanil Sitrat BPFI*.

C. Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 5 mL air, basakan dengan larutan natrium hidroksida 1 M. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 5 mL *diklorometan P*: lapisan air menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

D. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60º selama 2 jam. *[Catatan Sisa zat yang telah dikeringkan digunakan untuk uji Logam berat]*

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj. Lakukan penetapan menggunakan sisa zat yang telah dikeringkan pada uji *Susut pengeringan.*

Aseton Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Pipet 25 µl *aseton P*ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukan ke dalam vial berlapis politef bertutup ulir, larutkan dalam 2,0 mL *dimetilformamida P*.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 4 mm x 1,83 m berisi bahan penyangga *S2*. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 50 mL per menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor pada 230°. Pertahankan suhu kolom pada 175°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif respons puncak aseton pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. *[Catatan Setelah penyuntikan Larutan uji, biarkan selama lebih kurang 25 menit sampai puncak sufentanil sitrat*

tereluasi sempurna dari kolom].Hitung persentase aseton dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar aseton dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak aseton dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%; total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Blangko Timbang saksama 33,2 mg *asam sitrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang lebih kurang 7,5 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran, (abaikan beberapa puncak yang sesuai dengan puncak *Blangko)* dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_S adalah jumlah seluruh respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-amonium asetat 0,13 N-asetonitril P* (45:31:24). Atur pH hingga 7,2 dengan penambahan *asam asetat glasial P* atau *amonium hidroksida P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sufentanil Sitrat BPFI*, larutkan, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,075 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 18,7 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 228 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, sufentanil sitrat, $C_{22}H_{30}N_2O_2S.C_6H_8O_7$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$250C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sufentanil Sitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik pada suhu 25º, masih diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

INJEKSI SUFENTANIL SITRAT
Sufentanil Citrate Injection

Injeksi Sufentanil Sitrat adalah larutan steril sufentanil sitrat dalam air untuk injeksi. Mengandung sufentanil sitrat, $C_{22}H_{30}N_2O_2S.C_6H_8O_7$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Perhatian Hati-hati dalam menangani Injeksi Sufentanil Sitrat karena berpotensi sebagai analgesik opioid.]*

Baku pembanding *Sufentanil Sitrat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 20.000) dalam campuran *metanol P*-amonium asetat 0,13 N-*asetonitril P* (45:31:24) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sufentanil Sitrat BPFI*. *[Catatan Untuk contoh yang tidak memerlukan pengenceran, gunakan larutan baku dengan kadar 50 µg per mL dalam Air untuk injeksi].*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 6,25 unit *Endotoksin FI* per mL injeksi.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dalam *Sufentanil Sitrat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sufentanil Sitrat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,075 mg per mL.

Larutan uji Gunakan injeksi sufentanil sitrat.

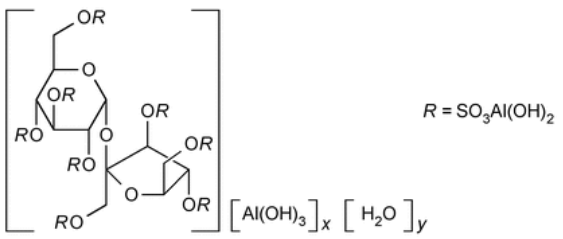
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, sufentanil, $C_{22}H_{30}N_2O_2S$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$C\left(\frac{386{,}56}{578{,}69}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

386,56 dan *578,69* berturut-turut adalah bobot molekul sufentanil dan sufentanil sitrat; *C* adalah kadar *Sufentanil Sitrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

SUKRALFAT
Sucralfate



Sukrosa oktakis (hidrogen sulfat) aluminium kompleks [54182-58-0]
$Al_8(OH)_{16}(C_{12}H_{14}O_{35}S_8)[Al(OH)_3]_x[H_2O]_y$, dimana x = 8 sampai 10, dan y = 22 sampai 31

Sukralfat adalah garam aluminium basa hidrat dari sukrosa oktasulfat, mengandung setara tidak kurang dari 30,0% dan tidak lebih dari 38,0% sukrosa oktasulfat, $C_{12}H_{14}O_{35}S_8$.

Baku pembanding *Kalium Sukrosa Oktasulfat BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *sukrosa oktasulfat* dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Tambahkan 100 mL *asam hidroklorida 0,1 N* ke dalam 500 mg sukralfat, didihkan sambil diaduk pelan menggunakan pengaduk selama lebih kurang 20 menit sampai larut sempurna. Netralkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N,* biarkan dingin. Tambahkan 4 mL *tembaga(III) tartrat basa LP.* Didihkan sejumlah kecil larutan ini: terbentuk endapan merah tembaga(II) oksida.

C. Larutan dalam *asam hidroklorida 3 N* menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1 g zat dalam 10 mL *asam sulfat P* 2 N: larutan jernih dan praktis tidak berwarna.

Kapasitas penetralan asam <451> Masukkan sejumlah zat setara dengan 250 mg suklrafat ke dalam botol bertutup ulir 250-mL. Tambahkan 100,0 mL *asam hidroklorida 0,1 N,* sebelumnya tutup botol dan panaskan di atas tangas air pada suhu 37º, aduk secara berkesinambungan selama 1 jam. Dinginkan hingga suhu ruang, pipet 20 mL larutan ini ke dalam gelas piala 100-mL. Tambahkan 30 mL air dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* sampai pH 3,5. Lakukan penetapan blangko pada campuran air-*asam hidroklorida P* (30:20). Hitung jumlah dalam mEq asam yang digunakan tiap g zat dengan rumus:

$$\frac{5N(V_B - V_T)}{W}$$

N adalah normalitas *natrium hidroksida LV; V_B* dan V_T berturut-turut adalah volume dalam mL *natrium hidroksida LV* yang digunakan untuk *Blangko* dan *Larutan uji; W* adalah bobot sukralfat dalam g yang digunakan: dibutuhkan tidak kurang dari 12 mEq asam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 4 bpj.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,50%. Lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut, timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 30 mL *asam nitrat 2 N,* encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam tabung pembanding warna 50-mL, tambahkan 3 mL *asam nitrat 2 N* dan 2 mL *perak nitrat LP,* encerkan dengan air hingga 50 mL dan campur, diamkan pada tempat terlindung cahaya langsung selama 5 menit: larutan ini tidak lebih keruh dari larutan pembanding yang mengandung 0,35 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Aluminium Antara 15,5% dan 18,5%. Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 6,0 N,* campur, panaskan dan aduk secara berkesinambungan di atas tangas air pada suhu 70º selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Saring larutan dan buang filtrat pertama. Pipet lebih kurang 25 mL filtrat ke dalam gelas piala 250-mL, tambahkan 25,0 mL *natrium edetat 0,05 M LV,* tambahkan 20 mL *asam asetat P-dapar amonium asetat LP*. Panaskan di atas tangas air pada suhu 70º selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 50 mL *etanol P* dan 2 mL *ditizon LP,* dan campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* sampai terjadi warna merah muda terang. Lakukan penetapan *Blangko.*

Tiap mL natrium edetat 0,05 M
setara dengan 1,349 mg Al

Piridin dan 2-metilpiridin Masing-masing tidak lebih dari 0,05% piridin dan 2-metilpiridin. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas*, seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Pipet 1 mL *3-metilpiridin P* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 0,5 g *2-metilpiridin* dan piridin, masing-masing masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dengan *kloroform P* dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif larutan ini dengan *kloroform P* hingga 50,0 mL. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 20-mL. Tambahkan 1,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g sukralfat, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 10,0 mL *natrium hidroksida 1 M,* sonikasi sampai homogen. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 5 mL *kloroform P,* dan kumpulkan ekstrak ke dalam labu tentukur 20-mL. Tambahkan 1,0 mL *Larutan baku internal,* encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala 0,53 mm x 10 meter dilapisi kolom kapiler leburan silika (*G27)* setebal 2,65 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Suhu injektor 150° dan suhu detektor 200°. Gunakan gas *helium P* sebagai pembawa pada tekanan 36 mmHg. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif piridin, *2-metilpiridin* dan *3-metilpiridin* berturut-turut tidak kurang dari 0,42; 0,72 dan 1,0; resolusi, *R,* antara piridin dan *2-metilpiridin* tidak kurang dari 3,5; resolusi, *R,* antara *2-metilpiridin* dan *3-metilpiridin* tidak kurang dari 2,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung secara terpisah jumlah dalam µg piridin dan *2-metilpiridin* dalam zat dengan rumus :

$$20C \times \left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar piridin atau *2-metilpiridin* dalam µg per mL *Larutan baku;* R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak analit terhadap puncak *baku internal* dari *Larutan uji* dan *larutan baku.*

Sukrosa heptasulfat Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 99,1 g *amonium sulfat P* dalam 900 mL air, encerkan dengan air hingga 1000 mL. Atur pH hingga 3,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P,* saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Waktu retensi relatif sukrosa heptasulfat dan sukrosa oktasulfat berurut-turut adalah 0,6 dan 1,0. Perbandingan respons puncak sukrosa heptasulfat terhadap sukrosa oktasulfat tidak lebih dari 0,1.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 132 g *amonium sulfat P* dalam 900 mL air, encerkan dengan air hingga 1000 mL. Atur pH hingga 3,5 ± 0,1, dengan penambahan *asam fosfat* P, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kalium Sukrosa Oktasulfat BPFI,* larutkan dan encerkan secara bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar kalium sukrosa oktasulfat anhidrat lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat, masukkan ke dalam tabung sentrifus 35-mL, vorteks dengan kecepatan sedang, sambil masukkan 10,0 mL campuran *asam sulfat 4,0 N-natrium hidroksida 2,2 N* (1:1). Sonikasi selama 5 menit, pertahankan suhu dibawah 30º. Tanpa penundaan, pindahkan tabung pada vorteks dan kocok dengan kecepatan sedang, tambahkan beberapa mL volume, *V, natrium hidroksida 0,1 N* hingga pH larutan lebih kurang 2, encerkan dengan (15,0-V) mL air. Kocok selama 1 menit dan sentrifus selama 5 menit. Pisahkan beningan, dan biarkan mencapai suhu ruang hingga pH stabil. Jika pH yang diperoleh tidak antara 2,3 dan 3,5, ulangi pengujian menggunakan sejumlah volume *natrium hidroksida 0,1 N* yang berbeda. Gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom berukuran 3,9 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L8*. Pertahankan suhu kolom dan detektor pada 30º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom untuk sukrosa oktasulfat tidak kurang dari 400 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 4,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sukrosa oktasulfat, $C_{12}H_{14}O_{35}S_8$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{974{,}75}{1287{,}53}\right) \times 25C \times \left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

974,75 dan *1287,53* berturut-turut adalah bobot molekul sukrosa oktasulfat dan kalium sukrosa oktasulfat anhidrat*; C* adalah kadar kalium sukrosa oktasulfat dalam mg per mL *Larutan baku; r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak sukrosa oktasulfat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET SUKRALFAT
Sucralfate Tablets

Tablet Sukralfat mengandung sukralfat, $(Al_8(OH)_{16}(C_{12}H_{14}O_{35}S_8)[Al(OH)_3]_x[H_2O]_y)$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, setara dengan tidak kurang dari 30,6% dan tidak lebih dari 37,4%, sukrosa oktasulfat, $C_{12}H_{14}O_{35}S_8$.

Baku pembanding *Kalium Sukrosa Oktasulfat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *sukrosa oktasulfat* dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 g sukralfat dengan *asam hidroklorida 3 N* dan saring: larutan menunjukkan reaksi seperti tertera pada uji *Identifikasi Sukralfat* cara *C*.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 15 menit.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kapasitas penetralan asam <451> Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 250 mg sukralfat, masukkan ke dalam botol bersumbat ulir 250-mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Kapasitas penetralan asam <451>* pada *Sukralfat*, dimulai dengan penambahan 100,0 mL *asam hidroklorida 0,1 N*: dibutuhkan tidak kurang dari 12 mEq asam.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* pada *Sukralfat.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 450 mg sukralfat, masukkan ke dalam tabung sentrifus 35-mL, kocok dengan kecepatan sedang menggunakan vorteks. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* pada *Sukralfat* dimulai dengan sambil dikocok tambahkan 10 mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam

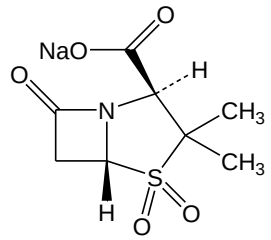
kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sukrosa oktasulfat, $C_{12}H_{14}O_{35}S_8$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{974{,}75}{1287{,}53}\right) \times 25C \times \left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

974,75 dan *1287,53* berturut-turut adalah bobot molekul sukrosa oktasulfat dan kalium sukrosa oktasulfat anhidrat*; C* adalah kadar kalium sukrosa oktasulfat dalam mg per mL *Larutan baku; r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak sukrosa oktasulfat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SULBAKTAM NATRIUM
Sulbactam Sodium



Natrium (2S,5R)-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo [3,2,0]heptan-2-karboksilat 4,4-dioksida [69388-84-7]
$C_8H_{10}NNaO_5S$ BM 255,22

Sulbaktam Natrium mengandung tidak kurang dari 886 µg dan tidak lebih dari 941 µg sulbaktam ($C_8H_{11}NO_5S$) per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air, dan dalam asam encer; agak sukar larut dalam aseton, dalam etil asetat dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Sulbaktam BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

B. Memenuhi persyaratan *Uji identifikasi umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,17 unit Endotoksin FI per mg sulbaktam, jika pada etiket dinyatakan bahwa sulbaktam natrium steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; jika pada etiket dinyatakan bahwa sulbaktam natrium steril, lakukan penetapan dengan metode *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas.*

Air <1031> *MetodeI* Tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Tetrabutilamonium hidroksida 0,005 M Encerkan 6,6 mL Larutan Tetrabutilamonium hidroksida 40% dengan air hingga 1800 mL. Atur pH hingga 5,0 $\pm$ 0,1 dengan penambahan *asam fosfat 1M*, encerkan dengan air hingga 2000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Tetrabutilamonium hidroksida 0,005 M-asetonitril P* (1650:350), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sulbaktam BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. *[Catatan Suntikkan larutan ini segera]*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 110 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. *[Catatan Suntikkan larutan ini segera]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis;faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, sulbaktam, $C_8H_{11}NO_5S$, dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

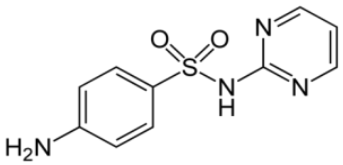
C adalah kadar *Sulbaktam BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah kadar sulbaktam dalam µg per

mg *Sulbaktam BPFI*; *W* adalah bobot sulbaktam natrium, dalam mg, yang digunakan untuk membuat *Larutan uji;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sulbaktam yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika dimaksudkan untuk digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus tercantum steril atau harus dilakukan proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi.

SULFADIAZIN
Sulfadiazine



N^1-2-Pirimidinilsulfanilamida [68-35-9]
$C_{10}H_{10}N_4O_2S$ BM 250,28

Sulfadiazin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk, putih sampai agak kuning; tidak berbau atau hampir tidak berbau; stabil di udara tetapi pada pemaparan terhadap cahaya perlahan-lahan menjadi gelap.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam asam mineral encer, dalam larutan kalium hidroksida, dalam larutan natrium hidroksida dan dalam amonium hidroksida; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam etanol dan dalam aseton; sukar larut dalam serum manusia pada suhu 37º.

Baku pembanding *Sulfadiazin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Sulfadiazin BPFI.*

B. Lelehkan dengan hati-hati lebih kurang 50 mg zat dalam tabung reaksi kecil: terjadi warna coklat kemerahan. Uap yang timbul selama peruraian tidak menghitamkan *kertas timbal(II) asetat P* yang telah dilembabkan *(perbedaan dengan sulfatiazol)*.

C. Panaskan perlahan-lahan lebih kurang 1 g zat dalam tabung reaksi kecil sampai terjadi sublimasi. Kumpulkan beberapa mg sublimat dengan batang pengaduk dan campur dalam tabung reaksi dengan 1 mL larutan *resorsinol P* (1 dalam 20) dalam *etanol P*. Tambahkan 1 mL *asam sulfat P*, campur dengan pengocokan: segera terjadi warna merah tua. Encerkan hati-hati dengan 25 mL air es dan tambahkan amonium hidroksida 6 N berlebih: terjadi warna biru atau biru kemerahan.

Keasaman Digesti 2,00 g zat dengan 100 mL air pada suhu lebih kurang 70º selama 5 menit. Dinginkan segera hingga suhu ruang, saring. Pada 25,0 mL filtrat, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga terjadi warna merah muda: diperlukan tidak lebih dari 0,20 mL.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1 g zat dalam campuran 20 mL air dan 5 mL natrium hidroksida 1 M larutan jernih dan warna tidak lebih tua dari kuning pucat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam campuran *toluen P-dimetilformamida P* (2:1) hingga kadar 8,3 mg per mL.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Sulfadiazin BPFI* dalam campuran *toluen P-dimetilformamida P* (2:1) hingga kadar 170 µg; 80 µg; 41 µg dan 8 µg per mL.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (30:12:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 11*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P-asam asetat glasial P* (87:12:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sulfadiazin BPFI*, larutkan dalam natrium hidroksida 0,025 N hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan natrium hidroksida 0,025 N sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak sulfadiazin tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sulfadiazin, $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Sulfadiazin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET SULFADIAZIN
Sulfadiazine Tablets

Tablet Sulfadiazin mengandung sulfadiazin, $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sulfadiazin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sulfadiazin BPFI.*

B. Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur* <1021>. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar 100 mg per mL. Saring larutan dengan penyaring halus. Cuci dengan 5 mL *kloroform P* dan buang filtrat. Triturasi residu dengan 10 mL *amonium hidroksida P* selama 5 menit, tambahkan 10 mL air, dan saring. Hangatkan filtrat sampai tidak lagi membebaskan amonia, biarkan dingin. Tambahkan *asam asetat 6 N* hingga asam: terbentuk endapan sulfadiazin. Kumpulkan endapan di atas sebuah penyaring, cuci dengan air dingin, dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: jarak lebur residu antara 250° dan 254°.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 90 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku *Sulfadiazin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko dan sel setebal 0,1-cm.

Toleransi Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q), sulfadiazin, $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P-asam asetat glasial P* (87:12:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sulfadiazin BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,025 N* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,025 N* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Kocok selama 30 menit, jika perlu sentrifus.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak sulfadiazin tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada 5 kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

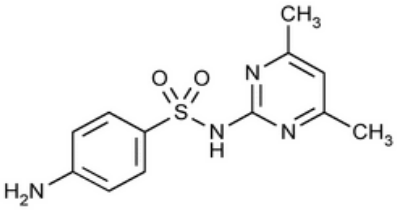
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sulfadiazin, $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sulfadiazin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar sulfadiazin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SULFADIMIDIN
Sulfametazin
Sulfadimidine



N^1-(4,6-Dimetil-2-pirimidinil)sulfanilamida [57-68-1]
$C_{12}H_{14}N_4O_2S$ BM 278,33

Sulfadimidin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk, putih sampai putih kekuningan; dapat menjadi gelap pada pemaparan terhadap cahaya; rasa agak pahit; praktis tidak berbau

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air dan dalam eter; larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol

Baku pembanding *Sulfadimidin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sulfadimidin BPFI.*

B. Pada 100 mg tambahkan 10 mL air dan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) secukupnya hingga memberikan warna merah muda pada kertas *fenolftalein P*. Tambahkan 5 tetes *tembaga(II) sulfat LP*: terbentuk endapan kuning hijau yang berubah menjadi coklat bila dibiarkan.

Keasaman Ekstraksi 3,0 g zat dalam 150 mL *air bebaskarbon dioksida P* pada suhu 70° selama lebih kurang 5 menit, aduk sesekali agar tetap terbentuk suspensi. Dinginkan dengan cepat dalam tangas es hingga suhu 20° ± 0,5°, dengan pengadukan mekanik. Saring segera menggunakan pompa isap, tanpa pembilasan keringkan endapan dengan saksama dengan pengisapan. Tambahkan 2 tetes *timolftalein LP* pada 25,0 mL filtrat dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Pada 25,0 mL filtrat kedua tambahkan 10 mL *asam hidroklorida P.* Dinginkan hingga 15° dan titrasi dengan *natrium nitrit 0,1 M LV* seperti cara yang tertera pada *Titrasi Nitrimetri* dalam *Titrimetri* <711>: perbedaan volume natrium hidroksida 0,1 N yang digunakan dengan volume natrium nitrit 0,1 M yang digunakan tidak lebih dari 0,5 mL.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1,0 g zat dalam campuran 20 mL air dan 5 mL natrium hidroksida 1 M: larutan jernih dan warna tidak lebih tua dari kuning pucat.

Jarak lebur <1021> Antara 197° dan 200°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan lebih kurang 1g zat yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan *aseton P*

Larutan baku Gunakan *aseton P*

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-metanol P-amonium hidroksida P* (17:6:5)

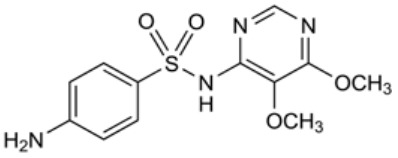
Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 11*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titrasi Nitrimetri* dalam *Titrimetri* <711>.

Tiap mL natrium nitrit 0,1 M
setara dengan 27,83 mg $C_{12}H_{14}N_4O_2S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SULFADOKSIN
Sulfadoxine



N^1-(5,6-Dimetoksi-4-pirimidinil)sulfanilamida [2447-57-6]
$C_{12}H_{14}N_4O_4S$ BM 310,33

Sulfadoksin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, dihitung terhadap zat kering.

Baku pembanding *Sulfadoksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sulfadoksin BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 6 µg per mL dalam natrium hidroksida 0,1 N menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sulfadoksin BPFI.*

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 197º dan 200º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *klorofom P-metanol P-dimetilformamida P* (20:2:1).

Penampak bercak Larutan *asam sulfat P* dalam *etanol P* (1 dalam 10).

Pelarut Campuran *etanol P-amonium hidroksida P* (9:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sulfadoksin BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan aliri dengan uap nitros yang dibuat dengan penambahan asam sulfat 7 M tetes demi tetes ke dalam larutan yang mengandung *natrium nitrit P* 10 % dan *kalium iodida P* 3%. Keringkan lempeng pada aliran udara hangat selama 15 menit dan semprot dengan larutan *N*– (1– naftil) etilendiamin dihidroklorida (1 dalam 200) dalam *etanol P*. Tidak ada bercak, selain bercak utama, pada *Larutan uji*, yang lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam fosfat 0,1% Tambahkan 1 mL *asam fosfat P* ke dalam air dan encerkan sampai 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam fosfat 0,1%-asetonitril P* (83:17), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sulfadoksin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* sampai lebih kurang 17% dari volume akhir, lalu encerkan dengan *Larutan asam fosfat 0,1%* sampai tanda untuk memperoleh larutan dengan kadar sulfadoksin lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *asetonitril P* sampai lebih kurang 17% dari volume akhir, lalu encerkan dengan *Larutan asam fosfat 0,1%* sampai tanda untuk memperoleh larutan dengan kadar sulfadoksin lebih kurang 0,4 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 2 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 0,3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak sulfadiazin tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada 5 kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, sulfadoksin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Sulfadiazin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak sulfadiazin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET SULFADOKSIN DAN PIRIMETAMIN
Sulfadoxine and Pyrimethamine Tablets

Tablet Sulfadoksin dan Pirimetamin mengandung Sulfadoksin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, dan Pirimetamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sulfadoksin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Pirimetamin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi relatif puncak sulfadoksin dan pirimetamin, terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *heptan P-kloroform P-larutan metanol P dalam etanol P (1:20)-asam asetat glasial P* (4:4:4:1).

Pelarut Buat campuran *amonium hidroksida P-metanol P* (1:50).

Larutan baku sulfadoksin Timbang saksama sejumlah *Sulfadoksin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. Kocok kuat selama 3 menit, dan saring.

Larutan baku pirimetamin Timbang saksama sejumlah *Pirimetamin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Kocok kuat selama 3 menit, dan saring.

Larutan uji Kocok kuat lebih kurang 700 mg serbuk tablet dalam 50 mL *Pelarut* selama 3 menit, dan saring.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku sulfadoksin, Larutan baku pirimetamin* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Keringkan bercak dengan udara hangat dan masukkan lempeng dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga dua pertiga tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama dari*Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 mL *dapar fosfat pH 6,8.*

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ dan $C_{12}H_{13}ClN_4$ yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 60% (Q), sulfadoksin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, dan pirimetamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat keseragaman kandungan untuk sulfadoksin dan pirimetamin.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Asam fosfat 0,1% Masukkan 1 mL *asam fosfat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Asam fosfat 0,1%* dan *asetonitril P* (83:17), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing sejumlah *Sulfadoksin BPFI* dan *Pirimetamin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai,larutkan dengan *asetonitril P* sebanyak 17% dari volume akhir dan encerkan dengan *Asam fosfat 0,1%* hingga kadar masing-masing 0,4 dan 0,02 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg sulfadoksin dan 10 mg pirimetamin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 28 mL *asetonitril P* dan sonikasi selama 30 menit. Biarkan dingin. Encerkan dengan *Asam fosfat 0,1%* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring membran PVDF dengan porositas 0,45 µm, buang 5 mL filtrat pertama dan gunakan filtrat selanjutnya.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 2,0 mm × 10 cm, berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 0,3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *larutan baku.* Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R* antara pirimetamin dan sulfadoksin tidak kurang dari 8; faktor ikutan pirimetamin dan sulfadoksin berturut-turut tidak lebih dari 2 dan 1,6; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

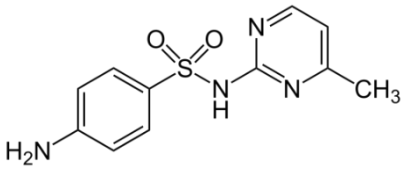
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sulfadoksin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, dan pirimetamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$ dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sulfadoksin atau pirimetamin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sulfadoksin BPFI* atau *Pirimetamin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar sulfadoksin atau pirimetamin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan tidak tembus cahaya.

SULFAMERAZIN
Sulfamerazine



N^1-(4-metil-2-pirimidinil) sulfanilamida [127-79-7]
$C_{11}H_{12}N_4O_2S$ BM 264,30

Sulfamerazin mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{11}H_{12}N_4O_2S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk atau hablur putih atau agak putih kekuningan; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa agak pahit; stabil diudara, tetapi perlahan-lahan menjadi gelap pada pemaparan terhadap cahaya.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Sulfamerazin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimim hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *sulfamerazin BPFI*.

B. Pada 20 mg suspensi zat dalam 5 mL air, tambahkan tetes demi tetes natrium hidroksida 1 M sampai larut, kemudian tambahkan 3 *tetes tembaga (II) sulfat LP*: terbentuk endapan hijau pudar dan berubah menjadi abu-abu gelap jika didiamkan.

Keasaman-kebasaan Ekstraksi 2,0 g zat dengan 100 mL air pada suhu lebih kurang 70° selama 5 menit, dinginkan hingga suhu lebih kurang 20° dan saring. Pada 25 mL filtrat tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N. LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,50 mL untuk menghasilkan warna merah muda.

Kerjenihan dan warna larutan Larutkan 1,0 g dalam campuran 20 mL air dan 5 mL *natrium hidroksida 1 M*: terbentuk larutan jernih dan berwarna tidak lebih tua dari kuning pucat.

Jarak lebur <1021> Antara 234° dan 239°

Susut Pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg.

Logam berat <371> *Metoda III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481>

Larutan uji gunakan pelarut *dioksan P.*

Larutan baku gunakan pelarut *dioksan P.*

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (30:12:1).

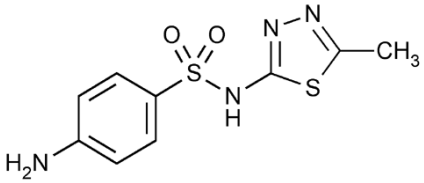
Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak nomer 1.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titrasi Nitrimetri* <701>.

Tiap mL natrium nitrit 0,1 M
setara dengan 26,43 mg $C_{11}H_{12}N_4O_2S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah baik, tidak tembus cahaya

SULFAMETIZOL
Sulfamethizole



$N^{'}$-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfanilamida [144-82-1]
$C_9H_{10}N_4O_2S_2$ BM 270,33

Sulfametizol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_9H_{10}N_4O_2S_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih; rasa agak pahit; praktis tidak berbau; tidak berbau hidrogen sulfida.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter; sangat mudah larut dalam amonium hidroksida, dalam kalium hidroksida dan natrium hidroksida; larut dalam asam mineral encer dan dalam aseton; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam benzen.

Baku pembanding *Sulfametizol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sulfametizol BPFI.*

B. Pada lebih kurang 100 mg zat tambahkan 5 mL *asam hidroklorida 3 N*, didihkan perlahan selama 5 menit. Dinginkan dalam tangas es, tambahkan 4 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 100), tambahkan air hingga 10 mL, kemudian letakkan dalam tangas es selama 10 menit. Ke dalam 5 mL campuran yang telah didinginkan, tambahkan larutan 50 mg *2-naftol P* dalam 2 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10): terbentuk endapan merah jingga dan akan menjadi lebih gelap jika didiamkan.

C. Suspensikan lebih kurang 20 mg zat dalam 5 mL air, tambahkan tetes demi tetes *natrium hidroksida 1N* sampai larut, kemudian tambahkan 2 atau 3 tetes *tembaga (II) sulfat LP*: terbentuk endapan hijau terang dan tidak berubah jika didiamkan.

D. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Keasaman Digesti 2 g zat dengan 100 mL air pada suhu lebih kurang 70º selama 5 menit, dinginkan segera hingga suhu lebih kurang 20º, saring. Pada 25,0 mL filtrat tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,50 mL untuk menetralkan larutan. Simpan sisa filtrat untuk uji *Klorida* dan *Sulfat*.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 1,0 g zat dalam 20 mL air dan 5 mL natrium hidroksida 1 M: larutan jernih dan tidak lebih tua dari kuning muda.

Jarak lebur <1021> Antara 208° dan 212°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan menggunakan 25,0 mL filtrat yang diperoleh dari uji *Keasaman* : tidak lebih keruh dari 0,10 mL *asam hidroklorida 0,020 N* yang diperlakukan sama.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,04%; lakukan penetapan menggunakan 25,0 mL filtrat yang diperoleh dari uji *Keasaman* : tidak lebih keruh dari 0,20 mL *asam hidroklorida 0,020 N* yang diperlakukan sama.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj.

Logam berat <371> *Metoda III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481> Memenuhi syarat.

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Gunakan *aseton P*.

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor1*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-*metanol P-asam asetat glasial P* (69:30:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Sulfametizol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan baku Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 8 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji Encerkan sejumlah *Larutan uji persediaan* dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 8 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1 per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

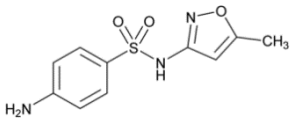
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, sulfametizol, $C_9H_{10}N_4O_2S_2$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sulfametizol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SULFAMETOKSAZOL
Sulfamethoxazole



N^1-(5- metil-3-isoksazolil)sulfanilamida [723-46-6]
$C_{10}H_{11}N_3O_3S$ BM 253,28

Sulfametoksazol mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih; praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam eter dan dalam kloroform; mudah larut dalam aseton dan dalam larutan natrium hidroksida encer; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Sulfametoksazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Sulfanilamida BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sulfametoksazol BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sulfametoksazol BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 257 nm berbeda tidak lebih dari 2,0%

C. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 2 mL *asam hidroklorida P*, tambahkan 3 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 100) dan 1 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) yang mengandung 10 mg *2-naftol P* : terbentuk endapan merah jingga.

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 168° dan 172°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Cemaran Organik Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *etanol P-n-heptan P-kloroform P-asam asetat glasial P* (25:25:25:7).

Larutan baku A Larutkan 100 mg *Sulfametoksazol BPFI* dalam 0,10 mL *amonium hidroksida P***,** encerkan dengan *metanol P* secukupnya hingga 10,0 mL

Larutan baku B Larutkan 20 mg *Sulfanilamida BPFI* dan 20 mg *asam sulfanilat P* dalam 10 mL *amonium hidroksida P*, encerkan dengan *metanol P* hingga 100 mL. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10 mL *amonium hidroksida P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Larutkan 100 mg zat dalam 0,10 mL *amonium hidroksida P*, encerkan dengan *metanol P* hingga 10,0 mL.

Penampak bercak Larutkan 100 mg *p-dimetilaminobenzaldehid P* dalam 1 mL *asam hidroklorida P* dan encerkan dengan *etanol P* hingga 100 mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku A*, 25 µL *Larutan baku B* dan 10 µL *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm, biarkan bercak kering. Masukkan lempeng kedalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak* biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Harga R_f sulfametoksazol, sulfanilamida dan asam sulfanilat berturut-turut lebih kurang 0,7; 0,5 dan 0,1. Bercak sulfanilamida atau asam sulfanilat yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari bercak *Larutan baku B*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam campuran 20 mL *asam asetat glasial P* dan 40 mL air, tambahkan 15 mL *asam hidroklorida P*. Dinginkan hingga 15°, dan segera titrasi dengan *natrium nitrit 0,1 M LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektrode kalomel-platina.

Tiap mL natrium nitrit 0,1 M
setara dengan 25,33 mg $C_{10}H_{11}N_3O_3S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang.

INJEKSI SULFAMETOKSAZOL DAN TRIMETOPRIM
Injeksi Kotrimoksazol
Sulfamethoxazole and Trimethoprim Injection

Injeksi Sulfametoksazol dan Trimetoprim adalah larutan steril sulfametoksazol dan trimetoprim dalam *Air untuk injeksi* yang jika diencerkan dengan *Injeksi Dekstrosa* sesuai untuk infus intravena. Mengandung sulfametoksazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ dan trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sulfametoksazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Trimetoprim BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Sulfanilamida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Asam Sulfanilat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku 2 Uji 1* (R_f lebih kurang 0,5) dan *Larutan baku 1 Uji 2* (R_f lebih kurang 0,7) seperti yang diperoleh pada *Cemaran organik.*

Pirogen <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dosis uji 0,5 mL per kg.

pH <1071> Antara 9,5 dan 10,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Cemaran organik

Prosedur 1 (Untuk produk urai trimetoprim)

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (97:7,5:1).

Penampak bercak Buat campuran sejumlah volume sama larutan *besi(III)klorida P* (1 dalam 10) dan larutan *kalium besi(III)sianida P* (1 dalam 20) yang dibuat segar.

Larutan asam hidroklorida Encerkan 2,0 mL asam hidroklorida 3 N dengan air hingga 100 mL.

Pelarut Buat campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar 48 mg per mL.

Larutan baku 2 Encerkan sejumlah volume *Larutan baku 1* dengan *Pelarut* hingga kadar 240 μg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 48 mg trimetoprim dan 240 mg sulfametoksazol, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL bersumbat kaca. Tambahkan 15 mL *Larutan asam hidroklorida* dan campur. Tambahkan 15 mL *kloroform P*, kocok selama 30 detik dan sentrifus pada kecepatan tinggi selama 3 menit. Masukkan beningan ke dalam corong pisah 125 mL. Ekstraksi lapisan kloroform dalam tabung sentrifuga dengan 15 mL *Larutan asam hidroklorida*, sentrifus pada kecepatan tinggi dan tambahkan beningan ke dalam corong pisah. Tambahkan 2 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) ke dalam corong pisah ini dan ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 20 mL *kloroform P*, kumpulkan lapisan organik dalam labu Erlenmeyer 125mL. Uapkan kloroform dengan aliran *nitrogen P* sampai kering. Larutkan residu dalam 1 mL *Pelarut.*

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μL *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tidak kurang dari 12 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering di udara. Amati dibawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan amati secara visual. Harga R_f bercak trimetoprim dan produk urainya berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 0,6 hingga 0,7. Ukuran dan intensitas seluruh bercak pada R_f lebih kurang 0,6 sampai 0,7 dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak pada R_f lebih kurang 0,5 dari *Larutan baku 2* dengan perbedaan tidak lebih dari 0,5%. *[Catatan Mungkin ada bercak dari bahan eksipien pada R_f lebih kurang 0,1]*.

Prosedur 2 (Untuk sulfanilamida dan asam sulfanilat)

Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran etanol-metanol Buat campuran *etanol mutlak P-metanol P* (95:5).

Fase gerak Buat (*Campuran etanol–metanol)-heptan P-kloroform P-asam asetat glasial P* (30:30:30:10*)*.

Penampak bercak modifikasi Ehrlich Larutkan lebih kurang 100 mg *p-dimetil aminobenzaldehid P*

dalam 1 mL *asam hidroklorida P* dan encerkan dengan *etanol P* hingga 100 mL.

Larutan amonium hidroksida Encerkan 1,0 mL *amonium hidroksida P* dengan *Campuran etanol-metanol* hingga 100 mL.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Sulfametoksazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 5-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan amonium hidroksida* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Sulfanilamida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan amonium hidroksida* sampai tanda.Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL dan encerkan dengan *Larutan amonium hidroksida* sampai tanda.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Asam Sulfanilat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan amonium hidroksida*. Pipet 3 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL dan encerkan dengan *Larutan amonium hidroksida* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksisetara dengan lebih kurang 32 mg trimetoprim dan 160 mg sulfametoksazol, masukkan ke dalam gelas ukur 25 mL, encerkan dengan *Larutan amonium hidroksida* hingga 16 mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2* dan *Larutan baku 3* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 cm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat tidak kurang dari 12 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan di udara hingga kering. Semprot dengan *Penampak bercak modifikasi Ehrlich* dan biarkan lempeng selama 15 menit. Harga R_f bercak sulfametoksazol lebih kurang 0,7. Ukuran dan intensitas seluruh bercak pada R_f lebih kurang 0,5 atau 0,1 dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari berturut-turut bercak *Larutan baku 2* dan *Larutan baku 3*, dengan perbedaan tidak lebih dari 0,5% sulfanilamida dan 0,3% asam sulfanilat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Suspensi Oral Sulfametoksazol dan Trimetoprim*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 80 mg sulfametoksazol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sulfametoksazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ dan trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$500\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sulfametoksazol BPFI* atau *Trimetoprim BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi dalam mL *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sulfametoksazol atau trimetoprim dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, tidak tembus cahaya, sebaiknya dari kaca Tipe I dan dapat dikemas dalam wadah dosis ganda 50 mL.

Penandaan Padaetiket dicantumkan injeksi harus diencerkan dengan Injeksi Dekstrosa 5% sebelum digunakan.

SUSPENSI ORAL SULFAMETOKSAZOL DAN TRIMETOPRIM
Suspensi Oral Kotrimoksazol
Sulfamethoxazole and Trimethoprim Oral Suspension

Suspensi oral Sulfametoksazol dan Trimetoprim mengandung Sulfametoksazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ dan Trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sulfametoksazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Sulfametoksazol N_4-Glukosida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Sulfanilamida BPFI*;lakukan pengeringan pada suhu 105°selama 3 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Asam Sulfanilat BPFI*;lakukan pengeringan pada suhu 105°selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Trimetoprim BPFI*; tidak boleh dikeringkan simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku2 Uji 1* (R_f lebih kurang 0,7) dan *Larutan baku1 Uji 2* (R_f lebih kurang 0,7) seperti yang diperoleh pada *Cemaran organik*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5.

Etanol <1041> *Metode II* Tidak lebih dari 0,5% C_2H_5OH.

Cemaran organik

Prosedur 1 (Untuk produk urai trimetoprim) Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (80:20:3).

Pelarut Buat campuran *kloroform P-metanol P* (8:2).

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Larutan baku 2 Ukur saksama sejumlah volume *Larutan baku 1*, encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 40 mg trimetoprim ke dalam corong pisah. Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 25 mL *Pelarut* dan kumpulkan ekstrak dalam labu Erlenmeyer 125mL. Uapkan ekstrak dengan bantuan aliran udara,di atas tangas uapsampai kering. Larutkan residu dalam 2,0 mL *Pelarut* dan sentrifus.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji*, *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tidak kurang dari 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat biarkan di udara hingga kering.Amati dibawah cahaya ultraviolet 254 nm. Harga R_f bercak trimetoprim dan produk urainya berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 dan 0,3 hingga 0,5. Ukuran dan intensitas seluruh bercak pada R_f lebih kurang 0,3 sampai 0,5 dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari bercak pada R_f lebih kurang 0,7 dari *Larutan baku 2* setara dengan tidak lebih dari 0,5%.

UJI 2 (Untuk sulfanilamida, asam sulfanilat dan sulfametoksazol N_4 glukosida) Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran etanol-metanol Buat campuran *etanol mutlak P-metanol P* (95:5).

Fase gerak Buat campuran (*Campuran etanol-metanol*)-*heptan P-kloroform P-asam asetat glasial P (*25:25:25:7*).*

Penampak bercak modifikasi Ehrlich Larutkan 100 mg *p-dimetilaminobenzaldehid P* dalam 1 mL *asam hidroklorida P* dan encerkan dengan *etanol P* hingga 100 mL.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Sulfametoksazol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dalam 1 mL *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Sulfanilamida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 5 mL *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Asam Sulfanilat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 5mL *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 3 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL *amonium hidroksida P*dan encerkan dengan *metanol P*sampai tanda.

Larutan baku 4 Timbang saksama lebih kurang 3 mg *Sulfametoksazol N_4-Glukosida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 5 mL *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 200 mg sulfametoksazol masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi 10 mL *amonium hidroksida P*. Tambahkan 50 mL *metanol P*, kocok selama 3 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sentrifus selama 3 menit.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 50 µL *Larutan uji*, *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3* dan *Larutan baku 4*pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tidak kurang dari 12 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan di udara hingga kering. Semprot dengan *Penampak bercak modifikasi Ehrlich* dan biarkan lempeng selama 15 menit. Harga R_f bercak sulfametoksazol lebih kurang 0,7. Seluruh ukuran dan intensitas bercak pada R_f lebih kurang 0,5; 0,1 dan 0,3 dari *Larutan uji*tidak lebih besar dariberturut-turut bercak *Larutan baku 2*, *Larutan baku 3* dan *Larutan baku 4*yang sesuai dengan tidak lebih dari 0,5% untuk sulfanilamida; 0,3% untuk asam sulfanilatdan 3,0% untuk sulfametoksazol N_4-glukosida.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Masukkan 1400 mL air, 400 mL *asetonitril P* dan 2,0 mL *trietilamin P* ke dalam labu tentukur 2000-mL, campur. Diamkan hingga suhu ruang dan atur pH hingga 5,9 ± 0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,2 N* atau *asam asetat glasial P* (1 dalam 100). Encerkan dengan air

sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI* dan *Sulfametoksazol BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut 0,32 mg per mL dan 0,32 *J* mg per mL. *J* adalah perbandingan jumlah sulfametoksazol yang tertera pada etiket, dalam mg terhadap jumlah trimetoprim yang tertera pada etiket, dalam mg. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 80 mg sulfametoksazol masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL dengan bantuan lebih kurang 30 mL *metanol P*. Sonikasi campuran selama lebih kurang 10 menit sambil sesekali dikocok. Diamkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, kocok dan sentrifus. Pipet 5 mL beningan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok dan saring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9mm x 30cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL permenit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif trimetoprim dan sulfametoksazol berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,8; resolusi, *R*, antara sulfametoksazol dan trimetoprim tidak kurang dari 5,0; faktor ikutan puncak trimetoprim dan sulfametoksazol tidak lebihdari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sulfametoksazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ dan trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, dalam tiap mL suspensi oral dengan rumus:

$$500\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sulfametoksazol BPFI* atau *Trimetoprim BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume suspensi oral dalam mL yang digunakan dalam membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sulfametoksazol atau trimetoprim dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET SULFAMETOKSAZOL DAN TRIMETOPRIM
Tablet Kotrimoksazol
Sulfamethoxazole and Trimethoprim Tablets

Tablet Sulfametoksazol dan Trimetoprim mengandung Sulfametoksazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, dan Trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Trimetoprim BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Sulfametoksazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-isopropil alkohol P-dimetilamin P* (6:5:1).

Larutan baku trimetoprim Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 0,4 mg per mL.

Larutan baku sulfametoksazol Timbang saksama sejumlah *Sulfametoksazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 2 mg per mL.

Larutan uji Masukkan sejumlah serbuk halus tablet setara dengan 4 mg trimetoprim ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 8 mL *metanol P*, hangatkan selama beberapa menit di atas tangas uap sambil sering dikocok. Dinginkan, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, sentrifus sebentar.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji*, *Larutan baku trimetoprim*, *Larutan baku sulfametoksazol* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P*, keringkan dengan aliran udara hangat. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng, angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak trimetoprim dan sulfametoksazol yang diperoleh dari *Larutan uji* sama dengan harga R_f yang diperoleh dari *Larutan baku* yang sesuai.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah sulfametoksazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3$, dan trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, yang terlarut menggunakan metode seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase masing-masing zat aktif yang terlarut dengan membandingkan respons puncak yang diperoleh dari alikot dengan respons puncak dari

komponen yang sesuai yang diperoleh dari larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q), $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, dan, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran 1400 mL air, 400 mL *asetonitril P*, dan 2,0 mL *trietilamin P* dalam labu tentukur 2000-mL. Biarkan hingga suhu ruang dan atur pH hingga 5,9 ± 0,1 menggunakan *natrium hidroksida 0,2 N* atau larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 100). Encerkan dengan air sampai tanda, saring melalui membran 0,45 µm, awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI* dan *Sulfametoksazol BPFI*, larutkan dalam *metanol P*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,32 mg per mL dan 0,32 *J* mg per mL. (*J* adalah perbandingan jumlah sulfametoksazol dalam mg terhadap jumlah trimetoprim dalam mg seperti tertera pada etiket).

Larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan* dengan *Fase gerak* hingga kadar trimetoprim dan sulfametoksazol berturut-turut lebih kurang 0,032 mg per mL dan 0,032 *J* mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 160 mg sulfametoksazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan lebih kurang 50 mL *metanol P* dan sonikasi selama 5 menit sambil sering dikocok. Biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar sulfametoksazol lebih kurang 0,16 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara sulfametoksazol dan trimetoprim tidak kurang dari 5,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 untuk sulfametoksazol dan trimetoprim; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif trimetoprim dan sulfametoksazol berturut-turut adalah 1,0 dan 1,8.

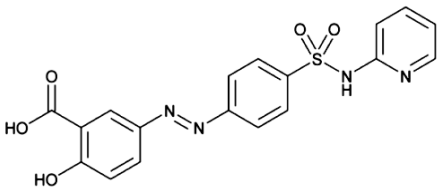
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, dan sulfametoksazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak trimetoprim atau sulfametoksazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Trimetoprim BPFI* atau *Sulfametoksazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar trimetoprim atau sulfametoksazol dalam mg per mL dari *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SULFASALAZIN
Sulfasalazine



Asam 5-[[p-(2-piridilsulfamoil)fenil]azo]salisilat
[599-79-1]
$C_{18}H_{14}N_4O_5S$ BM 398,39

Sulfasalazin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,5%, $C_{18}H_{14}N_4O_5S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk halus kuning terang atau kuning kecoklatan. Tidak berbau, melebur pada suhu lebih kurang 255º disertai peruraian.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, dalam eter, dalam kloroform dan dalam benzen; sangat sukar larut dalam etanol; larut dalam basa hidroksida.

Baku pembanding *Sulfasalazin BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sulfasalazin BPFI*.

B. Spektrum serapan sinar tampak zat dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,014%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut, digesti 2,0 g sulfasalazin dengan 100 mL air pada suhu 70º selama 5 menit, dinginkan segera hingga suhu ruang dan saring. Pipet 25 mL filtrat ke dalam gelas piala 50-mL. Tambahkan 1 mL *asam nitrat P*, campur dan biarkan selama 5 menit. Saring bagian halus menggunakan kertas saring retentif (*Whatman* No. 42 atau yang setara): filtrat menunjukkan kandungan klorida tidak lebih dari 0,10 mL larutan *asam hidroklorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,04%; lakukan penetapan sebagai berikut: Pipet 25 mL filtrat *Klorida* ke dalam gelas piala 50-mL. Tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 3 N*, campur dan biarkan selama 5 menit. Saring bagian halus menggunakan kertas saring retentif (*Whatman* No. 42 atau yang setara): filtrat menunjukkan kandungan sulfat tidak lebih dari 0,20 mL larutan *asam sulfat 0,020 N*.

Cemaran organik Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *kloroform P-aseton P-asam format P* (12:6:1).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Sulfasalazin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan campuran *etanol P-amonium hidroksida 2 M* (4:1) hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku Pipet *Larutan baku persediaan,* encerkan secara kuantitatif jika perlu bertahap dengan media yang sama sehingga diperoleh kadar berturut-turut 200; 150; 100; dan 20 µg per mL, setara dengan 2,0%; 1,5%; 1,0% dan 0,2% (*Larutan baku A, B, C* dan *D*)

Larutan uji Timbang saksama sejumlah sulfasalazin, larutkan dan encerkan dengan campuran *etanol P-amonium hidroksida 2 M* (4:1), hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* hingga *Fase gerak* merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan dengan aliran udara panas. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm: Harga *Rf* bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Tidak satu pun bercak lain selain bercak utama yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama pada kromatogram *Larutan baku A* (2%) dan total intensitas masing-masing bercak lain tidak lebih dari 4%.

Penetapan kadar

Blangko Gunakan air.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida P* 0,1 N hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 1000-mL berisi 750 mL air, campur, dan tambahkan 20,0 mL *asam asetat 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sulfasalazin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan media yang sama seperti pada *Larutan uji* hingga kadar lebih kurang 7,5 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Blangko* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 359 nm. Hitung persentase sulfasalazin, $C_{18}H_{14}N_4O_5S$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sulfasalazin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sulfasalazin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET LEPAS TUNDA SULFASALAZIN
Sulfasalazine Delayed-Release Tablets

Tablet Lepas Tunda Sulfasalazin mengandung sulfasalazin, $C_{18}H_{14}N_4O_5S$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sulfasalazin BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan sinar tampak zat dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*

Larutan baku dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231> Lakukan seperti tertera pada *Prosedur, Cara B* pada *Alat tipe 1* dan *Alat tipe 2, Tablet lepas tunda.*

TAHAP ASAM

Media asam: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N.*

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 120 menit. *[Catatan Pada menit ke 120, hitung jumlah sulfasalazin, $C_{18}H_{14}N_4O_5S$, yang terlarut menggunakan metode berikut.]*

Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak C*ampuran *isopropanol P-asetonitril P*-air-*asam asetat glasial P* (11:7:22:0,4). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sulfasalazin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 55,6 µg per mL.

Larutan uji Saring lebih kurang 7 mL alikot menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif sulfasalazin lebih kurang 7,7 menit.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sulfasalazin, $C_{18}H_{14}N_4O_5S$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sulfasalazin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Sulfasalazin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah kekuatan tablet dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi* 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 120 menit harus larut tidak lebih dari 10% (Q) sulfasalazin, $C_{18}H_{14}N_4O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

TAHAP DAPAR

Media: 900 mL *Dapar fosfat pH 7,5.*

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 60 menit. *[Catatan Pada menit ke 60, hitung jumlah sulfasalazin, $C_{18}H_{14}N_4O_5S$, yang terlarut seperti tertera pada Tahap asam.]*

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) sulfasalazin, $C_{18}H_{14}N_4O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

Blangko Gunakan air.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sulfasalazin BPFI* larutkan dan encerkan dengan media yang sama seperti tertera pada *Larutan uji* hingga kadar lebih kurang 7,5 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet sulfasalazin, timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga diperoleh kadar lebih kurang 1,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet 5 mL *Larutan uji persediaan,* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi 750 mL air. Tambahkan 20,0 mL *asam asetat 0,1 N,* encerkan dengan air hingga diperoleh kadar lebih kurang 7,5 µg per mL.

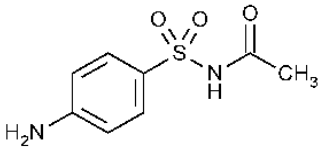
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Blangko* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 359 nm. Hitung persentase sulfasalazin, $C_{18}H_{14}N_4O_5S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sulfasalazin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sulfasalazin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SULFASETAMIDA
Sulfacetamide



N-Sulfanililasetamida [144-80-9]

$C_8H_{10}N_2O_3S$ BM 214,24

Sulfasetamida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_8H_{10}N_2O_3S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau; rasa asam khas. Larutan dalam air peka terhadap cahaya, tidak stabil dalam suasana asam dan dalam alkali kuat.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam eter; mudah larut dalam asam mineral encer, dalam larutan kalium hidroksida dan dalam larutan natrium hidroksida; larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam benzen.

Baku pembanding *Sulfasetamida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Sulfasetamida BPFI.*

B. Panaskan perlahan-lahan lebih kurang 500 mg zat dalam tabung reaksi hingga mendidih, dinginkan; terbentuk cairan berminyak disertai bau khas asetamida, terbentuk kondensasi pada dinding tabung *(berbeda dari sublimat sulfadiazin, sulfamerazin, sulfametazin dan sulfapirazin, yang berbentuk padat pada suhu ruang).*

Keasaman Larutan (1 dalam 150) bereaksi asam terhadap *lakmus P*.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan lebih kurang 200 mg zat dalam 5 mL natrium hidroksida 1 M: terjadi warna kuning hingga kuning pucat dan hanya terbentuk sedikit kekeruhan.

Jarak lebur <1021> *Metode I* antara 181° dan 184°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,04%; lakukan penetapan dengan mendigesti 1 g zat dengan 50 mL air pada suhu 70º selama 5 menit, dinginkan segera hingga suhu ruang dan saring; 25 mL filtrat mengandung sulfat tidak lebih dari sulfat yang terkandung dalam 0,2 mL asam sulfat 0,02 N.

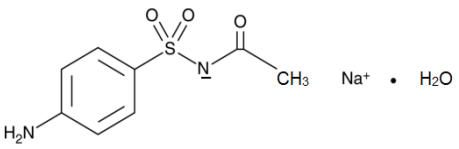
Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Penetapan kadar Lakukan seperti tertera pada *Titrasi Nitrimetri* dalam *Tiritasi* <701>.

Tiap mL natrium nitrit 0,1 M
setara dengan 21,42 mg $C_8H_{10}N_2O_3S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

SULFASETAMIDA NATRIUM
Sulfacetamide Sodium



N-sulfanililasetamida garam mononatrium monohidrat [6209-17-2]

$C_8H_9N_2NaO_3S.H_2O$ BM 254,24
Anhidrat [127-56-0] BM 236,23

Sulfasetamida Natrium mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_8H_9N_2NaO_3S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Sulfasetamida Natrium BPFI;* lakukan *Penetapan kadar* air secara titrimetri saat digunakan. Bahan ini sangat higroskopis, simpan di atas silikagel. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 1 g zat dalam 25 mL air, atur pH antara 4 dan 5 dengan penambahan asam asetat 6 N dan saring. Cuci endapan dengan air dan keringkan pada suhu 105º selama 2 jam: terbentuk hablur yang melebur antara 180º dan 184º.

B. Timbang lebih kurang 500 mg sulfasetamida yang diperoleh dari *Identifikasi A*, masukkan ke dalam tabung reaksi dan panaskan dengan hati-hati hingga mendidih: terbentuk cairan berminyak disertai bau khas asetamida, terbentuk kondensasi pada dinding tabung *(berbeda dari sublimat sulfadiazin, sulfamerazin dan sulfametazin yang berbentuk padat pada suhu ruang).*

C. Filtrat yang diperoleh dari *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

D. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 5 mL air, tambahkan 5 tetes *tembaga(II) sulfat LP*: terbentuk

endapan hijau muda kebiruan yang tidak berubah jika didiamkan.

E. Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 10 mL larutan *asam hidroklorida P* (1:10). Pada setengah bagian dari larutan tersebut, tambahkan 2 mL *trinitrofenol LP*: terbentuk flokulen sangat berat atau endapan seperti gelatin. Pada sisa larutan tambahkan 3 tetes *formaldehid LP:* terbentuk endapan putih, bila didiamkan berubah menjadi jingga (berbeda dari sulfametoksipiridazin).

pH <1071> Antara 8,0 dan 9,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 dalam 20.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,1%.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 200 mg zat.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 1,0 g zat dalam 25 mL air dan tambahkan 5 tetes *natrium sulfida LP* yang dibuat segar: terjadi warna yang tidak lebih gelap dari pembanding yang dibuat dari 25 mL air; 2,0 mL *Larutan baku timbal* seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371> dan 5 tetes *natrium sulfida LP*.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan *metanol P* sebagai pelarut.

Larutan baku Gunakan *metanol P* sebagai pelarut.

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-metanol P-amonium hidroksida P* (17:6:5).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 1*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titrasi Nitrimetri* pada *Titrasi* <701>.

Tiap mL natrium nitrit 0,1 M
setara dengan 23,62 mg $C_8H_9N_2NaO_3S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

SALEP MATA SULFASETAMIDA NATRIUM
Sulfacetamide Sodium Ophthalmic Ointment

Salep Mata Sulfasetamida Natrium merupakan salep steril yang mengandung Sulfasetamida Natrium, $C_8H_9N_2NaO_3S.H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sulfasetamida Natrium BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis.

Identifikasi

A. Timbang sejumlah salep setara dengan 1 g Sulfasetamida natrium, larutkan dengan 100 mL *eter P*, masukkan ke dalam corong pisah, ekstraksi campuran dengan 25 mL air. Cuci ekstrak dengan 25 mL *eter P*, dan hangatkan ekstrak air di atas tangas uap untuk menghilangkan sesepora eter. Atur pH antara 4 dan 5 dengan penambahan *asam asetat 6 N* dan saring. Cuci endapan dengan air dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam: residu meleleh pada suhu antara 180° dan 184°. Gunakan endapan untuk *Identifikasi B, C,* dan *D*.

B. Timbang 500 mg Sulfasetamida dari *Identifikasi A*, masukkan ke dalam tabung reaksi dan panaskan hati-hati hingga mendidih: cairan berminyak, yang memiliki bau asetamida, mengembun pada dinding tabung uji (perbedaan dari sublimasi sulfadizin, sulfamerazin, dan sulfametazin yang mengental pada suhu ruang).

C. Timbang 100 mg Sulfasetamida dari *Identifikasi A*, larutkan dalam 5 mL air. Tambahkan 5 tetes *tembaga(II) sulfat LP*: terbentuk endapan hijau muda kebiruan yang tidak berubah saat didiamkan.

D. Timbang 500 mg Sulfasetamida dari *Identifikasi A*, larutkan dalam 10 mL asam hidroklorida encer (1 dalam 10). Ke dalam setengah bagiannya, tambahkan 2 mL *trinitrofenol LP*: terbentuk endapan flokulen yang sangat berat atau hampir seperti gelatin. Ke dalam sisa bagiannya, tambahkan 3 tetes *formaldehid LP*: terbentuk endapan putih dan berubah menjadi oranye saat didiamkan (perbedaan dari sulfametoksipiridazin).

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Penetapan Partikel asing dalam Salep Mata* <1061>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Gunakan metanol 20%

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P-asam asetat glasial P* (89:10:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Sulfasetamida Natrium BPFI*, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 40-mL bersumbat. Tambahkan 10,0 mL *Pengencer*, sumbat tabung, dan campur untuk membantu melarutkan dengan menggunakan vorteks selama 3 menit. Tambahkan 7,5 mL *heptan P*, sumbat tabung, campur dengan vorteks selama 3 menit. Sentrifus. Buang lapisan atas heptan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *Sulfasetamida Natrium BPFI* 0,03 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah sulfanilamid, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah salep setara dengan 100 mg Sulfasetamida Natrium, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 40-mL bersumbat. Tambahkan 15,0 mL *heptan P*, sumbat tabung, campur dengan menggunakan vorteks selama 3 menit untuk melarutkan salep. Tambahkan 20,0 mL *Pengencer*, sumbat tabung, campur menggunakan vorteks selama 3 menit. Sentrifus dan buang lapisan atas heptan.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer*, hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; resolusi, *R*, antara puncak Sulfasetamida dan sulfanilamid tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 90 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase Sulfasetamida natrium, $C_8H_9N_2NaO_3S.H_2O$, dalam salep dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{254{,}24}{236{,}23}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sulfasetamida Natrium BPFI*, dihitung terhadap zat anhidrat, dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar Sulfasetamida natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 254,24* dan *236,23* berturut-turut adalah bobot molekul sulfasetamida natrium monohidrat dan sulfasetamida natrium anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube yang dapat dilipat.

TETES MATA SULFASETAMIDA NATRIUM
Sulfacetamide Sodium Ophthalmic Solution

Tetes Mata Sulfasetamida Natrium adalah larutan steril mengandung Sulfasetamida Natrium, $C_8H_9N_2NaO_3S.H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung dapar, stabilisator dan zat antimikroba yang sesuai.

Baku pembanding *Sulfasetamida Natrium BPFI;* lakukan *Penetapan kadar* air secara titrimetri saat digunakan. Bahan ini sangat higroskopis, simpan di atas silikagel. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk.

Identifikasi Masukkan sejumlah volume tertentu larutan setara dengan lebih kurang 1 g sulfasetamida natrium ke dalam gelas piala dan encerkan dengan air hingga 25 mL. Atur pH antara 4 dan 5 dengan penambahan asam asetat 6 N dan saring. Cuci endapan dengan air dan keringkan pada suhu 105°selama 2 jam: zat yang terbentuk melebur pada suhu antara 180° dan 184°, dan memberikan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi B, D* dan *E* dalam *Sulfasetamida Natrium*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <391>.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P-asam asetat glasial P* (89:10:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Sulfasetamida Natrium BPFI*, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 40 mL. Tambahkan 10,0 mL larutan *metanol P* (1 dalam 5) tutup dan kocok menggunakan vorteks selama lebih kurang 3 menit hingga larut. Tambahkan 7,5 mL *heptan P*, tutup dan kocok menggunakan vorteks selama 3 menit lagi. Sentrifus untuk memisahkan lapisan cairan, buang lapisan atas heptan. Pindahkan 3,0 mL lapisan bawah ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan larutan *metanol P* (1 dalam 5) sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah larutan yang baru dikocok dan bebas gelembung, setara dengan lebih kurang 100 mg sulfasetamida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan campuran air-*metanol P* (4:1) sampai tanda. Pipet 3 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan campuran pelarut yang sama sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan 3 mg sulfanilamida dalam 100 mL *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis, resolusi, *R*, antara puncak sulfasetamida dan

sulfanilamida tidak kurang dari 3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

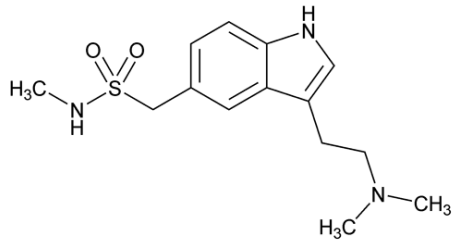
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama lebih kurang 90 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sulfasetamida natrium, $C_8H_9N_2NaO_3S.H_2O$, dalam larutan yang digunakan dengan rumus:

$$3{,}33C\left(\frac{254{,}24}{236{,}23}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sulfasetamida Natrium BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dihitung sebagai zat anhidrat; *254,24* dan *236,23* berturut-turut adalah bobot molekul sulfasetamida natrium monohidrat dan sulfasetamida natrium anhidrat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat, simpan ditempat sejuk.

SUMATRIPTAN
Sumatriptan



3-[2-(Dimetilamino)etil]-N-metil-1H-indol-5-metansulfonamida [103628-46-2]
$C_{14}H_{21}N_3O_2S$ BM 295,40

Sumatriptan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{21}N_3O_2S$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Pemerian Serbuk putih sampai kuning pucat.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Sumatriptan BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin. *Sumatriptan Suksinat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Sumatriptan Suksinat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Sumatriptan Suksinat BPFI. Cemaran Senyawa Sejenis Sumatriptan Suksinat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sumatriptan BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Senyawa sejenis A Sumatriptan Tidak lebih dari 0,6%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonium asetat 10 N Larutkan 77,1 g *amonium asetat P* dalam 100 mL air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan amonium asetat 10 N* (9:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Sumatriptan Suksinat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *Fase gerak* dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 6,25µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak senyawa sejenis A sumatripan. Hitung persentase senyawa sejenis A sumatriptan, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{495{,}7}{613{,}8}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

495,7 dan *613,8* berturut-turut adalah bobot molekul senyawa sejenis A sumatriptan dan senyawa sejenis A sumatriptan suksinat; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Sumatriptan Suksinat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar Sumatriptan dalam

mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A sumatriptan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Dapar Larutkan lebih kurang 1,7 mL *dibutilamin P*; 0,6 mL *asam fosfat P* dan 3,9 g *natrium fosfat dihidratmonobasa P* dalam air. Atur pH hingga lebih kurang 7,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50%, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (3:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan identifikasi Buat larutan *Cemaran Senyawa Sejenis Sumatriptan Suksinat BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C sumatriptan suksinat dan sumatriptan berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis C sumatriptan suksinat dengan puncak sumatriptan tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan identifikasi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak seperti tertera pada*Tabel*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Tabel

Nama senyawa	Waktu retensi relatif	Batas (%)
[3-[2-(Dimetilamino *N*-oksida)etil]-1*H*-indol-5-il]-*N*-metilmetansulfonamida	±0,3	0,2
[3-[2-(Metilamino)etil]-1*H*-indol-5-il]-*N*-metilmetansulfonamida	±0,6	0,5
Senyawa sejenis C sumatriptan suksinat	±0,9	0,5
Sumatriptan	1,0	-
3-[2-(Aminoetil)-1H-indol-5-il]-N-metilmetansulfonamida	±0,4	0,1
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,1
Total cemaran	-	1,5

[Catatan Perhitungan total cemaran termasuk jumlah senyawa sejenis A sumatriptan, yang ditetapkan dalam uji Senyawa sejenis A sumatriptan]

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Larutkan 3,9 g *natrium fosfat monobasadihidrat P* dalam air. Atur pH hingga lebih kurang 6,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50 %, encerkan dengan air hingga 1000 mL. Campur 750 mL larutan dengan 250 mL *asetonitril P*.

Dapar Larutkan lebih kurang 1,7 mL *dibutilamin P*; 0,6 mL *asam fosfat P* dan 3,9 g *natrium fosfatmonobasa dihidrat P* dalam air. Atur pH hingga lebih kurang 6,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50 %, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (3:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Sumatriptan Suksinat BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Sumatriptan Suksinat BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,28 mg per mL dan 0,14 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sumatriptan Suksinat BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem.* Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C sumatriptan suksinat dan sumatriptan berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis C sumatriptan suksinat dengan puncak sumatriptan

tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

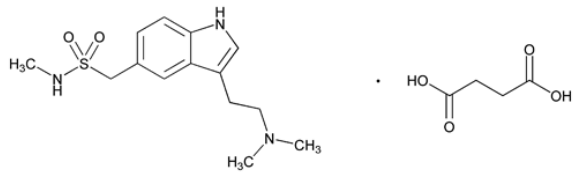
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sumatriptan, $C_{14}H_{21}N_3O_2S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{295,4}{413,5}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Sumatriptan Suksinat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *295,4* dan *413,5* berturut-turut adalah bobot molekul sumatriptan dan sumatriptan suksinat; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak sumatriptan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Terlindung dari pembekuan dan simpan di bawah suhu 30°.

SUMATRIPTAN SUKSINAT
Sumatriptan Succinate



3-[2-(Dimetilamino)etil]-N-metilindol-5-metansulfonamida suksinat (1:1) [103628-48-4]
$C_{14}H_{21}N_3O_2S.C_4H_6O_4$ BM 413,49

Sumatriptan Suksinat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{21}N_3O_2S.C_4H_6O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam metanol; praktis tidak larut dalam diklorometan.

Baku pembanding *Sumatriptan Suksinat BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Sumatriptan Suksinat BPFI. Senyawa Sejenis C Sumatriptan Suksinat. Cemaran Sejenis Sumatriptan Suksinat BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Sumatriptan Suksinat BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Senyawa Sejenis A Sumatriptan Suksinat Tidak lebih dari 0,6%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan amonium asetat 10 N Larutkan 77,1 g *amonium asetat P* dalam 100 mL air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan amonium asetat 10 N* (9:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Sumatriptan Suksinat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 6,25 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 70 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak senyawa sejenis A sumatriptan suksinat. Hitung persentase senyawa sejenis A sumatriptan, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\times\left(\frac{495,7}{613,8}\right)\times\left(\frac{413,5}{295,4}\right)\times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A sumatriptan suksinat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Sumatriptan Suksinat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sumatriptan suksinat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *495,7* dan *613,8* berturut-turut adalah bobot molekul senyawa sejenis A sumatriptan dan senyawa sejenis A sumatriptan suksinat; *413,5*

dan *295,4* berturut-turut adalah bobot molekul sumatriptan suksinat dan sumatriptan.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer dan *Larutan resolusi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Dapar Larutkan lebih kurang 1,7 mL *dibutilamin P*; 0,6 mL *asam fosfat P* dan 3,9 g *natrium fosfat monobasa dihidrat P* dalam air. Atur pH hingga lebih kurang 7,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50%, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (4:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan identifikasi Buat larutan *Cemaran Senyawa Sejenis Sumatriptan Suksinat BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,8 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Setelah kriteria resolusi terpenuhi, lakukan kromatografi terhadap *Larutan identifikasi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak seperti tertera pada *Tabel*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran organik	Perkiraan waktu retensi relatif	Batas (%)
[3-[2-(DimetilaminoN-oksida) etil]-1H-indol-5-il]-N-metilmetansulfonamida	0,3	0,2
3-[2-(Aminoetil)-1H-indol-5-il]-N-metilmetansulfonamida	0,4	0,1
[3-[2-(Metilamino)etil]-1H-indol-5-il]-N-metilmetansulfonamida	0,6	0,5
Senyawa sejenis C sumatriptan suksinat	0,9	0,5
Sumatriptan	1,0	-
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	1,5

[Catatan Perhitungan total cemaran termasuk senyawa sejenis A sumatriptan, yang ditetapkan dalam uji Senyawa sejenis A sumatriptan]

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Larutkan 1,7 mL *dibutilamin P*; 0,6 mL *asam fosfat P* dan 3,9 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 750 mL air. Atur pH hingga 6,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50%, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Pengencer Larutkan 2,97 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 600 mL air. Atur pH hingga lebih kurang 6,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 50%, encerkan dengan air hingga 750 mL, tambahkan 250 mL *asetonitril P*.

Fase gerak Campur 800 mL *Dapar* dengan 200 mL *asetonitril P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Sumatriptan Suksinat BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Sumatriptan Suksinat BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,28 mg per mL dan 0,14 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sumatriptan Suksinat BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 282 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C sumatriptan suksinat dan sumatriptan berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis C sumatriptan suksinat dengan puncak sumatriptan tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, sumatriptan suksinat, $C_{14}H_{21}N_3O_2S.C_4H_6O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sumatriptan Suksinat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sumatriptan suksinat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Terlindung dari pembekuan dan simpan dibawah suhu 30°.

TALK
Talcum

Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat.

Pemerian Serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu. Berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran.

Identifikasi Campur lebih kurang 200 mg *natrium karbonat anhidrat P* dengan 2 g *kalium karbonat anhidrat P,* dan lebur dalam krus platina. Setelah melebur tambahkan 100 mg zat dan teruskan pemanasan sampai melebur sempurna. Dinginkan dan pindahkan campuran tersebut ke dalam gelas piala atau cawan dengan pertolongan lebih kurang 50 mL air panas. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan hingga tak terbentuk gas lagi, kemudian tambahkan lagi 10 mL asam dan uapkan campuran di atas tangas uap sampai kering, dinginkan, tambahkan 20 mL air, didihkan dan saring: sisa yang tidak larut adalah silika. Pada 5 mL filtrate tambahkan lebih kurang lebih kurang 2 g *amonium klorida P* dan 5 mL *amonium hidroksida 6 N*. Saring bila perlu, dan pada filtrat tambahkan *natrium fosfat dibasa LP:* terbentuk endapan hablur putih magnesium amonium fosfat.

Batas mikroba <51> Angka Lempeng total tidak lebih dari 500 per g.

Keasaman-kebasaan dan zat yang larut Netral dan tidak lebih dari 0,1%. Didihkan 10 g dengan 50 mL air selama 30 menit. Tambahkan air sewaktu-waktu untuk menjaga supaya volume tetap seperti semula dan saring; filtrat bereaksi netral terhadap *kertas lakmus P*. Uapkan setengah bagian filtrat hingga kering, keringkan pada suhu 105° selama 1 jam: sisa tidak lebih dari 5 mg.

Zat larut dalam asam Tidak lebih dari 2,0%. Ekstraksi 1,00 g dengan 20 mL *asam hidroklorida 3 N* pada suhu 50° selama 15 menit, tambahkan air untuk menjaga supaya volume tetap seperti semula, kocok dan saring. Pada 10 mL filtrat tambahkan 1 mL *asam sulfat 2 N*, uapkan hingga kering dan pijarkan hingga bobot tetap; bobot sisa tidak lebih dari 10 mg.

Susut pemijaran <1111> Tidak lebih dari 6,5%; lakukan pemijaran pada suhu 1000° sampai bobot tetap, menggunakan lebih kurang 1 g yang ditimbang saksama.

Besi larut dalam air Asamkan setengah bagian sisa filtrat yang diperoleh pada uji *Keasaman-kebasaan dan zat yang larut* dengan *asam hidroklorida P* dan tambahkan 1mL *kalium ferosianida LP:* tidak terjadi warna biru.

Arsen, Logam berat dan Timbal

Larutan uji Masukkan 10,0 g zat ke dalam labu 250 mL dan tambahkan 50 mL *asam hidroklorida 0,5 N*. Refluks di atas tangas uap selama 30 menit, dinginkan. Pindahkan campuran ke dalam gelas piala dan biarkan mengendap. Enaptuangkan beningan melalui kertas saring tebal dan kuat dengan kecepatan sedang ke dalam labu tentukur 100-mL; biarkan sebanyak mungkin endapan dalam gelas piala. Cuci endapan dan gelas piala tiga kali, tiap kali dengan 10 mL air panas, enaptuangkan tiap hasil bilasan melalui penyaring ke dalam labu. Akhirnya cuci kertas saring dengan 15 mL air panas, dinginkan dan saring pada suhu kamar, encerkan dengan air sampai tanda. Gunakan *Larutan uji* ini untuk pengujian berikut:

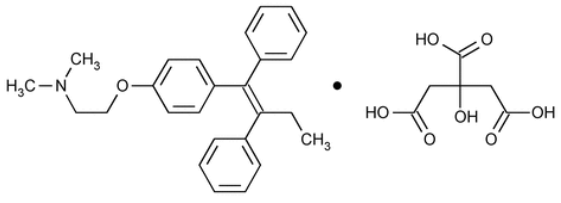
Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj; lakukan penetapan menggunakan 10 mL *Larutan uji.*

Logam berat <371> Tidak lebih dari 40 bpj; lakukan penetapan menggunakan 5 mL *Larutan uji.*

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 5 mL *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TAMOKSIFEN SITRAT
Tamoxifen Citrate



(Z)-2-[p-(1,2-Difenil-1-butenil) fenoksi]-N,N-dimetiletilamin sitrat (1:1) [54965-24-1]

$C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$ BM 563,65

Tamoksifen Sitrat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, halus, putih

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air, dalam aseton, dalam kloroform dan dalam etanol; mudah larut dalam metanol.
Meleleh pada lebih kurang 142° dengan penguraian.

Baku pembanding *Tamoksifen Sitrat BPFI;* Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam lemari pendingin, dalam wadah tertutup, rapat terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tamoksifen Sitrat BPFI,* menunjukkan pita tunggal spektrum pada 1700 cm^{-1} hingga 1740 cm^{-1}.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *metanol P* (20 µg per mL), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tamoksifen Sitrat BPFI.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Isomer-E Tidak lebih dari 0,3%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan dalam *metanol P* yang mengandung 320 mL air, 2 mL *asam asetat glasial P* dan 1,08 g *natrium 1-oktanasulfonat P* per liter.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tamoksifen Sitrat BPFI;* larutkan dalam *Fase gerak,* jika perlu encerkan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 600 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L11.* Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Lakukan kromatografi dengan 5 kali penyuntikan ulang Larutan baku dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama: simpangan baku relatif tidak lebih dari 3,0% dan waktu retensi relatif puncak minor isomer-E terhadap isomer-Z tidak lebih dari 0,93.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Ukur respons puncak minor isomer-E *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg isomer-E, $C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$, dari zat yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}05C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar isomer-E sebagai sitrat dalam µg per mL, seperti yang dinyatakan dalam *Tamoksifen Sitrat BPFI* dalam *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak minor *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Cemaran sejenis
Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji A Dispersikan lebih kurang 3 g dalam 100 mL air dalam corong pisah. Setelah 10 menit, tambahkan 50 mL *natrium hidroksida 0,5 N,* kocok. Ekstraksi 2 kali, tiap kali dengan 50 mL *eter P,* dan kumpulkan ekstrak. Cuci ekstrak dengan 20 mL air, buang lapisan air dan keringkan lapisan eter dengan *natrium sulfat anhidrat P.* Uapkan lapisan eter dengan gas *nitrogen P* dan keringkan dalam hampa udara pada suhu kamar selama 2 jam. Timbang saksama 1,5 g residu, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 5,0 mL campuran *piridina P-anhidrida asetat P* (95:5) dan panaskan pada suhu 60° selama 10 sampai 15 menit. Dinginkan, encerkan dengan campuran pelarut yang sama sampai tanda.

Larutan uji B Encerkan *Larutan uji A* dengan campuran *piridina P-anhidrida asetat P* (95:5) hingga kadar 1:200.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 4 mm x 1 m berisi bahan pengisi 5% fase cair *G17*. Pada partikel penyangga *S1AB* ukuran 100 mesh sampai 120 mesh, kondisikan pada suhu 300° selama 24 jam. Pertahankan suhu kolom dan suhu injektor pada lebih kurang 260° dan detektor pada lebih kurang 300°. Gunakan *helium P* kering sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 60 mL per menit. Pada kromatogram yang sesuai, simpangan baku relatif 5 kali penyuntikan *Larutan uji B* tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µl) *Larutan uji A* dan *Larutan uji B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dari 0,1 sampai 5,0 relatif terhadap waktu retensi puncak utama. Ukur masing-masing respons puncak kromatogram, selain puncak pelarut dan puncak tamoksifen dari *Larutan uji A* dan hitung jumlahnya. Tidak ada respons puncak yang lebih besar dari total respons puncak tamoksifen *Larutan uji B* (0,5%) dan jumlah respons puncak tidak lebih besar dari 2 kali respons puncak tamoksifen *Larutan uji B* (1,0%).

Besi <331> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama 1,0 g zat, masukkan ke dalam krus, tambahkan *asam sulfat P*

sampai zat basah dan pijarkan hati-hati pada suhu rendah hingga mengarang (krus boleh ditutup longgar selama pemijaran). Tambahkan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*, panaskan hati-hati hingga asap putih habis. Pijarkan, sebaiknya dalam tanur pada suhu 500° hingga 600°, hingga semua arang terbakar habis. Dinginkan, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 0,1 N* panas dan digesti selama lebih kurang 5 menit. Masukkan semua isi krus dengan bantuan sedikit air ke dalam labu tentukur 50-mL, bilas dengan air dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam tabung pembanding warna, encerkan dengan air hingga 45 mL, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P* dan campur.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat, larutkan dalam 150 mL *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan larutan *asam perklorat 0,1 N LV,* tentukan titik akhir titrasi dengan elektrode indikator dan elektrode perak-perak klorida sebagai elektrode baku.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 56,36 mg $C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TABLET TAMOKSIFEN SITRAT
Tamoxifen Citrate Tablets

Tablet Tamoksifen Sitrat mengandung Tamoksifen, $C_{26}H_{29}NO$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tamoksifen Sitrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindungi dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* seperti diperoleh pada *Keseragaman kandungan:* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku.*

B. Masukkan 1 tablet ke dalam tabung reaksi 15 mL, tambahkan 4 mL *piridin P* dan 2 mL *anhidrida asetat P*: segera terjadi warna kuning setelah pengocokan. Kemudian panaskan hati-hati di atas tangas uap: terjadi warna merah muda sampai merah tua, menunjukkan adanya ion sitrat.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 mL *asam hidroklorida 0,02N*.

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{26}H_{29}NO$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang sudah disaring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Tamoksifen Sitrat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombangserapan maksimum lebih kurang 275 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{26}H_{29}NO$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tamoksifen Sitrat BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 15 µg per mL.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-mL, hancurkan dengan batang pengaduk. Tambahkan lebih kurang 75 mL *metanol P* dan kocok selama lebih kurang 5 menit. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring melalui kertas saring. Pipet 10 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm, dengan *metanol P*sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, tamoksifen, $C_{26}H_{29}NO$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{TC}{D}\right) \times \left(\frac{371{,}51}{563{,}64}\right)$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku; T* adalah jumlah tamoksifen dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Tamoksifen Sitrat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar tamoksifen dalam µg per mL *Larutan uji*berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *371,51* dan *563,64* berturut-turut adalah bobot molekul tamoksifen dan tamoksifen sitrat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan dalam *metanol P* yang mengandung 320 mL air, 2 mL *asam asetat glasial P*, dan 1,08 g *natrium 1-oktanasulfonat P*dalam tiap liter.

Larutan baku Timbang seksama sejumlah *Tamoksifen Sitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 200 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg tamoksifen, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup 50-mL. Tambahkan 30,0 mL *Fase gerak* ke dalam tabung,

kocok menggunakan pengocok mekanik selama tidak kurang dari 15 menit. Sentrifus pada lebih kurang 1000 rpm, pipet 5 mL beningan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm × 30 cm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

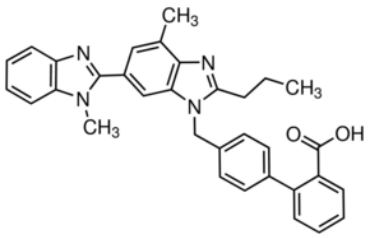
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, tamoksifen, $C_{26}H_{29}NO$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{371{,}51}{563{,}64}\right)0{,}15C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *371,51* dan *563,64* berturut-turut adalah bobot molekul tamoksifen dan tamoksifen sitrat; *C* adalah kadar *Tamoksifen Sitrat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TELMISARTAN
Telmisartan



Asam 4'-[[4-metil-6-(1-metil-2-benzimidazolil)-2-propil-1-benzimidazolil]metil]-2-bifenilkarboksilat
[144701-48-4]
$C_{33}H_{30}N_4O_2$ BM 514,62

Telmisartan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{33}H_{30}N_4O_2$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau agak kekuningan.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air, agak sukar larut dalam diklormetan, sukar larut dalam metanol, larut dalam natrium hidroksida 1 M.

Baku pembanding *Telmisartan BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis B Telmisartan BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Telmisartan BPFI*. Jika spektrum yang diperoleh tidak sesuai, proses dengan penyiapan sampel sebagai berikut: Larutkan secara kuantitatif masing-masing *Telmisartan BPFI* dan zat dalam *etanol P*. *[Catatan Jika perlu panaskan larutan untuk menyempurnakan kelarutan]*. Dinginkan larutan dalam tangas es, saring hablur dan keringkan pada suhu 105º.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Cemaran organik.*

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Susut pengeringan Tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat pada suhu 105º hingga bobot tetap.

Cemaran organik *[Catatan Larutan uji dibuat segar, lindungi dari cahaya]*; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan 2,0 g *kalium fosfat monobasa P* dan 3,8 g *natrium 1-pentasulfonat P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat 1 M*. Saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-metanol P* (4:1). Saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Telmisartan BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Telmisartan BPFI* dalam *metanol P* (0,2 mL per mg telmisartan) dan 100 µL *natrium hidroksida 1 M*, sonikasi hingga larut. Kadar akhir telmisartan adalah 2,5 mg per mL dan senyawa sejenis B telmisartan adalah 2,5 µg per mL.

Larutan baku Larutkan sejumlah *Telmisartan BPFI* dalam *metanol P* (0,2 mL per mg) dan 100 µL *natrium hidroksida 1 M*, sonikasi hingga larut. Kadar akhir telmisartan lebih kurang 0,025 mg per mL.

Larutan uji Larutkan sejumlah zat dalam *metanol P* (0,2 mL per mg telmisartan) dan 100 µL *natrium hidroksida 1 M*, sonikasi hingga larut. Kadar akhir adalah 2,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,0 mm × 12,5 cm. Berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	70	30
2	70	30
27	20	80
32	20	80
32,1	70	30
37	70	30

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara telmisartan dan senyawa sejenis B telmisartan tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan untuk senyawa sejenis B telmisartan antara 0,9 dan 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif puncak telmisartan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam bagian telmisartan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak telmisartan dari *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Telmisartan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar telmisartan dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. *[Catatan Total cemaran adalah penjumlahan semua respons puncak yang lebih besar atau sama dengan 0,05%].*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A telmisartan	0,3	0,1
Telmisartan amida	0,7	0,1
Senyawa sejenis telmisartan B	0,9	0,1
Telmisartan asam	0,67	0,1
Telmisartan ester tert-butil	1,7	0,2
Cemaran telmisartan yang tidak diketahui	1,8	0,2
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	1,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Titrimetri* <711>. Timbang saksama lebih kurang 190 mg zat, larutkan dalam 5 mL *asam format anhidrat P*, encerkan dengan 75 mL *asetat anhidrat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 M LV.* Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 M LV
setara dengan 25,73 mg $C_{33}H_{30}N_4O_2$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

TABLET TELMISARTAN
Telmisartan Tablets

Tablet Telmisartan mengandung Telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$,tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Telmisartan BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Telmisartan BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Disolusi Uji 1*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Telmisartan BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 mL dapar fosfat pH 7,5 yang dibuat dengan melarutkan 13,61 g *kalium dihidrogen fosfat P* dalam 800 mL air, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 2 N* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 44 mg *Telmisartan BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 1 mL *natrium hidroksida 0,1 N* dan encerkan dengan *metanol P*sampai tanda. Encerkan larutan ini dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,011 mg per mL.

Larutan uji (Untuk tablet mengandung 20 mg) Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Encerkan filtrat dengan *Media disolusi (1:2).*

Larutan uji (Untuk tablet mengandung 40 mg) Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Encerkan filtrat dengan *Media disolusi (1:4).*

Larutan uji (Untuk tablet mengandung 80 mg) Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai

dengan porositas 0,45 µm. Encerkan filtrat dengan *Media disolusi (1:8).*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang 296 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$ yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{D}\right) \times \left(\frac{V}{L}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji;* dan *L* adalah kandungan telmisartan yang tertera pada etiket dalam mg per tablet.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{33}H_{30}N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2
Media disolusi: *asam hidroklorida 0,1 N*, 900 mL
Alat tipe 2: 75 rpm
Waktu: 45 menit
Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang sejumlah *kalium dihidrogen fosfat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 2,72 g per liter. Tambahkan 2 mL *trietilamin P* per liter larutan. Atur pH hingga 2,4 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (40:60). Saring dan awaudarakan. Jika perlu, lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumah *Telmisartan BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *metanol P* hingga 50% volume total labu. Lakukan sonikasi untuk melarutkan, dinginkan sampai suhu ruang, dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,44 mg per mL.

Larutan baku Ukur saksama sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang L/900 mg per mL. *L* adalah jumlah telmisartan dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm dan buang 3 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 298 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama tidak kurang dari 1,6 kali waktu retensi telmisartan. Hitung persentase telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak telmisartan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Telmisartan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi,* 900 mL; *L* adalah jumlah telmisartan dalam mg per tablet yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, *Dapar*, *Fase gerak*, *Larutan uji*, *Sistem kromatografi* dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 5 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase setiap cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* r_s adalah respon puncak telmisartan dalam *Larutan uji.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat larutan *natrium hidroksida 0,005 N* dalam *metanol P*.

Dapar Timbang sejumlah *amonium dihidrogen fosfat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 2,0 g per liter. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat 1 M.*

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (70:30). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Telmisartan BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Telmisartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,8 mg per mL dan 0,1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,11 mg per mL dan 0,013 mg per mL. Saring larutan menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 20 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai dan tambahkan *Pengencer* lebih kurang 80% volume labu. Kocok hingga tablet hancur, dan sonikasi lebih kurang 10 menit. Dinginkan pada suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan campur. Saring larutan menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Selanjutnya encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,11 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 298 nm dan kolom 4,0 mm × 4 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5µm. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak telmisartan dan senyawa sejenis A telmisartan tidak kurang dari 3; faktor ikutan puncak telmisartan tidak lebih dari 2,0; faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, dalam tablet dengan rumus:

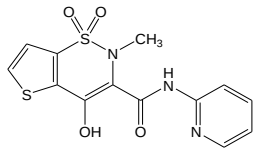
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji*dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Telmisartan BPFI* dalam *Larutan baku*; C_U adalah kadar telmisartan dalam *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik,pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika melakukan *Disolusi uji 2*, pada etiket cantumkan "Disolusi uji 2".

TENOKSIKAM
Tenoxicam



4-Hidroksi-2-metil-N-(piridin-2-il)-2H-tieno[2,3-e] 1,2-tiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida [59804-37-4]

$C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ BM 337,4

Tenoksikam mengandung, tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, kuning, menunjukkan polimorfisme.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam metilen klorida; sangat sukar larut dalam etanol; larut dalam larutan asam atau basa.

Baku pembanding *Tenoksikam BPFI; Asam salisilat BPFI,* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tenoksikam BPFI.* Jika spektrum yang berasal dari zat padat menunjukkan perbedaan, larutkan zat dan baku pembanding secara terpisah dalam sesedikit mungkin *metilen klorida P*, uapkan di atas tangas air hingga kering dan gunakan residu untuk penetapan.

Kejernihan Larutkan 100 mg zat dalam 20 mL *metilen klorida P:* larutan jernih.

Logam berat <371> *Metode IV* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat dan 5 mL *Larutan baku timbal* (2 bpj).

Air <1031> *Metode 1A* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Buat campuran *amonia P-metanol P* (4:96).

Fase gerak Buat campuran *asam format anhidrat P-metanol P-aseton P-metilen klorida P* (5:5:20:70).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga 5,0 mL.

Larutan baku 1 Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan baku 2 Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Tenoksikam BPFI* dan 20 mg *Asam Salisilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga 5,0 mL.

Larutan baku 3 Timbang saksama lebih kurang 20 mg *piridin-2-amina P*, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga 5,0 mL. Encerkan 2 mL larutan ini dengan *Pelarut* hingga 50,0 mL.

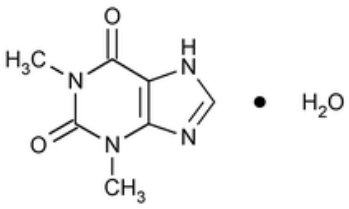
Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku 1*, *2* dan *3* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel* GF_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat lebih kurang 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara amati di bawah lampu ultraviolet 254 nm. Bercak *Larutan uji* yang sesuai dengan piridin-2-amina tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku 3* (0,2%). Bercak lain selain bercak utama dan bercak yang sesuai dengan piridin-2-amina *Larutan uji*, tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku 1* (0,25%). Uji tidak valid kecuali jika kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku 2* menunjukkan 2 bercak yang jelas terpisah.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 5 mL *asam format anhidrat P*. Tambahkan 70 mL *asam asetat anhidrat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1M LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL asam perklorat 0,1 M
setara dengan 33,74 mg $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah terlindung cahaya.

TEOFILIN
Theophylline



Teofilin monohidrat [5967-84-0]

$C_7H_8N_4O_2.H_2O$ BM 198,18
Anhidrat [58-55-9] BM 180,17

Teofilin mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_7H_8N_4O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau; rasa pahit; stabil di udara.

Kelarutan Sukar larut dalam air; tetapi lebih mudah larut dalam air panas; mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam amonia; agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Teofilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Teofilin BPFI*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Jarak lebur <1021> Antara 270º dan 274º, rentang antara awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 3°.

Keasaman Larutkan 500 mg zat dalam 75 mL air, tambahkan 1 tetes *merah metil LP*; diperlukan tidak lebih dari 1,0 mL natrium hidroksida 0,020 N untuk mengubah warna merah menjadi kuning.

Susut pengeringan <1121> Bentuk hidrat antara 7,5% dan 9,5%, bentuk anhidrat tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,15%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Masukkan 2,72 g *natrium asetat trihidrat P* ke dalam labu tentukur 2000-mL, tambahkan lebih kurang 200 mL air, kocok sampai larut sempurna. Tambahkan 10,0 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Masukkan 70,0 mL *asetonitril P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Saring dan awaudarakan sebelum digunakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 50 mg teobromin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 10,0 mL amonium hidroksida 6 N, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Teofilin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan ini lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 50 mL *Fase gerak*, kocok secara mekanik hingga larut sempurna, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak teofilin dan teobromin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan teofilin tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (antara 10 µl dan 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif teofilin terhadap teobromin lebih kurang 1,6. Hitung jumlah dalam mg teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak teofilin terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket harus tertera bentuk hidrat atau anhidrat.

TABLET TEOFILIN
Theophylline Tablets

Tablet Teofilin mengandung teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$, tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 106,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Teofilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan, merupakan bentuk anhidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Triturasi 2 kali sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg teofilin dengan pelarut *heksan P* masing-masing 10 mL dan 5 mL, buang pelarut heksan. Triturasi residu 2 kali, tiap kali dengan 10 mL campuran volume sama *amonium hidroksida 6 N* dan air, saring, gabungkan filtrat. Uapkan filtrat hingga lebih kurang 5 mL, jika perlu netralkan dengan *asam asetat 6 N*, gunakan kertas lakmus, kemudian dinginkan hingga suhu lebih kurang 15° dengan pengadukan, saring, kumpulkan endapan pada penyaring, bilas dengan air dingin, dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam: residu melebur pada suhu antara 270° dan 274°. Gunakan *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Jarak Lebur dan Suhu Lebur* <1021>. Gunakan residu yang tersisa untuk *Identifikasi B*.

B. Spektrum serapan inframerah residu yang diperoleh pada *Identifikasi A* dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksium hanya pada bilangan gelombang sama seperti pada *Teofilin BPFI*.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi,* dan serapan larutan baku *Teofilin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Teofilin.*

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan 50 mL air, jika tablet telah hancur tambahkan 50 mL *amonium hidroksida 6 N*. Kocok hingga terlarut sempurna, encerkan dengan air sampai tanda, campurkan, dan saring melalui penyaring kering, jika perlu dengan bantuan vakum, ke dalam labu kering, buang 20 mL filtrat pertama. Pipet sejumlah filtrat setara dengan 10 mg teofilin ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 20,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur.

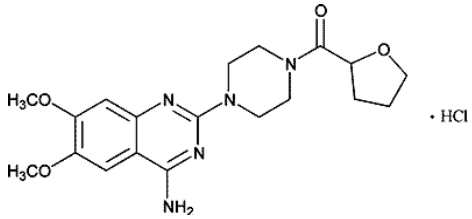
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* pada *Teofilin*. Hitung jumlah dalam mg per tablet teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dengan rumus:

$$5000\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume konsentrat dalam mL *Larutan uji*; R_U dan R_S bertutur-turut adalah perbandingan respons puncak teofilin terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TERAZOSIN HIDROKLORIDA
Terazosin Hydrochloride



1–(4-amino-6,7-dimetoksi-2-kuinazolinil)-4-(tetrahidro-2-furoil)piperazin monohidroklorida dihidrat [70024-40-7]
Anhidrat [63074-08-8]
$C_{19}H_{25}N_5O_4.HCl.2H_2O$ BM 459,92
$C_{19}H_{25}N_5O_4.HCl$ BM 423,89

Terazosin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{19}H_{25}N_5O_4.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai kuning pucat.

Kelarutan larut dalam air dan dalam metanol; mudah larut dalam larutan salin isotonik; sukar larut dalam etanol dan dalam asam hidroklorida 0,1 N; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam heksan.

Baku pembanding *Terazosin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Terazosin BPFI. Senyawa Sejenis B Terazosin BPFI. Senyawa Sejenis C Terazosin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Terazosin Hidroklorida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

C. Larutan 100 mg zat dalam 10 mL *metanol P* (90 dalam 100) menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Warna dan kejernihan Timbang saksama sejumlah terazosin hidroklorida, larutkan dan encerkan dengan larutan *metanol P* (90 dalam 100): larutan jernih, tidak berwarna sampai kuning pucat jika dibandingkan dengan larutan *metanol P* (90 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 9,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 2 bpj.

Asam tetrahidro-2-furankarboksilat Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas*, seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Blangko Pipet 2 mL *asam asetat glasial P,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *aseton P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini dan tambahkan 5,0 mL *aseton P*; saring menggunakan penyaring membran nilon dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus yang telah dibilas dengan *aseton P*; buang 1 mL filtrat pertama.

Larutan baku internal Timbang saksama lebih kurang 100 mg asam kaprat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini dan tambahkan 2,0 mL *asam asetat glasial P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *aseton P* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah asam tetrahidro-2-furankarboksilat, larutkan dan encerkan dengan *aseton P,* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL. Encerkan secara kuantitatif jika perlu bertahap dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 100 µg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* dan 5 mL *Larutan baku internal,* masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50-mL dan kocok, sentrifus. Saring menggunakan penyaring membran nilon dengan porositas 0,45 µm yang telah dibilas dengan *aseton P*; buang 1 mL filtrat pertama.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50-mL. Tambahkan 5,0 mL *aseton P* dan 5,0 mL *Larutan baku internal,* kocok selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus selama 10 menit, saring menggunakan penyaring membran nilon dengan porositas 0,45 µm

yang telah dibilas dengan *aseton P*; buang 1 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler leburan silika 0,53 mm x 10 m dilapisi 1,2 µm *G25*. Pertahankan suhu kolom pada 170°, suhu injektor pada 230° dan suhu detektor 240°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 9 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Blangko*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: pastikan tidak terdapat puncak lain. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam tetrahidro-2-furankarboksilat dan asam kaprat berturut-turut 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara puncak asam tetrahidro-2-furankarboksilat dan asam kaprat tidak kurang dari 2,3; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6,5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 0,2 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam tetrahidro-2-furankarboksilat, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) \times \left(\frac{C}{W}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam tetrahidro-2-furankarboksilat dan baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar asam tetrahidro-2-furankarboksilat dalam mg per mL *Larutan baku; W* adalah bobot dalam mg terazosin hidroklorida yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*.

1-[(tetrahidro-2-furanil)karbonil]piperazin Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan derivatisasi Timbang lebih kurang 2,0 g 3,5-dinitrobenzoil klorida, larutkan dalam 250 mL *asetonitril P*.

Dapar fosfat Timbang saksama lebih kurang 96,3 g *kalium fosfat dibasa P* dan 3,85 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 8,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P* (10 dalam 100) atau *natrium hidroksida P* (10 dalam 100). Pipet 25 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 8,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P* (10 dalam 100) atau *natrium hidroksida P* (10 dalam 100).

Larutan A Gunakan air, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*, saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Blangko Gunakan *asetonitril P.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah 1-[(tetrahidro-2-furanil)karbonil]piperazin, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL. Encerkan secara kuantitatif jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (1:1) sampai tanda.

Prosedur derivatisasi Pipet masing-masing lebih kurang 5 mL larutan *Blangko, Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL yang terpisah dan lakukan penetapan sebagai berikut: pada masing-masing labu tentukur tambahkan 5,0 mL larutan *Dapar fosfat*, 10,0 mL *Larutan derivatisasi* sambil diaduk, biarkan pada suhu ruang selama 20 menit. Encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (1:1) sampai tanda.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit, setelah 40 menit naikkan 2 mL per menit sampai 80 menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-35	82	18	isokratik
35-40	82→10	18→90	gradien linier
40-75	10	90	isokratik
75-80	10→82	90→18	gradien linier
80-100	82	18	isokratik

Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) derivat larutan *Blangko* dan derivat *Larutan baku,* ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur.* Pastikan respons puncak kromatogram dari derivat *Larutan baku* sesuai dengan derivat larutan *Blangko;* waktu retensi 1-[(tetrahidro-2-furanil)karbonil]piperazin lebih dari 22 menit; efisiensi kolom tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) derivat *Larutan baku* dan derivat *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase 1-[(tetrahidro-2-furanil)karbonil] piperazin dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C}{W}\right) \times 2500$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak 1-[(tetrahidro-2-furanil)karbonil] piperazin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C adalah kadar 1-[(tetrahidro-2-furanil)karbonil] piperazin dalam mg per mL Larutan baku; W adalah bobot dalam mg terazosin hidroklorida dalam Larutan uji*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar sitrat pH 3,2, Larutan baku persediaan dan *Fase gerak* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Pengencer 1 Timbang saksama lebih kurang 6,0 g *natrium sitrat P* dan 4,0 g *asam sitrat anhidrat P*, larutkan dan encerkan dengan air sampai 1 L.

Pengencer 2 Campuran air-*asetonitril P-metanol P* (60:30:10).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Terazosin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku persediaan 1 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Terazosin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer 1* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku persediaan 2 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Terazosin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku persediaan 3 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Terazosin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer 2* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Pipet berturut-turut lebih kurang 5 mL *Larutan baku persediaan*, 4 mL *Larutan baku persediaan 1*, 4 mL *Larutan baku persediaan 2* dan 20 mL *Larutan baku persediaan 3*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL yang berisi 60 mL *Pengencer 2*, encerkan dengan *Pengencer 2* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Gunakan *Larutan uji persediaan* seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7*. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Fase gerak*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: pastikan tidak ada puncak yang mengganggu. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A terazosin, terazosin, senyawa sejenis B terazosin, dan senyawa sejenis C terazosin berturut-turut adalah 0,2, 1,0, 1,48 dan 2,57; resolusi, *R*, antara terazosin dan senyawa sejenis B terazosin tidak kurang dari 9,0; efisiensi kolom puncak terazosin tidak kurang dari 12.000 lempeng teoritis; faktor ikutan untuk senyawa sejenis C terazosin tidak lebih dari 3,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk puncak terazosin dan tidak lebih dari 5,0% untuk puncak senyawa sejenis C terazosin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 60 menit, dan ukur semua respons puncak. Hitung secara terpisah jumlah dalam mg senyawa sejenis A terazosin dan senyawa sejenis C terazosin dalam zat dengan rumus:

$$200C \times \left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar senyawa sejenis A atau senyawa sejenis C dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A atau senyawa sejenis C dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.* Batas senyawa sejenis A terazosin tidak lebih dari 0,3%, senyawa sejenis C terazosin tidak lebih dari 0,4%. Hitung jumlah dalam mg tiap cemaran dalam zat dengan rumus:

$$200C \times \left(\frac{ri}{r_T}\right)$$

C adalah kadar *Terazosin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran selain senyawa sejenis A dan senyawa sejenis C dan r_T adalah respons puncak terazosin dalam *Larutan baku.* Masing-masing cemaran sebelum puncak terazosin tidak lebih dari 0,3%; cemaran lain tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,6%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar sitrat pH 3,2 Timbang saksama lebih kurang 12,0 g *natrium sitrat dihidrat P* dan 28,5 g *asam sitrat anhidrat P*, larutkan dalam 1,95 L air. Atur pH hingga 3,2 ± 0,1 dengan penambahan *asam sitrat anhidrat P* atau *natrium sitrat P*, encerkan dengan air sampai 2 L.

Fase gerak Campuran *Dapar sitrat pH 3,2-asetonitril P* (1685:315), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Terazosin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L7*. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Fase gerak*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: pastikan tidak ada puncak yang mengganggu. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 12.000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,3; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,9%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 45 menit, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, terazosin hidroklorida $C_{19}H_{25}N_5O_4$.HCl, dengan rumus:

$$10000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Terazosin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; r_U* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak terazosin hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 20º dan 25º.

TABLET TERAZOSIN
Terazosin Tablets

Tablet Terazosin mengandung terazosin hidroklorida, $C_{19}H_{25}N_5O_4$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dihitung terhadap zat bentuk basa dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Terazosin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Naproksen BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Terazosin Hidroklorida BPFI.*

Pengencer Gunakan *asam hidroklorida 0,1 N.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terazosin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,005 mg per mL. Sonikasi selama 10 menit, diamkan hingga suhu ruang. Saring menggunakan penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm. Buang 5 mL filtrat pertama.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 10 mg terazosin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sebanyak 50% volume labu, sonikasi selama 10 menit, diamkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring 20 mL larutan ini dengan penyaring PTFE dengan porositas 0,45 µm. Buang 5 mL filtrat pertama.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL, air.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terazosin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 6 µg per mL.

Larutan uji Saring alikot menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati kadar *Larutan baku.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{25}N_5O_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi,* dan serapan larutan baku *Terazosin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm, menggnakan sel 1-cm, dengan *Media disolusi* sebagai *Blangko*. Hitung persentase terazosin, $C_{19}H_{25}N_5O_4$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times\left(\frac{387{,}43}{423{,}89}\right)\times V\times 100$$

A_U dan *A_S* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Terazosin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah jumlah dalam mg terazosin tiap tablet seperti yang tertera pada etiket; *387,43* dan *423,89* berturut-turut adalah bobot molekul terazosin dan terazosin

hidroklorida; *V* adalah volume *Media disolusi,* 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{19}H_{25}N_5O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama lebih kurang 4,1 g *kalium fosfat monobasa P* dan 1,1 g *natrium 1-heptan sulfonat monohidrat P* larutkan dalam 950 mL air. Atur pH hingga 3,0 ± 0,10 dengan penambahan *asam fosfat P*. Encerkan dengan air hingga 1 L. Saring menggunakan penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (6:19). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terazosin Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,003 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 15 mg terazosin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan *Fase gerak* hingga setengah volume labu, sonikasi selama tidak kurang dari 10 menit, dan kocok labu selama tidak kurang dari 20 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring menggunakan penyaring nilon atau teflon dengan porositas 0,45 µm, buang 5 mL filtrat pertama. Larutan mengandung kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,15 µg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 246 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, puncak terazosin tidak kurang dari 1,0; faktor ikutan tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan *"signal to noise"* puncak terazosin tidak kurang dari 10,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 1,2 kali waktu retensi terazosin dari *Larutan baku* dan 4,5 kali waktu retensi terazosin dari *Larutan uji*, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times \left(\frac{387{,}43}{423{,}89}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak terazosin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Terazosin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar terazosin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel; 387,43* dan *423,89* berturut-turut adalah bobot molekul terazosin dan terazosin hidroklorida. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Piperazinil-ADMQ	0,52	1,1	0,4
Kloro ADMQ	1,37	1,2	0,4
Bis-ADMQ-piperazin	3,85	1,0	0,4
Cemaran lain	-	-	0,2
Total cemaran	-	-	1,2

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan siring kaca]*

Larutan asam hidroklorida Buat asam hidroklorida metanolat 0,01 N dengan menambahkan 0,85 mL *asam hidroklorida P* ke dalam 1 L *metanol P*.

Pengencer Campuran *Larutan asam hidroklorida*-air (2:3).

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (7:3), tambahkan *asam asetat glasial P* 10,0 mL per L dan awaudarakan. Saring menggunakan penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, tambahkan *dietilamina P* 0,20 mL per L ke dalam larutan. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Terazosin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,55 mg per mL. Sonikasi selama 5 menit untuk membantu kelarutan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,055 mg per mL. Saring larutan ini dengan penyaring PTFE dengan porositas 0,45 µm. Buang beberapa mL filtrat pertama.

Larutan baku naproksen Timbang sakasama sejumlah *Naproksen BPFI,* larutkan dalam *aseetonitril P* sebanyak 25% volume labu, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan baku naproksen* dan *Larutan baku* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut 0,05 dan 0,055 mg per mL. Saring larutan dengan penyaring PTFE dengan porositas 0,45 µm. Buang beberapa mL filtrat pertama.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg terazosin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan 100 mL *Pengencer,* sonikasi selama tidak kurang dari 10 menit, kocok labu secara mekanik selama tidak kurang dari 10 menit. Ulang kembali sampai sampel terdispersi dengan baik. Diamkan sampai dingin, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring larutan dengan penyaring PTFE dengan porositas 0,45 µm. Buang beberapa mL filtrat pertama. Larutan ini mengandung kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak naproksen dan terazosin tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak kurang dari 1,8. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

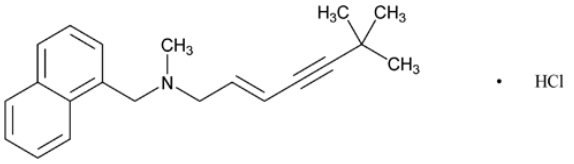
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama dua kali waktu retensi terazosin, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase terazosin, $C_{19}H_{25}N_5O_4$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{387{,}43}{423{,}89}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak terazosin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Terazosin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar terazosin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 387,43* dan *423,89* berturut-turut adalah bobot molekul terazosin dan terazosin hidroklorida

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya dan kelembapan, pada suhu ruang terkendali.

TERBINAFIN HIDROKLORIDA
Terbinafine Hydrochloride



(2E)-N,6,6-Trimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)hept-2-en-4-in-1-amin hidroklorida [78628-80-5]
$C_{21}H_{25}N.HCl$ BM 327,90

Terbinafin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{25}N.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut atau sukar larut dalam air; sukar larut dalam aseton; mudah larut dalam etanol mutlak dan dalam metanol.

Baku pembanding *Terbinafin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Terbinafin BPFI. Senyawa Sejenis B Terbinafin BPFI. Senyawa Sejenis C Terbinafin BPFI. Senyawa Sejenis D Terbinafin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Terbinafin Hidroklorida BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291> menggunakan pelarut *Etanol mutlak P.*

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Semua larutan yang mengandung terbinafin hidroklorida harus terlindung cahaya.]*

Larutan A, Larutan B, Larutan C, Dapar, Fase gerak, Pengencer, dan *Larutan kesesuaian sistem* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbinafin Hidroklorida BPFI, Senyawa Sejenis A Terbinafin BPFI, Senyawa Sejenis B Terbinafin BPFI, Senyawa Sejenis C Terbinafin BPFI* dan *Senyawa Sejenis D Terbinafin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan sensitivitas Timbang saksama sejumlah *Terbinafin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,25 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 3,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
4	100	0
25	0	100
30	0	100
30,1	100	0
38	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak *Senyawa sejenis B Terbinafin BPFI* dan terbinafin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif terbinafin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%; Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: Perbandingan *"signal to noise"* terbinafin tidak kurang dari 10. Hitung Perbandingan *"signal to noise"*, dengan rumus*:*

$$\frac{(2H)}{h}$$

H adalah tinggi puncak terbinafin*; h* adalah rata-rata amplitudo *"baseline noise"* yang diukur.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. *[Catatan Identifikasi puncak berdasarkan waktu retensi relatif seperti tertera pada tabel.]* Hitung persentase *Senyawa Sejenis A Terbinafin, Senyawa Sejenis B Terbinafin, Senyawa Sejenis C Terbinafin* dan *Senyawa Sejenis D Terbinafin* dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari Larutan *uji*; r_S adalah respons puncak Senyawa Sejenis A Terbinafin, Senyawa Sejenis B Terbinafin, Senyawa Sejenis C Terbinafin atau Senyawa Sejenis D Terbinafin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Terbinafin hidroklorida BPFI, Senyawa Sejenis A Terbinafin BPFI, Senyawa Sejenis B Terbinafin BPFI, Senyawa Sejenis C Terbinafin BPFI,* atau *Senyawa Sejenis D Terbinafin BPFI,* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar terbinafin hidroklorida dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hitung persentase terbinafin dimer atau cemaran tidak spesifik lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak dari terbinafin dimer atau cemaran tidak spesifik lain dalam *Larutan Uji;* r_S adalah respons puncak dari *Terbinafin Hidroklorida BPFI* dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Terbinafin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar terbinafin hidroklorida dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A terbinafin	0,1	-	0,1
Senyawa sejenis C terbinafin	0,92	-	0,1
Senyawa sejenis B terbinafin	0,94	-	0,1
Terbinafin	1,0	-	-
Senyawa sejenis D terbinafin	1,1	-	0,1
Terbinafin dimer	1,7	2,5	0,05
Cemaran lain	-	1,0	0,1
Total cemaran	-	-	0,3

Abaikan puncak yang teramati dalam blangko dan yang kurang dari 0,05%.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Semua larutan yang mengandung terbinafin hidroklorida harus terlindung cahaya]*

Dapar Larutan mengandung *trietilamin P* dalam air dengan kadar 2,0 mL per liter atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam asetat encer LP*.

Larutan A Campuran *Larutan C-Dapar* (7:3).

Larutan B Campuran *Larutan C-Dapar* (95:5).

Larutan C Campuran *metanol P-asetonitril P* (3:2).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Pengencer Campuran *asetonitril P-air* (1:1).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Terbinafin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Terbinafin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 mg per mL dan 5 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbinafin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah terbinafin hidroklorida, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 3,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
4	100	0
25	0	100
30	0	100
30,1	100	0
38	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak *Senyawa Sejenis B Terbinafin BPFI* dan terbinafin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan terbinafin tidak kurang dari 0,8 dan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif terbinafin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif Senyawa sejenis B Terbinafin BPFI dan terbinafin berturut-turut adalah 0,94 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase terbinafin hidroklorida, $C_{21}H_{25}N$.HCl dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Terbinafin hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar terbinafin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya dan pada suhu ruang.

TABLET TERBINAFIN
Terbinafine Tablets

Tablet Terbinafin mengandung terbinafin hidroklorida yang setara dengan terbinafin, $C_{21}H_{25}N$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Terbinafin hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 500 mL *Dapar sitrat pH 3,0*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbinafin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 32 µg per mL.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah terbinafin, $C_{21}H_{25}N$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 283 nm dalam sel 1-cm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase terbinafin, $C_{21}H_{25}N$, yang terlarut menggunakan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{L}\right) \times \left(\frac{291{,}44}{327{,}90}\right) \times V \times D \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar terbinafin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah terbinafin dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *291,44* dan *327,90* berturut-turut adalah bobot molekul terbinafin dan terbinafin hidroklorida; *V* adalah volume *Media disolusi*, 500 mL; *D* adalah faktor pengenceran.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), terbinafin $C_{21}H_{25}N$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Dimer Terbinafin Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutan mengandung *trietilamin P* dalam air dengan kadar 1 mL per L.

Larutan B Larutan mengandung *trietilamin P* dalam campuran *asetonitril P*-air (19:1) dengan kadar 1 mL per L.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (4:1).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbinafin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,4 µg per mL. (Setara dengan 1,2 µg per mL terbinafin).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang telah dihaluskan, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL terbinafin. *[Catatan Sonikasi selama 20 menit sambil sesekali dikocok.]*

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 52°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	40	60
8	30	70
18	30	70
24	16	84
26	5	95
30	0	100
37	40	60
45	40	60

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase dimer terbinafin dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times \left(\frac{291{,}44}{327{,}90}\right) \times 100$$

r_u adalah respon puncak dimer terbinafin dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak terbinafin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Terbinafin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar terbinafin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif dimer terbinafin seperti tertera pada *Tabel 1*; *291,44* dan *327,90* berturut-turut adalah bobot molekul terbinafin dan terbinafin hidroklorida.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Faktor respon relatif	Batas (%)
Terbinafin	1,0	-	-
Dimer terbinafin	2,0	2,1	0,05

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak dan *Larutan uji* lakukan seperti pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbinafin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,7 µg per mL. (Setara dengan 0,6 µg per mL terbinafin).

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 4 kali waktu retensi terbinafin, ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times \left(\frac{291{,}44}{327{,}90}\right) \times 100$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak terbinafin dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Terbinafin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar terbinafin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel 2*; *291,44* dan *327,90* berturut-turut adalah bobot molekul terbinafin dan terbinafin hidroklorida. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
N-metil-1-(naptalen-1-il)metanmin	0,14	1,5	0,2
Terbinafin	1,0	-	-
Produk degradasi tidak spesifik	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	0,7

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama sejumlah *Kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,85 g per L, tambahkan 1 g *Natrium dekanosulfonat P,* atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat encer LP*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (2:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbinafin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. (Setara dengan 0,19 mg per mL terbinafin).

Larutan uji persediaan Timbang dan serbuk haluskan sejumlah tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL terbinafin. *[Catatan Sonikasi selama 20 menit sambil sesekali dikocok.]*

Larutan uji Pipet sejumlah L*arutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL terbinafin.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

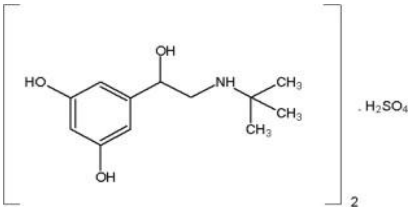
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 1,5 kali waktu retensi terbinafin, ukur respons puncak utama. Hitung persentase terbinafin, $C_{21}H_{25}N$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{291{,}44}{327{,}90}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Terbinafin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar terbinafin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *291,44* dan *327,90* berturut-turut adalah bobot molekul terbinafin dan terbinafin hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya dan pada suhu ruang terkendali.

TERBUTALIN SULFAT
Terbutaline Sulfate



Garam (±)-α-[(tert-Butilamino)metil]-3,5-dihidroksibenzil alkohol sulfat (2:1) [23031-32-5]

$(C_{12}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4$ BM 548,65

Terbutalin sulfat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $(C_{12}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai putih abu-abu; tidak berbau atau berbau asam asetat lemah.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam asam hidroklorida 0,1 N; sukar larut dalam metanol; tidak larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Terbutalin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan pada suhu ruang terkendali. *Senyawa Sejenis A Terbutalin Sulfat BPFI,[3,5-dihidroksi-ohm-butilaminoaseto fenon sulfat]*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Terbutalin Sulfat BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Keasaman Tidak lebih dari 0,3% sebagai asam asetat; lakukan penetapan dengan melarutkan 200 mg zat

dalam 10 mL *air bebas karbon dioksida P* dan titrasi dengan natrium hidroksida 0,020 N dari mikroburet hingga pH lebih kurang 6, tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan sistem elektroda kaca kalomel; diperlukan tidak lebih dari 0,50 mL natrium hidroksida 0,020 N.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 25 bpj.

Cemaran organik Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pasangan ion, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbutalin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 3 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$5000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Terbutalin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot terbutalin sulfat dalam mg *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak terbutalin dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pasangan ion Timbang lebih kurang 3,15 g *amonium format P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dengan 900 mL air, atur pH hingga lebih kurang 3,0 dengan penambahan *asam format P*, tambahkan 5,49 g *natrium 1-heksansulfonat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *Larutan pasangan ion-metanol P* (77:23), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Terbutalin Sulfat BPFI* dan *Senyawa sejenis A Terbutalin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,0 mg per mL dan 0,4 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbutalin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak,* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur: w*aktu retensi relatif senyawa sejenis A terbutalin sulfat dan terbutalin berturut-turut 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A terbutalin sulfat dan terbutalin tidak kurang dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama. Hitung jumlah dalam mg terbutalin sulfat, $(C_{12}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Terbutalin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya, pada suhu terkendali.

INJEKSI TERBUTALIN SULFAT
Terbutaline Sulfate Injection

Injeksi Terbutalin Sulfat adalah larutan steril Terbutalin Sulfat, $(C_{12}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4$, dalam *Air untuk Injeksi*, mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Catatan Jangan gunakan jika injeksi berubah warna]*

Baku pembanding *Terbutalin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, pada suhu ruang terkendali. *Senyawa Sejenis A Terbutalin BPFI. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari*

kontaminasi]. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *isopropanol P*-*sikloheksan P*-*asam format P* (13:5:1).

Penampak bercak 1 Buat larutan 4-aminoantipirin dalam *metanol P* (1 dalam 50).

Penampak bercak 2 Buat larutan 2 bagian *kalium besi(III) sianida P* dalam 25 bagian campuran *amonium hidroksida P*-air (4:1)

Larutan baku Timbang sejumlah *Terbutalin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *natrium klorida P* (0,9 dalam 100) hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Gunakan larutan injeksi.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan keringkan dengan aliran udara, semprot dengan *Penampak bercak 1*, biarkan kering. Semprot dengan *Penampak bercak 2*: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1250,0 unit Endotoksin FI per mg terbutalin sulfat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 5,0.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan resolusi*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Terbutalin Sulfat.*

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, terbutalin sulfat, $(C_{12}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4$, dalam tiap mL injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{L}{D}\right)C$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *L* adalah jumlah terbutalin sulfat dalam mg per mL yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar terbutalin sulfat dalam mg per mL *Larutan uji*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan besarnya faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Terbutalin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca tipe I, terlindung dari cahaya, pada suhu ruang terkendali.

TABLET TERBUTALIN SULFAT
Terbutaline Sulfate Tablets

Tablet Terbutalin Sulfat mengandung Terbutalin Sulfat $(C_{12}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Terbutalin sulfat BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105^0 selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam suhu ruang terkendali. *Senyawa sejenis Terbutalin sulfat BPFI*, [*3,5-dihidroksi-butilaminoaseto fenon sulfat]*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{12}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4$ yang terlarut, menggunakan prosedur seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $(C_{12}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pasangan ion, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Terbutalin sulfat.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Terbutalin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL asam sulfat 0,05 N dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg terbutalin sulfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL asam sulfat 0,05 N dan 20 mL air, kocok selama 15 menit, encerkan dengan air sampai tanda, saring.

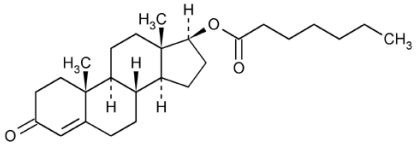
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg terbutalin sulfat, $(C_{12}H_{19}NO_3)_2$. H_2SO_4,dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Terbutalin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat pada suhu ruang terkendali.

TESTOSTERON ENANTAT
Testosterone Enanthate



Testosteron heptanoat [315-37-7]
$C_{26}H_{40}O_3$ BM 400,59

Testosteron Enantat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{26}H_{40}O_3$.

Pemerian Serbuk hablur putih atau putih krem; tidak berbau atau sedikit berbau asam heptanoat.

Kelarutan Tidak larut dalam air; sangat larut dalam eter; larut dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Testosteron Enantat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada tempat dingin. Sebelum membuka vial, diamkan hingga suhu ruang.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Testosteron Enantat BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan larutan *Testosteron Enantat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Refluks 25 mg zat dengan 2 mL larutan *kalium hidroksida P* dalam *metanol P* (1 dalam 100) selama 1 jam. Dinginkan campuran, tambahkan 10 mL air, saring dan cuci endapan dengan air sampai bilasan terakhir bereaksi netral terhadap *lakmus P*. Keringkan endapan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam: testosteron yang diperoleh melebur antara 151° dan 157°.

Jarak lebur <1021> Antara 34° dan 39°, suhu awal tangas tidak lebih dari 20°.

Rotasi jenis <1081> Antara +77° dan +82°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 200 mg per 10 mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Asam heptanoat bebas Tidak lebih dari 0,16%; Pada 10 mL *etanol P* yang telah dinetralkan hingga warna biru lemah setelah penambahan 2 sampai 3 tetes biru *bromtimol LP*, larutkan 500 mg zat dan titrasi segera dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,6 mL *natrium hidroksida 0,01 N LV*.

Cemaran umum <481> Tidak ada cemaran yang lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.

Larutan uji Gunakan pelarut *metanol P*.

Larutan baku Gunakan pelarut *metanol P*.

Fase gerak Buat campuran *sikloheksan P-etilasetat P* (2:1).

Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 19*.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Testosteron Enantat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda.

Prosedur Pipet masing-masing 5 mL *Larutan uji* dan *Larutan baku*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer

bersumbat kaca 50 mL, masukkan 5,0 mL *kloroform P* ke dalam labu lain yang serupa sebagai blangko. Pada masing-masing labu tambahkan 10,0 mL larutan yang berasal dari 375 mg *isoniazida P* dan 0,47 mL *asam hidroklorida P* dalam 500 mL *metanol P*, kocok dan biarkan selama 45 menit. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm. Hitung jumlah dalam mg, testosteron enantat, $C_{26}H_{40}O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Testosteron Enantat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya, di tempat sejuk.

INJEKSI TESTOSTERON ENANTAT
Testosterone Enanthate Injection

Injeksi Testosteron Enantat adalah larutan steril testosteron enantat dalam minyak nabati yang sesuai. Mengandung Testosteron Enantat, $C_{26}H_{40}O_3$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Testosteron Enantat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada tempat dingin. Sebelum membuka vial, diamkan hingga suhu ruang.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P* dan air (90:10) yang telah dijenuhkan dengan minyak jagung.

Penjerap Gunakan *tanah silika untuk kromatografi P* setebal 0,25 mm. Lakukan impregnasi dengan memasukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi campuran *kloroform P* dan minyak jagung (90:10), biarkan merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan kloroform menguap.

Penampak bercak Gunakan campuran *etanol P* dan *asam sulfat P* (3:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Testosteron enantat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar 400 µg per mL.

Larutan uji Encerkan sejumlah volume injeksi dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 400 µg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang telah diimpregnasi, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi dengan jarak 1,5 cm. Masukkan segera lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan panaskan dalam oven pada suhu 105° selama beberapa menit. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan panaskan dalam oven pada suhu 105° selama 1 hingga 2 menit. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 365 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Pelarut Campur dan kocok 95 mL *etanol P*, 5 mL air, dan 50 mL *n-heptan untuk kromatografi P* dalam corong pisah. Biarkan hingga memisah.

Pereaksi isoniazid Timbang 375 mg *isoniazid P* dan larutkan dalam 0,47 mL *asam klorida P* dan 500 mL *metanol P*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Testosteron Enantat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Pipet saksama sejumlah volume injeksi setara dengan 100 mg testosteron enantat ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan *n-heptan untuk kromatografi P* sampai tanda dan kocok. Pipet 5 mL ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *n-heptan untuk kromatografi P* sampai tanda.

Prosedur Dalam gelas piala campurkan 3 g *tanah silika untuk kromatografi P* dan 3 mL lapisan atas dari *Pelarut*. Masukkan campuran halus ke dalam tabung kromatografi berukuran 250 x 25 mm yang ujungnya sudah diberi wol kaca. Dalam gelas piala yang lain campurkan 3 g *tanah silika untuk kromatografi P* yang telah disilanisasi dan 2,0 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam tabung kromatografi. Cuci kering gelas piala menggunakan 1 g *tanah silika untuk kromatografi P* yang telah disilanisasi dan masukkan ke dalam tabung. Tutup bagian atas tabung kromatografi menggunakan wol kaca. Eluasi dengan 35 mL lapisan bawah *Pelarut* melewati kolom, kumpulkan eluat dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, dan campur. Pipet 10 mL ekstrak ke dalam labu Erlenmeyer 50 mL bersumbat kaca, uapkan dalam tangas air sampai kering. Tambahkan 5,0 mL *metanol P* dan goyang untuk melarutkan residu. Pipet 5 mL *Larutan baku* ke dalam labu Erlenmeyer yang lain. Tambahkan 10,0 mL *Pereaksi isoniazid* ke dalam masing-masing labu Erlenmeyer, campur dan biarkan selama 45 menit.

Prosedur Ukur serapan kedua larutan berturut-turut pada panjang gelombang serapan maksimum 380 nm dengan menggunakan 5 mL *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg testosteron enantat, $C_{26}H_{40}O_3$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)2{,}5$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Testosteron Enantat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi dalam mL yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TESTOSTERON PROPIONAT
Testosterone Propionate

Testosteron propionat [57-85-2]
$C_{22}H_{32}O_3$ BM 344,49

Testosteron propionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{22}H_{32}O_3$.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih atau putih krem; tidak berbau; stabil di udara.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam dioksan, dalam eter dan dalam pelarut organik lain; larut dalam minyak nabati.

Baku pembanding *Testosteron Propionat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Testosteron Propionat BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan larutan *Testosteron Propionat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 241 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Menunjukkan reaksi *Identifikasi C* seperti yang tertera pada *Testosteron Enantat*.

Jarak lebur <1021> *Metode II* Antara 118° dan 123°.

Rotasi jenis <1081> Antara +83° dan +90°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 20 mg per mL dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Testosteron Enantat*, kecuali penggunaan *Testosteron Enantat BPFI* secara keseluruhan diganti dengan *Testosteron Propionat BPFI*. Hitung jumlah dalam mg, testosteron propionat, $C_{22}H_{32}O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Testosteron Propionat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

INJEKSI TESTOSTERON PROPIONAT
Testosterone Propionate Injection

Injeksi Testosteron Propionat adalah larutan steril testosteron propionat dalam minyak nabati yang sesuai. Mengandung Testosteron Propionat, $C_{22}H_{32}O_3$ setara dengan tidak kurang dari 88,0% dan tidak lebih dari 112,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Testosteron Propionat BPFI*; lakukan pengeringan pada hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak, *Penjerap* dan *Penampak bercak* Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Injeksi Testosteron Enantat*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Testosteron propionat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar 400 µg per mL.

Larutan uji Encerkan sejumlah volume injeksi dengan *kloroform P* hingga kadar testosteron propionat lebih kurang 400 µg per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Injeksi Testosteron Enantat*: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar

Pelarut dan *Pereaksi isoniazid* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Testosteron Enantat.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Testosteron Propionat BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Pipet saksama sejumlah volume injeksi setara dengan 100 mg testosteron propionat ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan *n-heptan untuk kromatografi P* sampai tanda dan kocok. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *n-heptan untuk kromatografi P* sampai tanda.

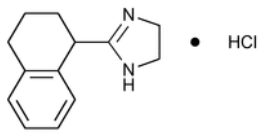
Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Testosteron Enantat*. Hitung jumlah dalam mg testosteron propionat, $C_{22}H_{32}O_3$, tiap mL injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C}{V}\right)2{,}5$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Testosteron Propionat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; V* adalah volume dalam mL injeksi yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I.

TETRAHIDROZOLIN HIDROKLORIDA
Tetrahydrozoline Hydrochloride



2-(1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftil)-2-imidazolin monohidroklorida [522-48-5]
$C_{13}H_{16}N_2.HCl$ BM 236,74

Tetrahidrozolin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{13}H_{16}N_2.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Padatan putih; tidak berbau. Melebur pada suhu lebih kurang 256°, disertai penguraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Tetrahidrozolin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tetrahidrozolin Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (250 µg per mL) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tetrahidrozolin Hidroklorida BPFI*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm dan 271 nm berbeda tidak lebih dari 4,0%.

C. Larutan (1 dalam 200) menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 400 mg dalam 23 mL air dan tambahkan 2 mL *asam asetat 1 N*.

Cemaran umum <481>

Larutan uji Gunakan *metanol P*.

Larutan baku Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam asetat glasial P*-air (8:1:1).

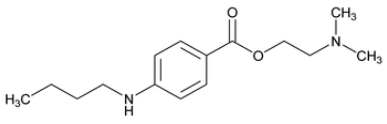
Penampak bercak Gunakan teknik penampak bercak *nomor 3*, dilanjutkan dengan *hidrogen peroksida LP [Catatan Tutup lempeng dengan kaca untuk memperlambat hilangnya bercak.]*

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL, larutkan dalam 60 mL *asam asetat glasial P*, panaskan jika perlu. Tambahkan 5 mL *anhidrida asetat P*, 5 mL *raksa(II) asetat LP* dan 3 tetes merah *kuinaldin LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 23,67 mg $C_{13}H_{16}N_2.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TETRAKAIN
Tetracaine



2-(Dimetilamino)etil p-(butilamino)benzoat [94-24-6]
$C_{15}H_{24}N_2O_2$ BM 264,36

Tetrakain mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{24}N_2O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Zat padat seperti lilin putih atau kuning muda.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam eter, dalam benzen dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Tetrakain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Tetrakain BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin; *Asam Aminobenzoat BPFI*. *Senyawa Sejenis B Tetrakain BPFI. Senyawa Sejenis C Tetrakain BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tetrakain BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku,* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 18 jam.

Sisa pemijaran <301>Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Larutan C, Fase gerak, *Pengencer,* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tetrakain Hidroklorida BPFI, Senyawa Sejenis B Tetrakain BPFI, Senyawa Sejenis C Tetrakain BPFI* dan *Asam Aminobenzoat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar tetrakain hidroklorida lebih kurang 4,6 µg per mL, masing-masing senyawa sejenis dan asam aminobenzoat lebih kurang 4 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara tetrakain dan senyawa sejenis B tetrakain tidak kurang dari 5,0; simpangan baku relatif tetrakain pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. [*Catatan Waktu retensi relatif lihat pada Tabel.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam aminobenzoat, senyawa sejenis B tetrakain, dan senyawa sejenis C tetrakain dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar masing-masing cemaran dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{264{,}36}{300{,}82}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis lain dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Tetrakain Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*; 264,36* dan *300,82* berturut-turut adalah bobot molekul tetrakain dan tetrakain hidroklorida. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Asam aminobenzoat	0,3	0,4
Tetrakain hidroklorida	1	-
Senyawa sejenis B tetrakain	1,7	0,4
Senyawa sejenis C tetrakain	2,1	0,4
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,4
Total cemaran	-	0,8

Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Persiapkan Larutan baku dan Larutan uji segera sebelum digunakan atau simpan pada suhu 2°-8° dan terlindung cahaya.]*

Larutan A Buat larutan 1,36 g per liter *kalium fosfat monobasa P* dalam air yang dibuat sebagai berikut: larutkan 1,36 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 600 mL air dan tambahkan 0,5 mL *asam fosfat P*. Encerkan dengan air hingga 1 liter.

Larutan B Gunakan *asetonitril P.*

Larutan C Encerkan *asam hidroklorida P* dengan air hingga kadar 1 mL per liter.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi.*

Pengencer Campuran *asetonitril P-Larutan C* (20:80).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Tetrakain Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,46 mg per mL. Sonikasi selama 5 menit.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,046 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. Sonikasi selama 5 menit.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°, *"autosampler"* pada 4°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	80	20
3	80	20
18	40	60
23	40	60
23,1	80	20
28	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tetrakain, $C_{15}H_{24}N_2O_2$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{264{,}36}{300{,}82}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Tetrakain Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *264,36* dan *300,82* berturut-turut adalah bobot molekul tetrakain dan tetrakain hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TETRAKAIN HIDROKLORIDA
Tetracaine Hydrochloride

2-(Dimetilamino)etil p-(butilamino)benzoat monohidroklorida [136-47-0]

$C_{15}H_{24}N_2O_2$.HCl BM 300,82

Tetrakain hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{15}H_{24}N_2O_2$.HCl, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk, hablur, halus, putih; tidak berbau; rasa sedikit pahit diikuti rasa kebas; bersifat higroskopis. Larutan bersifat netral terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol; tidak larut dalam benzen dan dalam eter. Melebur pada lebih kurang 148°. Pada 2 polimorfis yang lain dapat melebur masing-masing pada lebih kurang 134° dan 139°. Campuran 2 bentuk polimorfis tersebut dapat melebur antara 134° sampai 147°.

Baku pembanding *Tetrakain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Senyawa Sejenis B Tetrakain BPFI. Senyawa Sejenis C Tetrakain BPFI. Asam aminobenzoat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tetrakain Hidroklorida BPFI.*

B. Larutan 100 mg zat dalam 5 mL air menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

C. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku,* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Syarat lain Jika pada etiket tertera *Tetrakain hidroklorida steril*, memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> Tidak lebih dari 0,7 unit Endotoksin FI per mg tetrakain hidroklorida, jika pada etiket tertera tetrakain hidroklorida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi,

harus memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Tetrakain Hidroklorida untuk Injeksi*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Pengencer dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tetrakain Hidroklorida BPFI, Senyawa Sejenis B Tetrakain BPFI, Senyawa Sejenis C Tetrakain BPFI* dan *Asam Aminobenzoat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,004 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara tetrakain dan senyawa sejenis B tetrakain tidak kurang dari 5,0; simpangan baku relatif tetrakain pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan waktu retensi relatif tertera pada Tabel.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam aminobenzoat, senyawa sejenis B tetrakain, dan senyawa sejenis C tetrakain dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar masing-masing cemaran dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis lain dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Tetrakain Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Asam aminobenzoat	0,3	0,4
Tetrakain hidroklorida	1	-
Senyawa sejenis B tetrakain	1,7	0,4
Senyawa sejenis C tetrakain	2,1	0,4
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,4
Total cemaran	-	0,8

Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan persiapkan Larutan baku dan Larutan uji segera sebelum digunakan atau simpan pada suhu 2 °-8 ° dan terlindung cahaya.]*

Dapar Buat larutan 1,36 g per liter *kalium fosfat monobasa P* dalam air yang dibuat sebagai berikut: larutkan 1,36 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 600 mL air dan tambahkan 0,5 mL *asam fosfat P*. Encerkan dengan air hingga 1 L.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Dapar* dan *asetonitril P* seperti tertera pada *Sistem Kromatografi.*

Pengencer Campuran air-*asetonitril P* (80:20).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Tetrakain Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. Sonikasi selama 5 menit.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL. Sonikasi selama 5 menit.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°, *"autosampler"* pada 4°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatogram diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Dapar (%)	Asetonitril (%)
0	80	20
3	80	20
18	40	60
23	40	60
23,1	80	20
28	80	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 1,5;

simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tetrakain hidroklorida, $C_{15}H_{24}N_2O_2$.HCl dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Tetrakain Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Jika digunakan untuk sediaan injeksi, etiket menyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan injeksi atau sediaan steril lainnya.

TETES MATA TETRAKAIN HIDROKLORIDA
Tetracaine Hydrochloride Ophthalmic Solution

Tetes Mata Tetrakain Hidroklorida adalah larutan steril tetrakain hidroklorida dalam larutan berbasis air, mengandung tetrakain hidroklorida, $C_{15}H_{24}N_2O_2$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung antimikroba dan pengental.

Baku pembanding *Tetrakain Hidroklorida BPFI;* keringkan dalam hampa udara di atas fosfor pentoksida selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Masukkan lebih kurang 5 mL tetes mata ke dalam tabung reaksi yang telah berisi 5 mL air, tambahkan 1 mL larutan *kalium tiosianat P* (1 dalam 4): terbentuk endapan hablur, hablurkan kembali endapan dari air, keringkan pada suhu 80° selama 2 jam: hablur yang diperoleh meleleh pada suhu antara 130° dan 132°.

pH <1071> Antara 3,7 dan 6,0.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 3,0 Buat larutan amonium fosfat dibasa 0,01 M, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *Dapar fosfat pH 3,0-asetonitril P* (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tetrakain Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes mata, setara dengan 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 500 lempeng teoritis; faktor ikutan untuk puncak analit tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tetrakain hidroklorida, $C_{15}H_{24}N_2O_2$.HCl, dalam tiap mL tetes mata dengan rumus:

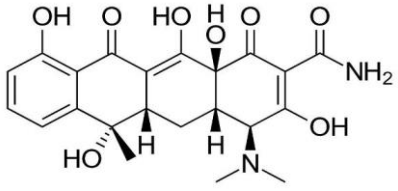
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C}{V}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar dalam mg per mL *Tetrakain Hidroklorida BPFI* dalam *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam mL tetes mata yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Penandaan Cantumkan "tidak boleh digunakan jika terbentuk hablur atau jika keruh atau berubah warna".

TETRASIKLIN
Tetracycline



(4S, 4aS, 5aS, 12aS)-4-(Dimetilamino)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-oktahidro-3, 6, 10, 12, 12a-pentahidroksi-6-metil-1, 11-diokso-2-naftasena-karboksamida [60-54-8]

$C_{22}H_{24}N_2O_8$ BM 444,43

Trihidrat [6416-04-2] BM 498,49

Tetrasiklin mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 975 µg tetrasiklin hidroklorida, ($C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCI), per mL dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, kuning; tidak berbau. Stabil di udara tetapi pada pemaparan dengan cahaya matahari kuat menjadi gelap. Dalam larutan dengan pH lebih kecil dari 2, potensi berkurang, dan cepat rusak dalam larutan alkali hidroksida.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam larutan asam encer dan dalam larutan alkali hidroksida; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam klroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat sejuk. *4-Epianhidro tetrasiklin Hidroklorida BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan (20 µg per mL) dalam natrium hidroksida 0,25 N, 6 menit setelah penyiapan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; daya serap dihitung terhadap zat anhidrat pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 380 nm antara 104,45% dan 111,95% terhadap *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*, dengan memperhitungkan potensi baku pembanding.

B. Waktu retensi puncak utama tetrasiklin dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Pada 0,5 mg zat tambahkan 2 mL *asam sulfat P*: terjadi warna merah keunguan. Tambahkan larutan ke dalam 1 mL air: terjadi warna kuning.

D. Buat larutan zat dalam *metanol P* yang mengandung tetrasiklin hidroklorida 1 mg per mL. Lakukan penetapan menggunakan *Metode II* seperti tertera pada *Identifikasi Tetrasiklin* <271>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air yang mengandung 10 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 13,0%.

4-Epianhidrotetrasiklin Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Sistem kromatografi, Larutan uji dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Prosedur Menggunakan kromatogram *Larutan baku* dan *Larutan uji*, hitung persentase 4-epianhidrotetrasiklin dalam tetrasiklin yang digunakan dengan rumus:

$$10\left(\frac{C_E}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_E adalah kadar *4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam µg per *mL Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg tetrasiklin yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak 4-epianhidrotetrasiklin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Rotasi jenis <1081> Antara -260° dan -280°; dihitung terhadap zat anhidrat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Penetapan kadar

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetrasiklin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 45 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetrasiklin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam µg tetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, yang setara dalam tiap mg tetrasiklin yang digunakan dengan rumus:

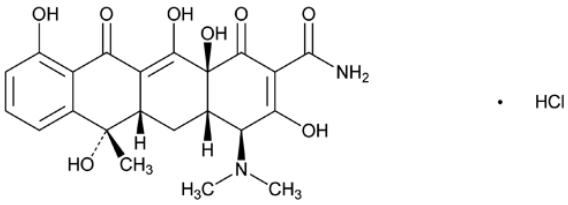
$$100\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

W adalah bobot dalam mg tetrasiklin dalam *Larutan uji; C, P,* r_U dan r_S sesuai dengan yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetrasiklin Hidroklorida*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Etiket menunjukkan hanya digunakan untuk pembuatan obat nonparenteral.

TETRASIKLIN HIDROKLORIDA
Tetracycline Hydrochloride



(4S,4aS,5aS,6S,12aS)4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroksi-6-metil-1,11-diokso-2-naftasenakarboksamidamonohidro klorida [64-75-5]
$C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ BM 480,90

Tetrasiklin hidroklorida mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ per mg.

Pemerian Serbuk hablur, kuning; tidak berbau; agak higkroskopis. Stabil di udara tetapi pada pemaparan terhadap cahaya matahari yang kuat dalam udara lembab menjadi gelap. Dalam larutan dengan pH lebih kecil dari 2, potensi berkurang, dan cepat rusak dalam larutan alkali hidroksida.

Kelarutan Larut dalam air, dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan karbonat; sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. Higroskopik. *4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Zat yang dikeringkan bersifat higroskopik. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin dan kering. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (20 µg per mL) dalam natrium hidroksida 0,25 N, 6 menit setelah penyiapan, larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; daya serap dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm antara 96,0% dan 104,0% dari *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI,* dengan memperhitungkan potensi baku pembanding.

C. Waktu retensi puncak utama tetrasiklin dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

D. Tambahkan 2 mL *asam sulfat P* pada 0,5 mg zat; menunjukkan warna merah keunguan. Masukkan larutan ke dalam 1 mL air: warna menjadi kuning.

E. Menunjukkan reaksi tetrasiklin *Metode II* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Tetrasiklin* <271>; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 1 mg per mL.

F. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi umum* <291>.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 1,8 dan 2,8; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per mL.

Rotasi jenis <1081> Antara -240° dan -255°. Dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg zat per mL *asam hidroklorida 0,1 N.*

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60º selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg zat.

4-Epianhidrotetrasiklin Tidak lebih dari 2,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, *Sistem kromatografi*, *Larutan uji* dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 10 µg per mL.

Prosedur Menggunakan kromatogram *Larutan baku* dan *Larutan uji*, hitung persentase 4-epianhidrotetrasiklin hidroklorida dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10\left(\frac{C_E}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_E adalah kadar *4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg tetrasiklin hidroklorida dalam *Larutan uji;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak 4-epianhidrotetrasiklin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Syarat lain Jika pada etiket tertera bahwa tetrasiklin hidroklorida adalah steril, memenuhi syarat *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Tetrasiklin Hidroklorida untuk Injeksi*. Jika pada etiket tertera Tetrasiklin Hidroklorida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Tetrasiklin Hidroklorida untuk Injeksi.* Jika digunakan untuk pembuatan sediaan obat selain parenteral, tidak harus memenuhi uji *Endotoksin bakteri* <201>.

Penetapan kadar Lakukan *Penetapan kadar* dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran 680 mL amonium oksalat 0,1 M dan 270 mL *dimetilformamida P*.

Fase gerak Buat campuran 680 mL amonium oksalat 0,1 M, 270 mL *dimetilformamida P* dan 50 mL amonium fosfat dibasa 0,2 M. Jika perlu atur pH 7,6 sampai 7,7 menggunakan amonium hidroksida 3 N atau asam fosfat 3 N. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama, sejumlah *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan resolusi Buat larutan dalam *Pengencer* yang mengandung lebih kurang 100 µg tetrasiklin hidroklorida dan 25 µg 4-epianhidrotetrasiklin hidroklorida per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm, kolom pelindung 4,6 mm x 3 cm berisi bahan pengisi *L7* 10 µm, dan kolom analisis 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* 5 µm sampai 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif 4-epianhidrotetrasiklin dan tetrasiklin berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak 4-epianhidrotetrasiklin dan puncak tetrasiklin tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg tetrasiklin hidroklorida, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, per mg dengan rumus:

$$100\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mg; *W* adalah bobot dalam mg tetrasiklin hidroklorida dalam *Larutan uji;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan injeksi atau sediaan steril lain, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

KAPSUL TETRASIKLIN HIDROKLORIDA
Tetracycline Hydrochloride Capsules

Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida mengandung Tetrasiklin Hidroklorida, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Bersifat higroskopis *[Perimgatan Berbahaya pada system reproduksi.] 4-Epianhidro tetrasiklin Hidroklorida BPFI.*

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi<1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 75 rpm. Pertahankan jarak antara ujung dayung dan dasar wadah disolusi 45 mm ± 5 mm.

Waktu: 60 menit; 90 menit untuk kapsul 500 mg.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 2

Media disolusi: 900 mL air, awaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm. Pertahankan jarak antara ujung dayung dan dasar wadah disolusi 45 mm ± 5 mm.

*Waktu:*30 menit dan 60 menit untuk kapsul 250 mg; 30 menit, 60 menit, dan 90 menit untuk kapsul 500 mg.

Larutan uji [Catatan Ganti alikot dengan sejumlah volume sama Media disolusi yang telah dipanaskan pada 37,0±0,5 °.] Pipet sejumlah alikot, saring dengan penyaring yang sesuai, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl. yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji*, kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Seperti tertera pada *Tabel 1* dan *Tabel 2*.

Tabel 1

Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida 250 mg	
Waktu (menit)	Jumlah zat terlarut tidak kurang dari (Q)
30	60 %
60	85 %

Tabel 2

Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida 500 mg	
Waktu (menit)	Jumlah zat terlarut tidak kurang dari (Q)
30	50 %
60	70 %
90	85 %

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 4,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg, pada suhu 60º selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg isi kapsul yang ditimbang saksama.

4-Epianhidrotetrasiklin Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Fase gerak, Larutan uji, Kesesuaian sistem, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama *4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase 4-epianhidrotetrasiklin hidroklorida, $C_{22}H_{22}N_2O_7$.HCI, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times F \times 100$$

Type equation here.

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak 4-epianhidrotetrasiklin hidroklorida yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar tetrasiklin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

Penetapan kadar Lakukan *Penetapan kadar* dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *dimetilformamida P - amonium oksalat 0,1 M* (27:68).

Fase gerak Buat campuran *dimetilformamida P - amonium oksalat 0,1 M – amonium fosfat dibasa 0,2 M* (27:68:5). Jika perlu atur pH 7,6 - 7,7 dengan penambahan *amonium hidroksida 3 N* atau *asam fosfat 3 N*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama, sejumlah *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul, dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. *[Catatan Jika perlu sonikasi untuk melarutkan isi kapsul.]*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dan *4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 100 µg per mL dan 25 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm, kolom pelindung 4,6 mm x 3 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 10 µm, dan kolom analitik 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm sampai 10 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif 4-epianhidrotetrasiklin dan tetrasiklin berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak 4-epianhidrotetrasiklin dan puncak tetrasiklin tidak kurang dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera

pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tetrasiklin hidroklorida, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_s* adalah kadar *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar tetrasiklin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; P* adalah potensi *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mg; dan *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Cantumkan uji disolusi yang digunakan, jika tidak menggunakan *Uji 1*.

SALEP MATA TETRASIKLIN HIDROKLORIDA
Tetracycline Hydrochloride Ophthalmic Ointment

Salep mata Tetrasiklin Hidroklorida mengandung Tetrasiklin Hidroklorida, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin. *4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam ruang hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Zat yang dikeringkan bersifat higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin dan kering.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Isi minimum <861> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%; gunakan 20 mL campuran *toluen P-metanol P* (7:3) sebagai pengganti *metanol P* dalam labu titrasi.

Partikel logam <1061> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Fase gerak, Larutan resolusi dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetrasiklin Hidroklorida.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 6 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung tetrasiklin hidroklorida lebih kurang 0,12 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep setara dengan lebih kurang 300 mg tetrasiklin hidroklorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 20 mL *sikloheksan P* dan kocok. Tambahkan 35 mL *metanol P* dan sonikasi selama lebih kurang 20 menit. Saring larutan ke dalam labu tentukur 100-mL dan bilas labu Erlenmeyer dengan 40 mL *metanol P*, saring bilasan melalui penyaring ke dalam labu tentukur. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

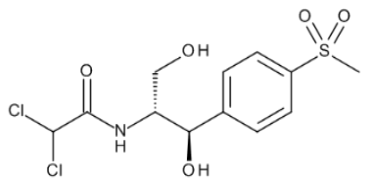
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tetrasiklin Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg tetrasiklin hidroklorida, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl dalam salep yang digunakan dengan rumus:

$$2{,}5CP\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam tube salep mata.

TIAMFENIKOL
Thiamphenicol



2,2-Dikloro-N-(αR,βR)-β-hidroksi-α-hidroksimetil-4-metilsulfonil(fenetil)asetamida [15138-45-3]
$C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$ BM 356,2

Tiamfenikol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur halus atau hablur putih sampai putih kekuningan; tidak berbau. Larutan dalam etanol mutlak memutar bidang polarisasi ke kanan; larutan dalam dimetilformamida memutar bidang polarisasi ke kiri.

Kelarutan Sukar larut dalam air, dalam eter dan dalam etil asetat; agak sukar larut dalam etanol mutlak dan dalam aseton; larut dalam metanol; mudah larut dalam asetonitril dan dalam dimetilformamida; sangat mudah larut dalam dimetilasetamida.

Baku pembanding *Tiamfenikol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tiamfenikol BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL larutan dalam *metanol P* yang mengandung (1) 1% zat uji dan (2) *Tiamfenikol BPFI* 1%, pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi *silika gel* GF_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *etil asetat P-metanol P* (97:3) hingga merambat 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* (1) mempunyai harga R_f dan ukuran yang sama dengan bercak *Larutan baku* (2).

C. Pada 50 mg zat dalam krus porselen tambahkan 500 mg *natrium karbonat anhidrat P* dan panaskan di atas api langsung selama 10 menit. Biarkan dingin, larutkan residu dalam 5 mL asam nitrat 2 N dan saring. Pada 1 mL filtrat tambahkan 1 mL air. Larutan akhir menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman-kebasaan Kocok 100 mg zat dengan 20 mL *air bebas karbon dioksida P*, tambahkan 0,1 mL *biru bromtimol LP*: tidak lebih dari 0,1 mL *asam hidroklorida 0,02 N LV* atau *natrium hidroksida 0,02 N LV* diperlukan untuk mengubah warna larutan.

Suhu lebur <1021> *Metode I* 163º sampai 167º.

Rotasi jenis <1081> -21º sampai -24º; lakukan penetapan menggunakan larutan 5% dalam *dimetilformamida P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° sampai 105° hingga bobot tetap, menggunakan 1,0 g zat.

Sisa pemijaran <301> *Metode II* tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Klorida <361> Tidak lebih dari 200 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Batas Klorida* dalam *Klorokuin Sulfat* menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Kocok 500 mg zat dengan 30 mL air selama 5 menit, saring. Pada 15 mL larutan ini tambahkan 1 mL asam asetat 2 N, campur.

Logam berat <371> *Metode IV* tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dan 1 mL *Larutan baku timbal* (10 bpj) sebagai larutan baku.

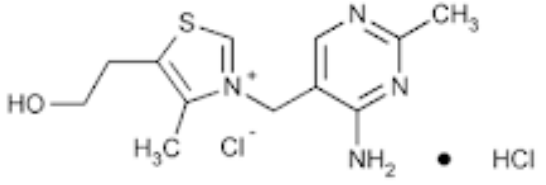
Serapan cahaya Serapan cahaya larutan 0,020%, yang dibuat dengan pemanasan pada suhu 40º, pada daerah 240 nm sampai 300 nm menunjukkan dua maksimum, pada 266 nm dan 273 nm. Serapan jenis pada 266 nm adalah 25 sampai 28 dan pada 273 nm adalah 21,5 sampai 23,5. Encerkan larutan di atas dengan air (1:20), serapan cahaya larutan ini pada daerah 200 nm sampai 240 nm menunjukkan maksimum hanya pada 224 nm. Serapan jenis pada 224 nm adalah 370 sampai 400.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 30 mL *etanol P*, tambahkan 20 mL larutan *kalium hidroksida P* 50%, kocok dan refluks selama 4 jam. Dinginkan, encerkan dengan 100 mL air dan netralkan dengan asam nitrat 2 N, tambahkan lagi 5 mL asam nitrat 2 N dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 M LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL perak nitrat 0,1M
setara dengan 0,01781g $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya dan kelembapan.

TIAMIN HIDROKLORIDA
Vitamin B1
Thiamine Hydrochloride



Tiamin monohidroklorida[67-03-8]
$C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ BM 337,27

Tiamin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih; bau khas lemah. Jika bentuk anhidrat terpapar udara dengan cepat menyerap air lebih kurang 4%. Melebur pada suhu lebih kurang 248º disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam gliserin; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Tiamin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tiamin Hidroklorida BPFI*. Jika terdapat perbedaan, larutkan masing-masing zat uji dan baku pembanding dalam air, uapkan sampai kering, dan ulangi penetapan menggunakan sisa.

B. Larutan (1 dalam 50) menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 2,7 dan 3,4; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Serapan larutan Tidak lebih dari 0,025. Larutkan 1,0 g zat dalam air hingga 10 mL, saring melalui penyaring kaca masir porositas halus. Ukur serapan pada panjang gelombang 400 nm, menggunakan air sebagai blangko.

Nitrat Pada 2 mL larutan (1 dalam 50) tambahkan 2 mL *asam sulfat P*, dinginkan, teteskan lewat dinding tabung 2 mL *besi(II) sulfat LP*: tidak terjadi cincin cokelat pada bidang batas kedua lapisan.

Cemaran organik Respons puncak sekunder tidak lebih besar dari 1,0% dari jumlah semua respons puncak. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, dan Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,75 mL per menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* selama tidak kurang dari tiga kali waktu retensi puncak utama, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat larutan natrium 1-oktanasulfonat 0,005 M dalam larutan *asam asetat glasial P* (1 dalam 100).

Larutan B Buat campuran *metanol P-asetonitril P* (3:2).

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-Larutan B* (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Pipet 2 mL *metilbenzoat P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tiamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Pipet 20 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, hingga diperoleh kadar 400 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. *[Catatan Laju alir dapat disesuaikan untuk mendapatkan waktu retensi tiamin hidroklorida lebih kurang 12 menit.]* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak tiamin dan puncak metilbenzoat tidak kurang dari 6,0; faktor ikutan untuk puncak tiamin tidak lebih dari 1,5; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak tiamin tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis, dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tiamin hidroklorida,

$C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}5C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Tiamin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak tiamin terhadap metilbenzoat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI TIAMIN HIDROKLORIDA
Injeksi Vitamin B1
Thiamine Hydrochloride Injection

Injeksi Tiamin Hidroklorida adalah larutan steril tiamin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung tiamin hidroklorida, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tiamin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan; tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Terbentuk endapan putih dengan *raksa(II) klorida LP*; dengan *iodum LP* terbentuk endapan cokelat merah; dengan *kalium raksa(II) iodida LP* dan dengan *trinitrofenol LP* terbentuk endapan.

B. Encerkan sejumlah volume injeksi dengan air hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. Ke dalam 0,5 mL larutan tambahkan 5 mL natrium hidroksida 0,5 N kemudian tambahkan 0,5 mL *kalium heksasianoferat(III) LP* dan 5 mL *isobutanol P*, kocok kuat selama 2 menit, biarkan memisah. Sinari permukaan cairan dengan cahaya ultraviolet, tegak lurus dan amati cairan pada sudut 90º; meniskus udara-cairan berfluoresensi biru terang, yang akan hilang jika sedikit diasamkan, dan berfluoresensi kembali jika dibasakan.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B*, dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 3,5 unit Endotoksin FI per mg tiamin hidroklorida.

pH <1071> Antara 2,5 dan 4,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran kalium fosfat monobasa 0,04 M-*metanol P* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Buat larutan metilparaben dalam *Fase gerak* dengan kadar lebih kurang 100 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tiamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 500 µg per mL. Pipet 10 mL larutan dan 10 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan ini lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 500 µg per mL. Pipet 10 mL larutan dan 10 mL *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif tiamin dan metil paraben berturut-turut adalah lebih kurang 0,35 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak tiamin dan metilparaben tidak kurang dari 6,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tiamin hidroklorida, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Tiamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar tiamin hidroklorida dalam mg per mL injeksi seperti tertera pada etiket; *D* adalah kadar tiamin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak tiamin terhadap metil paraben dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya.

TABLET TIAMIN HIDROKLORIDA
Tablet Vitamin B1
Thiamine Hydrochloride Tablets

Tablet Tiamin Hidroklorida mengandung Tiamin Hidroklorida, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tiamin Hidroklorida BPFI*, tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg zat, dengan 10 mL *natrium hidroksida 0,5 N*, saring. Gunakan 5 mL filtrat dan lanjutkan menurut cara yang tertera pada *Identifikasi B* dalam *Injeksi Tiamin Hidroklorida*, mulai dengan "kemudian tambahkan 0,5 mL *kalium heksasianoferat(III) LP*": terjadi reaksi spesifik.

B. Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg zat, dengan 10 mL air, saring. Filtrat memenuhi pengujian berikut:
- Pada 2 mL tambahkan *iodum LP*: terbentuk endapan coklat merah.
- Pada 2 mL tambahkan *raksa(II) klorida LP*: terbentuk endapan putih.
- Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

C. Pada sisa filtrat yang diperoleh dari *Identifikasi B*, tambahkan 1 mL *timbal (II) asetat LP* dan 1 mL *natrium hidroksida 2,5N*: terjadi warna kuning. Panaskan campuran di atas tangas uap selama beberapa menit: warna berubah menjadi cokelat, dan jika dibiarkan, terbentuk endapan *timbal (II) sulfida* yang memisah.

Disolusi <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*.

Media disolusi : 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-asam asetat glasial P*-air (27:1:73) yang mengandung 140 mg natrium 1-heksansulfonat tiap 100 mL. saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama *Tiamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

Larutan uji Filtrat larutan disolusi, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tiamin hidroklorida, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, yang terlarut dengan rumus:

$$100C_S D\left(\frac{V}{L}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Tiamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*; *V* adalah volume media disolusi (900 mL); *L* adalah jumlah tiamin hidroklorida yang tertera pada etiket (dalam mg per tablet);l r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak tiamin hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar

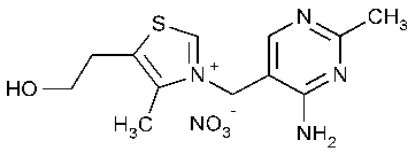
Larutan baku Buat seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar Tiamin* <651>.

Larutan uji Masukkan tidak kurang dari 20 tablet ke dalam labu yang sesuai, isi separuh labu dengan asam hidroklorida 0,2 N, panaskan di atas tangas uap sambil sering dikocok, hingga larut atau hancur. Dinginkan, pindahkan isi labu ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan asam hidroklorida 0,2 N sampai tanda. Jika campuran tidak jernih, sentrifus atau saring melalui kertas saring yang tidak menjerap tiamin. Encerkan sejumlah filtrat secara kuantitatif dan bertahap dengan asam hidroklorida 0,2 N hingga kadar tiamin 0,2 µg per mL.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar Tiamin <651>*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TIAMIN MONONITRAT
Thiamine Mononitrate



Tiamin nitrat (garam) [532-43-4]
$C_{12}H_{17}N_5O_4S$ BM 327,36

Tiamin mononitrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_{17}N_5O_4S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur putih; biasanya mempunyai bau khas lemah.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Tiamin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Pada 2 mL larutan (1 dalam 50) tambahkan 2 mL *asam sulfat P*, dinginkan secara hati-hati, tambahkan 2 mL *besi(II) sulfat LP:* terbentuk cincin berwarna cokelat pada batas kedua cairan.

B. Larutkan lebih kurang 5 mg zat dalam campuran 1 mL *timbal(II) asetat LP* dan 1 mL natrium hidroksida 2,5 N: terjadi warna kuning. Panaskan campuran selama beberapa menit di atas tangas uap; warna berubah menjadi cokelat dan diamkan: terbentuk endapan timbal(II) sulfida yang memisah.

C. Larutan memenuhi *Identifikasi A* seperti tertera pada *Injeksi Tiamin Hidroklorida*.

D. Larutkan lebih kurang 5 mg zat dalam 5 mL natrium hidroksida 0,5 N, lakukan pengujian seperti tertera pada *Identifikasi B* dalam *Injeksi Tiamin Hidroklorida* mulai dari ”kemudian tambahkan 0,5 mL *kalium heksasianoferat(III) LP*”: terjadi reaksi spesifik.

pH <1071> Antara 6,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 50).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan lebih kurang 500 mg zat yang ditimbang saksama.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,06%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih kuat dari 0,40 mL *asam hidroklorida* 0,020 N.

Cemaran organik Respons puncak sekunder tidak lebih besar dari 1,0% dari jumlah semua respons puncak. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Larutan B*, dan *Fase gerak* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Tiamin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik* dalam *Tiamin Hidroklorida*.

Penetapan kadar

Larutan A, *Larutan B*, *Fase gerak*, *Larutan baku internal*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tiamin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

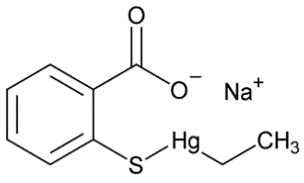
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tiamin mononitrat, $C_{12}H_{17}N_5O_4S$, dalam jumlah zat yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}5C\left(\frac{327{,}36}{337{,}27}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

327,36 dan *337,27* berturut-turut adalah bobot molekul tiamin mononitrat dan tiamin hidroklorida; *C* adalah kadar *Tiamin Hidroklorida BPFI* µg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak tiamin terhadap metilbenzoat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TIMEROSAL
Thimerosal



Etil (natrium o-merkaptobenzoato) merkuri [54-64-8]
$C_9H_9HgNaO_2S$ BM 404,81

Timerosal mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_9H_9HgNaO_2S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, warna krem muda; berbau khas lemah; dipengaruhi oleh cahaya; pH larutan (1 dalam 100) lebih kurang 6,7.

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam eter; larut dalam etanol.

Baku pembanding *Timerosal BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Timerosal BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Timerosal BPFI.*

B. Pada larutan (1 dalam 100) tambahkan beberapa tetes *perak nitrat LP*: terbentuk endapan kuning pucat.

C. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* hingga bobot tetap.

Ion raksa Tidak lebih dari 0,70%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut:

Pereaksi iodida Larutkan 33,20 g *kalium iodida P* dalam 75 mL air di dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan air sampai tanda. Larutan dibuat segar, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *raksa(II) klorida*, masukkan kedalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan hingga kadar lebih kurang 95 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat masukkan kedalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji A Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji B Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, dan *Larutan baku*, encerkan hingga kadar timerosal lebih kurang 1 mg per mL dan *raksa(II) klorida P* 9,5 µg per mL.

Prosedur [Catatan Lindungi larutan dari cahaya sebelum pengukuran serapan.] Tandai 5 labu tentukur 10-mL dengan C, D, E, F dan R. Pipet 5 mL *Larutan uji A* ke dalam labu tentukur C dan D, pipet 5 mL *Larutan uji B* ke dalam labu tentukur E dan F, dan pipet 5 mL air ke dalam labu R. Encerkan labu C dan E dengan air sampai tanda. Encerkan labu D, F dan R dengan *Pereaksi iodida* sampai tanda. Ukur serapan ion tetraiodomerkurat dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 323 nm (diperoleh dari penetapan yang serupa yang disiapkan dengan mencampur 1,0 mL *Larutan baku* dengan 5,0 mL *Pereaksi iodida*, encerkan dengan air hingga 10 mL), gunakan air sebagai blangko. Rekam serapan larutan yang ada dalam labu C, D, E, F dan R berturut-turut sebagai A_C, A_D, A_E, A_F dan A_R. Hitung persentase ion raksa dalam zat dengan rumus :

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{200{,}59)}{271{,}50}\right) \times 100$$

A_U adalah serapan *Larutan uji* yang diperoleh dari persamaan: $A_u = (A_D - A_R - A_C)$; A_S adalah serapan *Larutan baku* yang diperoleh dari persamaan: $A_S = (A_F - A_R - A_E - A_U)$; C_S adalah kadar raksa klorida dalam mg per mL *Larutan uji B;* C_U adalah kadar timerosal dalam mg per mL *Larutan uji B* berdasarkan bobot yang ditimbang*; 200,59* adalah bobot atom raksa; *271,50* adalah bobot molekul raksa(II) klorida.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Pada 2 liter air tambahkan 1,0 mL *asam trifluoroasetat P* hingga kadar 0,05%.

Fase gerak Campuran *metanol P-Larutan A* (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan persediaan 1 Timbang saksama sejumlah *Timerosal BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Larutan persediaan 2 Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Timerosal BPFI,* larutkan dan encerkan dengan campuran *metanol P*-air (90:10) hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan persediaan 2*, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan persediaan 1* dan *Larutan persediaan 2*, encerkan dengan air, hingga kadar masing-masing lebih kurang 25 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 222 nm dan kolom 2,1 mm × 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 2 µm. Pertahankan suhu *"autosampler"* pada 4º. Laju alir lebih kurang 0,35 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan

ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak timerosal dan senyawa sejenis A timerosal tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak senyawa sejenis A timerosal dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Timerosal BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar timerosal dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas
Asam tiosalisilat	0,36	0,10
Timerosal	1,0	-
Senyawa sejenis A timerosal	1,3	0,10
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	1,0

Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Pada 2 liter air tambahkan 1,0 mL *asam trifluoroasetat P* hingga diperoleh kadar 0,05%.

Fase gerak Campuran *metanol P-Larutan A* (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Timerosal BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan air hingga kadar 25 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 25 µg per mL. *[Catatan Buat Larutan baku dan Larutan uji pada kadar tidak lebih dari ± 10% dari kadar yang telah diperkirakan.]*

Larutan cemaran persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Timerosal BPFI,* larutkan dan encerkan dengan campuran *metanol P*-air (90:10) hingga kadar lebih kurang 250 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* dan *Larutan cemaran persediaan*, encerkan dengan air, hingga kadar masing-masing lebih kurang 25 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 222 nm dan kolom 2,1 mm × 10 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 2 µm. Pertahankan suhu "*autosampler"* pada 4º. Laju alir lebih kurang 0,35 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak timerosal dan senyawa sejenis A timerosal tidak kurang dari 3,5; Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada prosedur: faktor ikutan puncak timerosal tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%. *[Catatan Waktu retensi relatif timerosal dan senyawa sejenis A timerosal berturut-turut 1,0 dan 1,3.]*

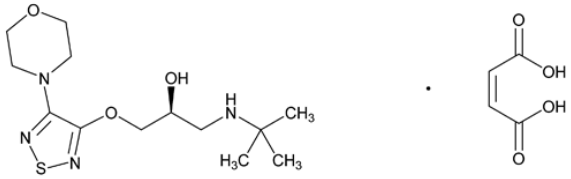
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase timerosal, $C_9H_9HgNaO_2S$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Timerosal BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* ; C_U adalah kadar timerosal dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TIMOLOL MALEAT
Timolol Maleate



Garam (-)-1-(tert-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanolmaleat (1:1) [26921-17-5]

$C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$ BM 432,49

Timolol Maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih hingga praktis putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam metanol; agak sukar larut dalam kloroform dan dalam propilen glikol; tidak larut dalam eter dan dalam sikloheksan.

Baku pembanding *Timolol Maleat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Timolol BPFI. Senyawa Sejenis C Timolol BPFI. Senyawa Sejenis D Timolol BPFI. Senyawa Sejenis E Timolol BPFI. Senyawa Sejenis F Timolol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Timolol Maleat BPFI.*

B.Spektrum serapan ultraviolet larutan 25 µg per mL dalam asam hidroklorida 0,12 N menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Timolol Maleat BPFI*; serapan masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 294 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Rotasi jenis <1081> Antara -11,7º dan -12,5º, lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per mL dalam *asam hidroklorida 1,0 N* dengan menggunakan sumber cahaya lampu raksa pada 405 nm.

pH <1071> Antara 3,8 dan 4,3; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar 20 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100º hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak, dan *Pengencer*, lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Timolol Maleat BPFI, Senyawa Sejenis B Timolol BPFI, Senyawa Sejenis C Timolol BPFI, Senyawa Sejenis D Timolol BPFI, Senyawa Sejenis E Timolol BPFI* dan *Senyawa Sejenis F Timolol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1; 4; 4; 4; 4 dan 4 µg per mL. Jika perlu sonikasi selama 0,5 menit.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Timolol Maleat BPFI, Senyawa Sejenis B Timolol BPFI, Senyawa Sejenis C Timolol BPFI, Senyawa Sejenis D Timolol BPFI, Senyawa Sejenis E Timolol BPFI* dan *Senyawa Sejenis F Timolol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang masing-masing 100 µg per mL. *[Catatan Buat dalam keadaan segar dan analisa sesegera mungkin karena Senyawa Sejenis E Timolol BPFI cepat terdegradasi.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 295 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 2,6 µm. Laju alir lebih kurang 0,4 mL per menit. Pertahankan suhu *"autosampler"* pada 4º. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	84	16
2,4	84	16
8	20	80
8,1	84	16
11	84	16

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak timolol dan senyawa sejenis D timolol tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran spesifik dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak cemaran yang sesuai dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *baku pembanding yang sesuai* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar timolol maleat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran tidak spesifik dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran tidak spesifik dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak timolol dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Timolol Maleat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar timolol maleat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.* Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis B timolol	0,5	0,4
Senyawa sejenis D timolol	0,8	0,4
Timolol maleat	1,0	-
Senyawa sejenis E timolol	1,4	0,4
Senyawa sejenis C timolol	1,8	0,4
Senyawa sejenis F timolol	2,0	0,4
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	1,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Encerkan 0,5 mL *asam trifloroasetat P* dengan 1000 mL air.

Larutan B Encerkan 0,5mL *asam trifloroasetat P* dengan 1000 mL *asetonitril P*.

Pengencer Campuran *metanol P*-air (60:40).

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Timolol Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 100 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 100 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Timolol Maleat BPFI* dan *Senyawa sejenis D Timolol Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 100 dan 10 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 295 nm dan kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 2,6 µm. Laju alir lebih kurang 0,4 mL per menit. Pertahankan suhu *"autosampler"* pada 4º. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	84	16
2,4	84	16
8	20	80
8,1	84	16
11	84	16

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak timolol dan senyawa sejenis D timolol tidak kurang dari 2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: fakor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase timolol maleat, $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak timolol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Timolol Maleat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar timolol maleat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TETES MATA TIMOLOL MALEAT
Timolol Maleate Ophthalmic Solution

Tetes mata timolol maleat adalah larutan steril timolol maleat dalam air. Mengandung sejumlah $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Timolol ($C_{13}H_{24}N_4O_3S$), dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Timolol Maleat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° hingga bobot tetap. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Encerkan sejumlah tetes mata dengan air hingga kadar lebih kurang 20 µg timolol per mL. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Timolol Maleat BPFI.*

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 6,5 dan 7,5.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar fosfat pH 2,8 Larutkan 11,1 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga

2,8±0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-Dapar fosfat pH 2,8* (2:1).

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat pH 2,8-metanol P* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Sedapat mungkin lindungi baku pembanding, Larutan tetes mata, Larutan baku dan Larutan uji dari sinar matahari langsung.]*

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 34 mg *Timolol Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 15 mL *Pengencer*, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes mata setara dengan lebih kurang 5 mg timolol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 15 mL *Pengencer*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 295 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 3600 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

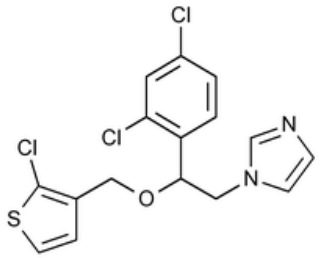
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg timolol, $C_{13}H_{24}N_4O_3S$, dalam tiap mL tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{316{,}43}{432{,}49}\right)\left(\frac{50C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

316,43 dan *432,49* berturut-turut adalah bobot molekul timolol dan timolol maleat; *C* adalah kadar *Timolol Maleat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume tetes mata dalam mL yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak timolol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TIOKONAZOL
Tioconazole



1-[2,4-Dikloro-[ß-(2-kloro-3-tenil)-oksi]fenetil] imidazol [65899-73-2]
$C_{16}H_{13}Cl_3N_2OS$ BM 387,71

Tiokonazol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{16}H_{13}Cl_3N_2OS$.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sangat larut dalam metil klorida; larut dalam etanol.

Baku pembanding *Tiokonazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Tiokonazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya di tempat dingin. *Senyawa Sejenis B Tiokonazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis C Tiokonazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tiokonazol BPFI*.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-asam asetat glasial P* (40:5:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tiokonazol BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL.

Penampak bercak Larutkan 850 mg *bismut subnitrat P* dalam 10 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 50 mL. Campur 10 mL larutan, 50 mL larutan *kalium iodida P* (2 dalam 25) dan 20 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 100 mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *Silika gel P* setebal 0,25 mm, biarkan kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi

Fase gerak dan biarkan merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Panaskan lempeng pada suhu 80º selama 5 menit dan amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm dan 366 nm. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, diamkan di udara selama 2 menit, kemudian semprot lagi dengan larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 20). Keringkan lempeng di udara selama 5 menit, dan amati bercak berwarna cokelat pada latar belakang kuning pucat. Harga R_f bercak utama dari *Larutan uji*, sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Waktu retensi puncak utama tiokonazol dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,05%; larutan 700 mg zat dalam *metanol P* tidak lebih keruh dari 0,50 mL asam hidroklorida 0,020 N.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Cemaran organik Tidak lebih dari 1,0% untuk masing-masing cemaran. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama masing-masing lebih kurang 1 mg *Senyawa Sejenis A Tiokonazol BPFI*, *Senyawa Sejenis B Tiokonazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Tiokonazol BPFI*, larutkan dalam 15,0 mL *metanol P* dan kocok hingga larut sempurna.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 15,0 mL *metanol P*, kocok hingga larut sempurna.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis A Tiokonazol, senyawa sejenis B Tiokonazol dan senyawa sejenis C Tiokonazol dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{Wi}{WU}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

W_i adalah bobot dalam mg masing-masing *Baku pembanding senyawa sejenis FI* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; W_U adalah bobot zat dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dari *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak dari *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair Kinerja Tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-*metanol P*-air (44:40:28). Saring dan awaudarakan. Tambahkan 2,0 mL *amonium hidroksida P*, campur. *[Catatan Buat Fase gerak segar setiap hari]*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tiokonazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 200 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 200 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 219 nm, pra-kolom berisi bahan pengisi *L4* yang dipasang di antara pompa dan injektor, dan kolom 5 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*.*[Catatan Ganti pra-kolom setiap hari]*. Atur laju alir hingga diperoleh waktu retensi untuk tiokonazol antara 12 menit dan 17 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

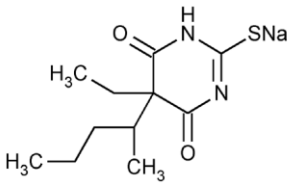
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tiokonazol, $C_{16}H_{13}Cl_3N_2OS$, dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Tiokonazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar tiokonazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TIOPENTAL NATRIUM
Thiopental Sodium



Natrium (±)-5-etil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbiturat [71-73-8]

$C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$ BM 264,32

Tiopental Natrium mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai hampir putih atau putih kekuningan sampai kuning kehijauan pucat; higroskopis; berbau tidak enak. Larutan bereaksi basa terhadap kertas lakmus, terurai jika dibiarkan, jika dididihkan terbentuk endapan.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; tidak larut dalam benzen, dalam eter mutlak dan dalam heksan.

Baku pembanding *Tiopental BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 500 mg zat dalam 10 mL air di dalam corong pisah, tambahkan 10 mL asam hidroklorida 3 N dan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 25 mL *kloroform P*. Uapkan kumpulan ekstrak kloroform hingga kering. Tambahkan 10 mL *eter P*, uapkan dan keringkan pada suhu 105º selama 2 jam; spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tiopental BPFI*.

B. Pijarkan lebih kurang 500 mg zat: residu menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* dan *B* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Larutkan lebih kurang 200 mg zat dalam 5 mL natrium hidroksida 1 M dan tambahkan 2 mL *timbal(II) asetat LP*: terbentuk endapan putih dan perlahan bertambah gelap jika campuran ini dididihkan. Asamkan campuran ini dengan *asam hidroklorida P* terbentuk uap hidrogen sulfida yang menghitamkan kertas *timbal(II) asetat LP*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 80º selama 4 jam.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran umum <481>

Larutan baku Gunakan larutan 9,2 mg per mL *Tiopental BPFI* dalam *metanol P*.

Larutan uji Gunakan larutan 10 mg zat per mL dalam *metanol P*.

Volume penotolan : 40 µl.

Fase gerak Buat campuran *toluen P-metanol P* (85:15).

Penampak bercak Gunakan teknik *penampak bercak nomor 1*.

Penetapan kadar

Pelarut Buat larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tiopental BPFI*, larutkan dalam *Pelarut*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan larutan hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dan encerkan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 500-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 304 nm, gunakan *Pelarut* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg tiopental natrium, $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$20C\left(1{,}091\ \frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Tiopental BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; 1,091 adalah perbandingan bobot molekul tiopental natrium dengan tiopental; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TIOPENTAL NATRIUM UNTUK INJEKSI
Thiopental Sodium for Injection

Tiopental Natrium untuk Injeksi adalah campuran steril tiopental natrium dan natrium karbonat anhidrat sebagai dapar. Mengandung $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$ tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tiopental BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, lakukan pengerjaan pada tempat kering. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Timbang serbuk natrium tiopental untuk injeksi setara 500 mg natrium tiopental, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 10 mL air. Tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 3 N* dan ekstraksi dua kali

masing-masing dengan 25 mL *kloroform P*. Uapkan gabungan ekstrak kloroform sampai kering. Tambahkan 10 mL *eter P*, uapkan lagi, keringkan pada suhu 105º selama 2 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tiopental BPFI.*

B. Pijarkan serbuk natrium tiopental untuk injeksi setara dengan lebih kurang 500 mg natrium tiopental: menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Kesempurnaan melarut <901> Campur 800 mg zat dengan 10 mL *air bebas karbon dioksida P*: setelah 1 menit, larutan jernih dan bebas dari zat padat yang tidak terlarut.

Larutan terkonstitusi Pada saat akan digunakan, memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari1,0 Unit Endotoksin FI per mg tiopental natrium.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 10,2 dan 11,2; lakukan penetapan menggunakan larutan yang digunakan untuk uji *Kesempurnaan melarut*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi* dan *Logam berat* dalam *Tiopental Natrium*. Juga memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71>, *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar

Pengencer Timbang sejumlah natrium hidroksida, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 4 g per liter.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tiopental BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah serbuk dari 10 wadah natrium tiopental untuk injeksi, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar natrium tiopental 5 µg per mL.

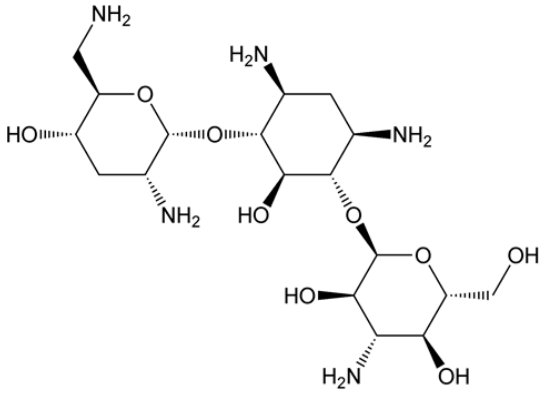
Prosedur Ukur serapan *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Pengencer* sebagai *Blangko* pada panjang gelombang serapan maksimum 304 nm. Hitung persentase natrium tiopental, $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$, dalam natrium tiopental untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{264{,}32}{242{,}34}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Tiopental BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar tiopental natrium dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 264,32* dan *242,34* berturut-turut adalah bobot molekul tiopental natrium dan tiopental.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi.*

TOBRAMISIN
Tobramycin



O-3-Amino-3-deoksi-α-D-glukopiranosil-(1→4)-O-[2,6-diamino-2,3,6-trideoksi-α-D-ribo-heksopiranosil-(1→6)-2-deoksi-L-streptamina
[32986-56-4]
$C_{18}H_{37}N_5O_9$ BM 467,51

Tobramisin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg per mg $C_{18}H_{37}N_5O_9$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk higroskopis, putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Tobramisin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Pengencer Campuran *butil alkohol P-piridina P* (100:1).

Penampak bercak Timbang sejumlah *ninhidrin P*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Fase gerak Campuran *metanol P-amonium hidroksida P-kloroform P* (60:30:25).

Larutan baku Timbang sejumlah *Tobramisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Larutan A Campuran *Larutan baku-Larutan uji* (1:1).

Prosedur Totolkan masing-masing 3 µL *Larutan baku, Larutan uji* dan *Larutan A* pada jarak yang sama pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, eluasi hingga *Fase gerak* merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap dan panaskan lempeng pada suhu 110° selama 15 menit. Segera amati lokasi bercak, semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: tobramisin memberikan bercak merah muda. Harga R_f bercak utam *Larutan uji* dan *Larutan A* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji terderivatisasi* sesuai dengan *Larutan baku terderivatisasi* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

pH <1071> Antara 9,0 dan 11,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 100 mg per mL.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 8%. Gunakan campuran *formamida P* dan *metanol P* (1:3) sebagai pelarut.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan dengan membasahkan sisa pengarangan dengan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*, pijarkan.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

Cemaran organik Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Masukkan 20 mL larutan *natrium hipoklorida* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan air sampai tanda.

Larutan B Encerkan lebih kurang 1,1 g *kalium iodida P* dengan 60 mL air, didihkan selama 15 menit dan tambahkan secara perlahan suspensi dari 1,5 g amilum dalam 10 mL air. Tambahkan 25 mL air, didihkan selama 10 menit, biarkan sampai dingin, encerkan dengan air hingga 100 mL.

Larutan C Timbang lebih kurang 29,2 g *natrium klorida P*, masukkan ke dalam labu tentuku 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran *etanol P-Larutan C*-air (30: 50:20).

Larutan uji Timbang saksama 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dengan 7 mL air, atur pH hingga 5,5 ± 0,4 dengan penambahan *asam sulfat 1 N*. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Encerkan *Larutan uji* dengan air secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Prosedur Totolkan masing-masing 1 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan hingga *Fase gerak* mencapai tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat. Biarkan *Fase gerak* menguap, panaskan lempeng dalam oven pada suhu 110° selama 10 menit. Semprot lempeng yang masih panas dengan *Larutan A*. Keringkan lempeng hingga bagian lempeng yang disemprot memberikan warna biru pucat setelah diberi 1 tetes *Larutan B*, semprot lempeng dengan *Larutan B* sampai muncul bercak ungu kebiruan. Bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku*.

Sterilitas <71> Jika pada etiket dinyatakan steril, harus memenuhi persyaratan.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,0 unit Endotoksin FI per mg, jika pada etiket dinyatakan steril atau harus digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi lebih lanjut.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Larutkan 2,0 g *tris (hidroksimetil)aminometan P* dalam lebih kurang 800 mL air, tambahkan 20 mL *asam sulfat 1 N*, encerkan dengan *asetonitril P* hingga 2000 mL, Diamkan sampai dingin, saring menggunakan penyaring dengan porositas 0,2 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Timbang saksama sejumlah *2,4-dinitrofluorobenzen P*, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. Larutan ini dapat digunakan selama 5 hari, jika disimpan dalam lemari pendingin pada saat tidak digunakan.

Larutan B Timbang saksama sejumlah *tris(hidroksimetil)amino-metan P*, larutkan dan encerkan dengan air hinga kadar lebih kurang 15 mg

per mL. Larutan ini dapat digunakan selama 1 bulan, jika disimpan dalam lemari pendingin pada saat tidak digunakan.

Larutan C Pipet 40 mL *Larutan B* ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan *dimetil sulfoksida P*, campur dan encerkan dengan *dimetil sulfoksida P* sampai tanda. Larutan mengandung *tris(hidroksimetil)- aminometan* dengan kadar lebih kurang 3 mg per mL. Gunakan pereaksi ini selama 4 jam *[Catatan Jika disimpan terendam dalam tangas air es suhu di bawah 10° pereaksi dapat digunakan sampai 8 jam]*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 55 mg *Tobramisin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 1 mL *asam sulfat 1 N* dan air secukupnya hingga larut, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung tobramisin dengan kadar lebih kurang 1,1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,22 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 55 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 1 mL *asam sulfat 1 N* dan air secukupnya sampai larut, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Larutan mengandung tobramisin dengan kadar lebih kurang 1,1 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,22 mg per mL.

Prosedur derivatisasi [Catatan Panaskan semua larutan pada suhu dan lama waktu pemanasan yang sama. Angkat dan letakkan pada tangas seluruh labu secara bersama-sama pada suhu konstan 60°.] Masukkan masing-masing 4,0 mL *Larutan baku*, *Larutan uji* dan air ke dalam labu tentukur 50-mL yang terpisah. Ke dalam masing-masing labu tentukur tambahkan 10 mL *Larutan A* dan 10 mL *Larutan C*, kocok dan tutup. Letakkan labu ke dalam tangas dengan suhu konstan 60°±2° dan panaskan selama 50 menit ± 5 menit. Angkat labu dari tangas dan diamkan selama 10 menit. Tambahkan *asetonitril P* ke dalam masing-masing labu hingga lebih kurang 2 mL di bawah tanda 50-mL, biarkan dingin sampai suhu ruang, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Larutan tersebut adalah *Larutan baku terderivatisasi*, *Larutan uji terderivatisasi* dan *Larutan blangko*.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *p-naftolbenzein P*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 2 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan* ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Larutan baku terderivatisasi* sampai tanda dan segera gunakan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 365 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara *p-naftolbenzein* dan tobramisin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku terderivatisasi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan waktu retensi relatif p-naftolbenzein dan tobramisin 0,6 dan1,0]*

Prosedur [Catatan Gunakan Larutan baku untuk indentifikasi respons puncak pelarut dan pereaksi.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku terderivatisasi*, *Larutan uji terderivatisasi* dan *Larutan blangko* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak tobramisin dari *Larutan uji terderivatisasi* dan *Larutan baku terderivatisasi*; C_S adalah kadar *Tobramisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar tobramisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi *Tobramisin BPFI* dalam µg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan jika pada etiket dinyatakan steril atau harus digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi lebih lanjut.

INJEKSI TOBRAMISIN
Tobramycin Injection

Injeksi Tobramisin adalah larutan steril Tobramisin Sulfat dalam air untuk injeksi, atau Tobramisin dalam air untuk injeksi yang dibuat dengan bantuan asam sulfat. Mengandung Tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tobramisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Encerkan sejumlah volume injeksi dengan air hingga kadar tobramisin 6 mg per mL dan lanjutkan seperti *uji A* yang tertera pada *Identifikasi* dalam *Tobramisin*, mulai dari "Totolkan masing-masing 3 µl larutan uji".

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji terderivatisasi* sesuai dengan *Larutan baku terderivatisasi* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,00 unit Endotoksin FI per mg tobramisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, jika diuji seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam uji *Sterilitas*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 6,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pereaksi 2,4-dinitrofluorobenzen, Pereaksi tris (hidroksimetil)aminometan, Larutan baku, Prosedur derivatisasi, Larutan resolusi dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*. Hitung jumlah dalam mg tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, dalam tiap mL injeksi dengan rumus:

$$C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Tobramisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; L* adalah jumlah tobramisin yang tertera pada etiket, dalam mg per mL; *D* adalah kadar tobramisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket, volume yang digunakan dan faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji terderivatisasi* dan *Larutan baku terderivatisasi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca atau plastik dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca tipe I.

SALEP MATA TOBRAMISIN
Tobramycin Ophthalmic Ointment

Salep mata Tobramisin mengandung tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tobramisin BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Pengencer Campuran *butil alkohol P–piridin P* (100:1).

Fase gerak Buat campuran *metanol P–kloroform P –amonium hidroksida* (60:25:30).

Penampak bercak Larutkan sejumlah *ninhidrin P* dalam *Pengencer*. Kadar larutan lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tobramisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah tobramisin salep mata setara dengan 3 mg tobramisin, kocok kuat secara mekanik dengan 2 mL *kloroform P*. Tambahkan 1 mL air, kocok kuat secara mekanik selama 1 menit, dan sentrifus selama 15 menit. Gunakan lapisan air jernih pada bagian atas.

Larutan A Campuran *Larutan baku –Larutan uji* (1:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 3 µL *Larutan baku, Larutan uji,* dan *Larutan A* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan larutan menguap, dan panaskan lempeng pada suhu 110° selama 15 menit. Segera semprot dengan *Penampak bercak*: bercak merah muda menunjukkan tobramisin, dan harga R_f pada *Larutan uji* dan *Larutan A*, sesuai dengan *Larutan baku*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Syarat lain Memenuhi persyaratan *Partikel logam* <1061>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak, Pereaksi 2,4-dinitrofluorobenzen, Pereaksi tris(hidroksimetil)aminometan, Larutan baku, Larutan resolusi, dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin.*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah salep mata setara dengan lebih kurang 4,5 mg tobramisin,

masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 50 mL *eter P* dan ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 20 hingga 25 mL air. Kumpulkan ekstrak air dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur derivatisasi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*, kecuali gunakan 15,0 mL *Larutan uji* sebagai pengganti 4,0 mL *Larutan uji*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*. Hitung jumlah dalam mg tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, dalam salep mata yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak tobramisin dari *Larutan uji terderivatisasi* dan *Larutan baku terderivatisasi*; C_S adalah kadar *Tobramisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar tobramisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi tobramisin dalam µg per mg *Tobramisin BPFI*; *F* adalah faktor konversi (0,001 mg per µg).

Wadah dan penyimpanan Dalam tube salep mata yang dapat dilipat.

TETES MATA TOBRAMISIN
Tobramycin Ophthalmic Solution

Tetes Mata Tobramisin mengandung Tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung satu atau lebih dapar, pendispersi, pengawet dan pengisotonis yang sesuai.

Baku pembanding *Tobramisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Larutan baku Timbang sejumlah *Tobramisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 3 mg per mL.

Larutan uji Gunakan tetes mata tobramisin.

Campuran larutan baku dan larutan uji Buat campuran sejumlah volume sama *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Prosedur Totolkan masing-masing 6 µl *Larutan uji, Larutan baku, campuran larutan baku dan larutan uji* pada lempeng kromatografi. Lakukan penetapan seperti uji *A* yang tertera pada *Identifikasi* dalam *Tobramisin*, dimulai dari "masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang sesuai".

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji terderivatisasi* sesuai dengan *Larutan baku terderivatisasi* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, jika diuji seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam uji *Sterilitas*.

pH <1071> Antara 7,0 dan 8,0.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pereaksi 2,4-dinitrofluorobenzen, Pereaksi tris(hidroksi-metil)aminometan dan *Larutan resolusi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin.*

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 33 mg *Tobramisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 20 mL air dan 1 mL *asam sulfat P* 1 N dan goyang hingga larut. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung *Tobramisin BPFI* lebih kurang 0,132 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes mata setara dengan lebih kurang 6 mg tobramisin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur derivatisasi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*, kecuali gunakan masing-masing 5,0 mL *Larutan baku* dan *Larutan uji*, sebagai pengganti masing-masing 4,0 mL *Larutan baku* dan *Larutan uji.*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*, kecuali gunakan kolom 4 mm x 15 cm dan pertahankan suhu kolom pada 40º.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Tobramisin*. Hitung jumlah dalam mg tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, dalam tetes mata yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}05\left(\frac{CE}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Tobramisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan tobramisin dalam *Tobramisin BPFI* dalam µg per mg; *V* adalah volume tetes mata dalam mL yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji terderivatisasi* dan *Larutan baku terderivatisasi.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari panas berlebih.

TOBRAMISIN UNTUK INJEKSI
Tobramycin for Injection

Tobramisin untuk Injeksi mengandung Tobramisin Sulfat setara dengan Tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tobramisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Menunjukkan reaksi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Tobramisin*.

B. Menunjukkan reaksi *Sulfat* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Larutan terkonstitusi Memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*, pada saat akan digunakan.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,00 unit Endotoksin FI per mg tobramisin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, jika diuji seperti tertera pada *Penyaringan membran* dalam uji *Sterilitas*. Gunakan 6 g jika tidak dikemas untuk pembuatan.

pH <1071> Antara 6,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 40 mg per mL (jika dikemas untuk pembuatan, dalam larutan terkonstitusi seperti tertera pada etiket).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat *Sisa pemijaran* dan *Logam berat* seperti tertera pada *Tobramisin*. Memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pereaksi 2,4-dinitrofluorobenzen, Pereaksi tris(hidroksimetil)aminometan, Larutan baku, Prosedur derivatisasi, Larutan resolusi dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*.

Larutan uji 1 (jika dinyatakan sebagai wadah dosis tunggal) Konstitusikan satu wadah tobramisin untuk injeksi dalam sejumlah volume air yang telah diukur saksama, sesuai dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. Keluarkan dengan saksama semua volume larutan, menggunakan alat suntik dengan jarum hipodermik, dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar tobramisin lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji 2 (jika pada etiket tertera jumlah tobramisin dalam volume larutan terkonstitusi) Konstitusikan satu wadah tobramisin untuk injeksi dalam sejumlah volume air yang telah diukur saksama, sesuai dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume larutan terkonstitusi, dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar tobramisin lebih kurang 0,2 mg per mL.

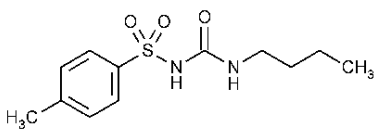
Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tobramisin*. Hitung jumlah dalam mg tobramisin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, dalam larutan yang dikeluarkan dari wadah atau dalam larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CE}{1000}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

L adalah jumlah tobramisin yang tertera pada etiket, dalam mg atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; *D* adalah kadar tobramisin dalam mg per mL *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket, atau volume larutan terkonstitusi yang digunakan dan pengenceran yang dilakukan; *C* adalah kadar *Tobramisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan tobramisin dalam *Tobramisin BPFI* dalam µg per mg; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji terderivatisasi* dan *Larutan baku terderivatisasi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injeksi*.

TOLBUTAMID
Tolbutamide



1-Butil-3-(p-tolilsulfonil)urea [64-77-7]

$C_{12}H_{18}N_2O_3S$ BM 270,35

Tolbutamid mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih, atau praktis putih; rasa agak pahit dan praktis tidak berbau.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Tolbutamid BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tolbutamid BPFI.*

Jarak lebur <1021> Antara 126º dan 130º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam.

Selenium <391> Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat, campur dengan 100 mg *magnesium oksida P*.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Urea non-sulfonil Larutkan 500 mg zat dalam 10 mL *amonium hidroksida* 0,5 *N*: kekeruhan tidak lebih dari opalesens lemah.

Syarat lain Jika pada etiket tertera tolbutamid steril, maka memenuhi syarat uji *Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Injeksi Tolbutamid*. Jika pada etiket tertera bahwa tolbutamid perlu diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, maka harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* <201> seperti tertera pada *Injeksi Tolbutamid*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *heksan P-air jenuh heksan-tetrahidrofuran P-etanol P-asam asetat glasial P* (475:475:20:15:9), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Larutkan sejumlah tolazamida, dalam *kloroform bebas etanol P* hingga kadar lebih kurang 3 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tolbutamid BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku internal*, hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara tolbutamid dan tolazamida tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif tolbutamid dan tolazamida berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Tolbutamid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak tolbutamid terhadap tolazamida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau memerlukan proses lebih lanjut.

TABLET TOLBUTAMID
Tolbutamide Tablets

Tablet Tolbutamid mengandung tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tolbutamid BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg tolbutamid, gerus dengan 50 mL *kloroform P* dan saring. Uapkan filtrat pada tangas uap hingga kering: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tolbutamid BPFI.*

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL *Dapar fosfat pH 7,4* seperti tertera pada *Larutan dapar* dalam *Pereaksi, Indikator dan Larutan*.

Alat tipe 2 : 75 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu diencerkan dengan air dan serapan larutan baku *Tolbutamid BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 226 nm. Jumlah *etanol P* yang digunakan untuk melarutkan *Tolbutamid BPFI* sebelum diencerkan dengan *Media disolusi* tidak lebih dari 1% dari jumlah total volume larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam *Tolbutamid.*

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg tolbutamid, masukkan dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 100,0 mL *Larutan baku internal* dan lebih kurang 20 butiran kaca. Tutup wadah dengan rapat dan kocok kuat secara mekanik selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus dan gunakan beningan.

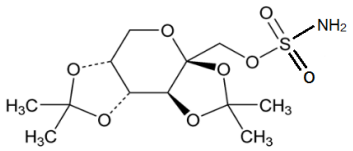
Prosedur Lakukan seperti tertera *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam *Tolbutamid*. Hitung jumlah dalam mg tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Tolbutamid BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak tolbutamid terhadap tolazamida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TOPIRAMAT
Topiramate



2,3:4,5-Di-O-isopropiliden-β-D-fruktopiranosa sulfamat [97240-79-4]

$C_{12}H_{21}NO_8S$ BM 339,36

Topiramat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_{21}NO_8S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

[Perhatian Hati-hati dalam penanganan topiramat karena diduga bersifat teratogenik].

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam diklorometan.

Baku pembanding *Topiramat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. Hindari dari panas berlebih dan kelembapan. *Fruktosa BPFI. Senyawa Sejenis A Topiramat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Topiramat BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Rotasi jenis <1081> Antara -28,6° dan -35,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 4-10 mg per mL dalam *metanol P* pada suhu 20°.

Sulfamat dan Sulfat Sulfamat dan Sulfat masing-masing tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan air dengan resistivitas tidak kurang dari 18 megohm-cm untuk pembuatan Fase gerak, Larutan baku dan Larutan uji.]*

Dapar Timbang saksama sejumlah *asam p-hidroksi benzoat P,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,8 g per L.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (2,5:97,5). Atur pH hingga 9,4 ± 0,5 dengan penambahan *natrium hidroksida LP*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu

lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *natrium sulfat anhidrat P* dan *asam sulfamat P*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar berturut-turut lebih kurang 4,5 dan 3,0 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 6,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor konduktivitas dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L47* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu detektor pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. *[Catatan Dapat digunakan "background suppresion unit" yang sesuai.]* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif puncak sulfamat dan sulfat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif puncak sulfamat terhadap sulfat adalah 0,44.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 70 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ion sulfat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{96{,}04}{142{,}04}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ion sulfat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar natrium sulfat dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar topiramat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang*; 96,04* dan *142,04* berturut-turut adalah bobot molekul anion sulfat dan natrium sulfat anhidrat.

Hitung persentase ion sulfamat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{96{,}09}{97{,}09}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ion sulfamat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar asam sulfamat dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar topiramat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *96,09* dan *97,09* brturut-turut adalah bobot molekul anion sulfamat dan asam sulfamat.

Cemaran organik *[Catatan Zat untuk rute sintetis, menggunakan Prosedur 2 atau Prosedur 3. Jika N-metiltopiramat adalah senyawa sejenis, disarankan menggunakan Prosedur 1 atau Prosedur 3.]*

Prosedur 1

Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%. Total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,20 mm yang telah dibasahi dengan *metanol P* dan dikeringkan di udara.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-metanol P-natrium klorida P* 0,5 M (7:3:10).

Penampak bercak Campuran larutan *fenol P* 30 mg per mL dalam *etanol P-asam sulfat pekat P* (95:5).

Larutan identifikasi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 40 mg per mL.

Larutan baku B Pipet sejumlah *Larutan baku A*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per mL.

Larutan baku C Pipet sejumlah *Larutan baku A*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 40 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan baku B, Larutan baku C* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap, keringkan di udara, semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan keringkan di udara, panaskan lempeng pada suhu 125º selama 10 menit, amati lempeng dibawah cahaya tampak. Bandingkan intensitas bercak sekunder pada *Larutan uji* dengan bercak utama pada *Larutan baku*: masing-masing ukuran dan intensitas bercak tidak lebih besar dari bercak *Larutan baku C. [Catatan Harga R_f topiramat dan senyawa sejenis A topiramat berturut-turut lebih kurang 0,65 dan 0,70. Abaikan tiap bercak pada kromatogram yang awal. Abaikan bercak yang sesuai pada senyawa sejenis A topiramat karena cemaran ini harus dihitung secara kuantitatif seperti tertera pada Prosedur 2.]*

Prosedur 2

Total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar. [Catatan Larutan harus dibuat segar.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 40 mg per mL. *[Catatan Jika perlu sonikasi untuk meningkatkan kelarutan.]*

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Fruktosa BPFI* dan *Senyawa sejenis A Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan

Larutan uji hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,3 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 55° dan suhu detektor pada 55º. Laju alir lebih kurang 0,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A topiramat dan topiramat tidak kurang dari 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang puncak topiramat tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif fruktosa, senyawa sejenis A topiramat dan topiramat berturut-turut 0,45; 0,9 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 50 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 5 kali waktu retensi topiramat dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_T adalah total respons puncak cemaran dan puncak topiramat; *F* adalah faktor respons relatif senyawa sejenis A topiramat, 1,2; faktor respons relatif semua puncak, 1,0. Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Batas (%)
Fruktosa	0,3
Senyawa sejenis A topiramat	0,3
Cemaran tidak diketahui	0,1

Prosedur 3

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P*-air (16:34). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 10 dan 0,04 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L15* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A topiramat dan topiramat tidak kurang dari 1,0; simpangan baku relatif pada 6 kali penyuntikan ulang, puncak topiramat tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak topiramat dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Topiramat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar topimarat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif senyawa sejenis A topiramat, 1,1; faktor respons relatif semua puncak, 1,0. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel2*.

Tabel 2

Nama	Batas (%)
Senyawa sejenis A topiramat	0,3
Cemaran lain	0,10
Total cemaran yang teridentifikasi berdasarkan Prosedur *3*	0,5

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (1:1). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan suhu detektor pada 50º. Laju alir lebih kurang 0,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom puncak analit tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase topiramat, $C_{12}H_{21}NO_8S$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Topiramat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar topiramat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Cemaran organik Prosedur 2,* Cantumkan prosedur *Cemaran organik* yang digunakan. Cantumkan zat diduga bersifat teratogenik.

TABLET TOPIRAMAT
Topiramate Tablets

Tablet Topiramat mengandung topiramat, $C_{12}H_{21}NO_8S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Topiramat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. Hindari dari panas berlebih dan kelembapan. *Senyawa Sejenis A Topiramat BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang diteteskan pada lempeng *natrium klorida P* atau *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Topiramat BPFI*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Larutan uji Serbukkan sejumlah tablet topiramat. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL. Kocok larutan selama lebih kurang 30 menit, sentrifus selama 10 menit. Saring alikot melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm. Gunakan filtrat.

Prosedur Teteskan 50 µL *Larutan baku* dalam lempeng *natrium klorida P,* biarkan kering dan tetapkan spektrum serapan inframerah pada bilangan gelombang antara 4000 cm^{-1} dan 650 cm^{-1}. Lakukan prosedur yang sama untuk *Larutan uji*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 20 menit

Lakukan penetapan jumlah topiramat, $C_{12}H_{21}NO_8S$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang saksama sejumlah *asam trifluoroasetat P,* larutkan dan encerkan dengan campuran air-*metanol P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 0,1%. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 1 µm.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias, kolom pelindung berukuran 4,0 mm x 1 cm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu detektor pada 40º. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase topiramat, $C_{12}H_{21}NO_8S$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Topiramat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah topiramat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), topiramat $C_{12}H_{21}NO_8S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2

Media disolusi: 900 mL air, diawaudarakan

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 40 menit

Lakukan penetapan jumlah topiramat, $C_{12}H_{21}NO_8S$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran air-*asetonitril P* (1:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (L/900) mg per mL. L adalah jumlah topiramat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30° dan suhu detektor pada 50º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase topiramat, $C_{12}H_{21}NO_8S$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Topiramat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah topiramat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 40 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), topiramat $C_{12}H_{21}NO_8S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 3

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah topiramat, $C_{12}H_{21}NO_8S$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (1:1).

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (45:55). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,1 mg per mL. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (L/900) mg per mL. L adalah jumlah topiramat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan suhu detektor pada 50º. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase topiramat, $C_{12}H_{21}NO_8S$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Topiramat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah topiramat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), topiramat $C_{12}H_{21}NO_8S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Sulfamat dan Sulfat Ion sulfamat dan ion sulfat masing-masing tidak lebih dari 0,25%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan air dengan resistivitas tidak kurang dari 18 megohm-cm untuk pembuatan Fase gerak, Larutan baku dan Larutan uji.]*

Dapar Timbang saksama sejumlah *asam p-hidroksi benzoat P,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,8 g per L.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (2,5:97,5). Atur pH hingga 9,4 ± 0,5 dengan penambahan *Natrium Hidroksida LP*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *natrium sulfat anhidrat P* dan *asam sulfamat P*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,015 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet topiramat. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu

tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL. Tambahkan *Fase gerak* hingga lebih kurang 80% volume labu, kocok selama 30 menit. Sonikasi selama 10 menit dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus larutan dan saring sejumlah larutan melalui penyaring membran polietersulfonat dengan porositas 0,45 µm, buang 3 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor konduktivitas dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L47* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu detektor pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. *[Catatan Dapat digunakan "background suppresion unit" yang sesuai.]* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif puncak sulfamat dan sulfat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif puncak sulfamat adalah 0,44 terhadap puncak ion sulfat.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 70 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ion sulfat dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{96{,}04}{142{,}04}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ion sulfat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar natrium sulfat dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar topiramat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 96,04* dan *142,04* berturut-turut adalah bobot molekul anion sulfat dan natrium sulfat anhidrat.

Hitung persentase ion sulfamat dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{96{,}09}{97{,}09}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ion sulfamat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar asam sulfamat dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar topiramat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 96,09* dan *97,09* brturut-turut adalah bobot molekul anion sulfamat dan asam sulfamat.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,2 dan 0,6 mg per mL.

Larutan identifikasi puncak Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,6 mg per mL.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan identifikasi puncak,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak dengan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel [Catatan Identifikasi puncak senyawa sejenis A topiramat dan topiramat dengan waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak topiramat dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Topiramat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar topiramat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A topiramat	0,66	1,1	0,5
Topiramat	1,0	-	-
Cemaran tidak spesifik	-	-	0,2
Total cemaran	-	-	0,7

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama sejumlah *amonium asetat P,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,54 g per L. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Pengencer Campuran *metanol P*-air (1:4).

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (1:4). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 12 tablet topiramat berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL. *[Catatan Kocok kuat selama lebih kurang 30 menit, saring sejumlah larutan melalui penyaring membran PTFE dengan porositas 0,45 µm.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35° dan suhu detektor pada 35º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase topiramat, $C_{12}H_{21}NO_8S$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Topiramat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar topiramat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali. Hindari dari kelembapan.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Disolusi Uji 1*, cantumkan uji disolusi yang digunakan.

TRAGAKAN
Tragacanth

Gom tragakan [9000-65-1]

Tragakan adalah eksudat kering gom dari *Astragalus gummifer* Labillardiere atau spesies Asiatic lain dari *Astragalus* (Familia *Leguminosae).*

Pemerian Tidak berbau; mempunyai rasa tawar; seperti lendir.

Karakteristik botani

Tragakan Fragmen, datar, lamela, kadang-kadang melengkung atau helaian lurus atau spiral melengkung dengan ketebalan dari 0,5 mm sampai 2,5 mm; warna putih hingga kuning muda, bening dan susunannya bertonjolan, patahannya pendek. Lebih mudah diserbukkan apabila dipanaskan pada suhu hingga 50º: tidak berbau, rasa tawar seperti lendir.

Jaringan Helaian tragakan menjadi lunak dalam air dan menjadi lengket dalam air atau *gliserin P*, terbentuk banyak lamela dan sedikit butiran-butiran tepung.

Serbuk tragakan Putih hingga putih kekuningan. Bila diamati di dalam tetesan air, menunjukkan sejumlah fragmen angular dari musilago dengan lamela melingkar atau tidak beraturan, kadang-kadang butiran tepung berdiameter sampai 25 µm sebagian besar sederhana, sferis hingga elip, kadang-kadang berkumpul 2 butir sampai 4 butir, beberapa butir mengembang dan beberapa diantaranya berubah. Serbuk menunjukkan beberapa atau tidak ada fragmen jaringan tanaman berlignin (Gom India).

Identifikasi Tambahkan 1 g zat ke dalam 50 mL air: akan mengembang dan terbentuk musilago yang halus, hampir serba sama, kental dan tembus cahaya, bebas dari fragmen-fragmen sel.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli.*

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

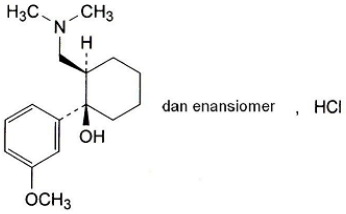
Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 40 bpj.

Gom karaya Didihkan 1 g zat dengan 20 mL air hingga terbentuk musilago, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* dan didihkan kembali campuran selama 5 menit: tidak terjadi warna merah muda atau merah.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TRAMADOL HIDROKLORIDA
Tramadol Hydrochloride



(±)-cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil) siklo-heksanol hidroklorida[36282-47-0]

$C_{16}H_{25}NO_2$.HCl BM 299,84

Tramadol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{25}NO_2$.HCl dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk kristal, putih. Sangat mudah larut dalam air dan dalam metanol; sangat tidak larut dalam aseton.

Baku pembanding *Tramadol Hidroklorida BPFI, Senyawa sejenis A Tramadol BPFI, Senyawa sejenis B Tramadol BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tramadol Hidroklorida BPFI.*

B. Larutan dalam air (1:100) menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

Keasaman Larutkan 500 mg zat dalam air dan encerkan hingga 10 mL. Tambahkan 0,2 mL *merah metil LP* dan 0,2 mL *asam hidroklorida 0,01 N LV* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,4 mL *natrium hidroksida 0,01 N* untuk membentuk warna kuning.

Air <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 0,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Klorida Tidak kurang dari 11,6% dan tidak lebih dari 12,1%; timbang saksama 150 mg zat, larutkan dalam 40 mL air, tambahkan dengan pengadukan 7,5 mL *asam nitrat 4 N* dan 15,0 mL *perak nitrat 0,1 N* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan sistem elektroda kaca-perak.

Tiap mL amonium tiosianat 0,1 N setara dengan 3,545 mg klorida.

2-(dimetilaminometil)-1-sikloheksanon hidroklorida Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *toluen P-isopropil-alkohol P-amonia P* 25% dalam air (80:19:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *2-(dimetilaminometil)-1-sikloheksanon hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan natrium nitrit Timbang saksama lebih kurang 2,5 g *natrium nitrit P*, larutkan dalam 50 mL air.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng dalam bejana yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat sampai 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, semprot dengan *Dragendorff LP*, dan keringkan di udara selama 5 menit. Semprot lempeng yang telah kering dengan *Larutan natrium nitrit* sampai terlihat bercak 2 (dimetilaminometil)-1-siklo heksanon hidroklorida dari *Larutan baku*. Bercak lain pada kromatogram *Larutan uji* yang sesuai dengan 2 (dimetilaminometil)-1-siklo heksanon hidroklorida, tidak lebih intensif dari bercak pada kromatogram *Larutan baku*.

Cemaran organik Senyawa sejenis A tramadol tidak lebih dari 0,2%; Masing-masing cemaran selain senyawa sejenis A tramadol tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,4%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam trifluoroasetat Larutkan 0,5 mL *asam trifluoroasetat P* dalam 1000 mL air.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam trifluoroasetat P-asetonitril P* (700:300). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Tramadol Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Tramadol Hidroklorida BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tramadol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 150 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis A tramadol dan tramadol berturut-turut lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A tramadol dan tramadol tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tramadol hidroklorida, $C_{16}H_{25}NO_2$.HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Tramadol hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan simpan pada suhu ruang terkendali.

INJEKSI TRAMADOL HIDROKLORIDA
Tramadol Hydrochloride Injection

Injeksi Tramadol Hidroklorida adalah larutan steril dari tramadol hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung tramadol hidroklorida, $C_{16}H_{25}NO_2$.HCl tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tramadol Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan, higroskopik, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Z-Tramadol Hidroklorida BPFI*. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Pipet sejumlah larutan setara dengan 2 mg tramadol hidroklorida, uapkan pada tangas air hingga kering. Tambahkan 3-4 tetes larutan *asam sitrat P* 2% dalam *asetat anhidrida P*, panaskan pada tangas air pada suhu 90° selama 3-5 menit: terjadi warna merah ungu.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,75 unit Endotoksin FI per mg tramadol hidroklorida.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,0.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar asetat pH 4,5, Fase gerak, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Z-Tramadol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku 2 Pipet 1 mL *Larutan uji* dan 3 mL *Larutan baku 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Respons puncak pada waktu retensi Z-tramadol yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak Z-tramadol *Larutan baku 2* (0,3%) dan total respons puncak senyawa sejenis yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak tramadol *Larutan baku 2* (1,0%).

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar asetat pH 4,5 Timbang 18 g *natrium asetat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dengan 9,8 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Campuran *Dapar asetat pH 4,5-metanol P* (65:35), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan

penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tramadol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg tramadol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 271 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tramadol hidroklorida, $C_{16}H_{25}NO_2$.HCl, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Tramadol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar tramadol hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda sebaiknya dari kaca tipe 1, terlindung dari cahaya.

TABLET TRAMADOL HIDROKLORIDA
Tramadol Hydrochloride Tablets

Tablet Tramadol Hidroklorida mengandung Tramadol Hidroklorida, $C_{16}H_{25}NO_2$.HCl tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tramadol Hidroklorida BPFI. Senyawa Sejenis A Tramadol BPFI.*

Identifikasi

A. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg tramadol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 20 mL *diklorometan P* dan sonikasi. Saring beningan dan masukkan filtrat ke dalam corong pisah. Ekstraksi lapisan diklorometan dua kali, tiap kali dengan 10 mL *natrium hidroksida 2 N* dan buang lapisan air. Keringkan lapisan diklorometan dengan *natrium sulfat anhidrat P* berlebih, dan saring. Uapkan larutan dalam aliran nitrogen sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tramadol Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{25}NO_2$.HCl yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Fase gerak*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tramadol Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,055 mg per mL.

Larutan uji Pipet 9 mL alikot, saring dengan penyaring yang sesuai, buang 3,0 mL filtrat pertama.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tramadol hidroklorida, $C_{16}H_{25}NO_2$.HCl yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Tramadol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; L adalah jumlah mg tramadol hidroklorida dalam tablet yang tertera pada etiket; V adalah volume *Media disolusi* dalam mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{16}H_{25}NO_2$.HCl dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, *Fase gerak*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-mL tambahkan 70 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, sonikasi hingga tablet hancur, kocok secara mekanik selama 10 menit. Encerkan

dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda. Saring sejumlah larutan melalui penyaring yang sesuai, buang 20 mL filtrat pertama. Pipet 10 mL filtrat ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan asam hidroklorida 0,1 N sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tramadol hidroklorida, $C_{16}H_{25}NO_2$.HCl dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Tramadol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar tramadol hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A dan *Fase gerak* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Tramadol Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Tramadol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tramadol Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 6 µg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet 5 mL *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg tramadol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 35 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 5 menit dan kocok secara mekanik selama 10 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 3,9 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak tramadol dan senyawa sejenis A tramadol pada *Larutan kesesuaian sistem* tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan sensitivitas* tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 0{,}1$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak utama *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Tramadol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar tramadol hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif (seperti tertera pada *Tabel*). *[Catatan Abaikan puncak pelarut atau eksipien]*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A tramadol	0,85	1,0	0,2
Tramadol hidroklorida	1,00	-	-
1-(3-metoksi fenil)-2-(dimetil amino metil)sikloheks-1-en hidroklorida	5,27	1,0	0,2
1-(3-metoksi fenil)-2-(dimetil amino metil)sikloheks-6-en hidroklorida	4,27	1,27	0,2
Cemaran yang tidak diketahui	-	1,0	0,2
Total cemaran	-	-	0,7

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Encerkan 5 mL *asam perklorat P* dengan 950 mL air dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 4 mL *amonia P* 25%, encerkan dengan air sampai tanda, dan kocok. Atur pH hingga 2,2 ± 0,2 dengan penambahan *amonia P* 25%.

Fase gerak Campuran *asetonitril P* - *Larutan A* (23:77). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tramadol Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara

dengan lebih kurang 50 mg tramadol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 70 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, sonikasi selama 5 menit dan kocok selama 10 menit. Encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda, dan kocok. Saring sebagian larutan melalui penyaring yang sesuai, buang 20 mL filtrat pertama. Pipet 10 mL filtrat ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,1 N* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

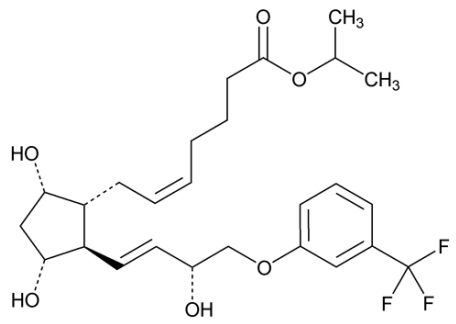
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tramadol hidroklorida, $C_{16}H_{25}NO_2$.HCl, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Tramadol Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar tramadol hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

TRAVOPROST
Travoprost



Isopropil (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroksi-2-[(1E,3R)-3-hidroksi-4-[(α,α,α-trifluoro-m-tolil)oksi]-1-butenil]siklopentil]-5-heptanoat [157283-68-6]
$C_{26}H_{35}F_3O_6$ BM 500,55

Travoprost mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{26}H_{35}F_3O_6$, dihitung terhadap zat anhidrat bebas pelarut. *[Perhatian Lakukan dengan hati-hati untuk mencegah kontak dengan badan.]*

Pemerian Minyak kental, jernih dan tidak berwarna.

Kelarutan Tidak larut dalam air.

Baku pembanding *Travoprost BPFI;* Larutan dalam campuran asetonitril-air (30:70), simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Setelah ampul dibuka simpan sisa dengan bantuan nitrogen dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Penjerap Campuran *Silika gel P* yang mengandung perak nitrat 20%.

Fase gerak Campuran *etil asetat P-etanol P* (4:1).

Penampak bercak Asam fosfomolibdat P dalam *etanol P* hingga kadar lebih kurang 20%.

Larutan baku Gunakan *Travoprost BPFI.*

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *[Catatan Jika perlu totolkan secara bertahap 1-2 µL, biarkan mengering dan ulangi kembali, agar bercak tidak melebar] Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Biarkan bercak mengering, masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*, biarkan hingga *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak,* panaskan lempeng pada suhu 80º-120º. Bercak travoprost berwarna hitam. Warna dan harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Air <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan menggunakan 0,2 g zat dalam campuran *asetonitril P-metanol P* (1:1), 1 mL titran setara dengan 2 mg air.

Rotasi jenis <1081> Antara +52,0° dan +58,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 20 mg per mL dalam *etanol mutlak P,* dengan menggunakan sumber cahaya lampu raksa pada 365 nm.

Etil asetat Tidak lebih dari 5000 bpj. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *etil asetat P*, larutkan dan encerkan dengan *N,N-dimetilasetamida P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *N,N-dimetilasetamida P* hingga kadar lebih kurang 0,02 g per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler leburan silika berukuran 0,53 mm x 30 m berisi fase diam *G16* dengan ukuran partikel 1 µm. Gunakan gas *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 4 mL per menit. Suhu injektor dan detektor berturut-turut 140° dan 240°. Kolom dikondisikan pada suhu yang diprogram sebagai berikut:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (°/menit)	Suhu akhir (°)	Waktu tahan pada suhu akhir (menit)
55	0	55	6
55	25	240	20

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara *etil asetat P* dan puncak berdekatan lain tidak kurang dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15% *[Catatan Waktu retensi etil asetat lebih kurang 2 sampai 5 menit.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar etil asetat dalam bpj dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar etil asetat dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar travoprost dalam g per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan lebih kurang 100 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_T adalah jumlah semua respons puncak*; F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A travoprost	0,11	1,0	0,2
Derivat epoksid	0,55	1,0	0,4
15-*epi* Diastereomer	0,90	1,1	0,1
5,6-*trans* Isomer	1,16	1,0	3,5
15-Keto derivat	1,45	1,6	0,3
Cemaran lain	-	-	0,1
Total cemaran	-	-	4,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Pipet lebih kurang 2 mL *asam fosfat P,* encerkan dengan 1 L air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *natrium hidroksida LP.*

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (3:7). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Gunakan *Travoprost BPFI* 0,5 mg per mL tanpa pengenceran.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan 15 mL *asetonitril P.* Tambahkan 25 mL air, campur, diamkan hingga suhu ruang. Encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak travoprost dan 5,6-trans isomer tidak kurang dari 1,5; efisiensi kolom puncak analit tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Travoprost BPFI mengandung sejumlah kecil 5,6-trans isomer. Waktu retensi relatif travoprost dan 5,6-trans isomer berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,1.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase travoprost, $C_{26}H_{35}F_3O_6$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Travoprost BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar travoprost dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dengan bantuan nitrogen, tidak tembus cahaya, pada suhu antara -25° dan -15°.

TETES MATA TRAVOPROST
Travoprost Ophthalmic Solution

Tetes Mata Travoprost adalah larutan steril travoprost dalam air yang didapar. Mengandung travoprost, $C_{26}H_{35}F_3O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung stabilisator, dapar dan antimikroba yang sesuai. *[Perhatian Lakukan dengan hati-hati untuk mencegah kontak dengan badan.]*

Baku pembanding *Travoprost BPFI;* Larutan dalam campuran asetonitril-air (30:70), simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Setelah ampul dibuka simpan sisa dengan bantuan nitrogen dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa sejenis A travoprost BPFI.*

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*.

pH <1071> Antara 5,5 dan 6,5.

Senyawa sejenis A travoprost Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Pipet lebih kurang 1 mL *asam fosfat P,* encerkan dengan 1 L air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *natrium hidroksida LP.*

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (6:19). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Travoprost BPFI,* larutkan dan encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (1:4), hingga kadar lebih kurang 0,3 µg per mL.

Larutan uji Gunakan larutan tetes mata tanpa pengenceran.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom puncak analit tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A travoprost dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A travoprost dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Travoprost BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar travoprost dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Cemaran organik Total cemaran tidak lebih dari 5,5% termasuk senyawa sejenis A travoprost. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak travoprost dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Travoprost BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar travoprost dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.* Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Faktor respons relatif	Batas (%)
5,6-*trans* Isomer	1,1	1,0	5,0
15-Keto derivat	1,4	1,7	1,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang *Natrium 1-oktanasulfonat P*, larutkan dan encerkan dalam air, hingga kadar lebih kurang 2,18 mg per mL, atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Dapar* (17:33). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Travoprost BPFI*, larutkan dan encerkan dengan campuran *asetonitril P*-air (3:7), hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan uji Gunakan larutan tetes mata tanpa pengenceran.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam komatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak travoprost dan 5,6-trans isomer tidak kurang dari 1,5; efisiensi kolom puncak analit tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Travoprost BPFI mengandung sejumlah kecil 5,6-trans isomer. Waktu retensi relatif travoprost dan 5,6-trans isomer lebih kurang 1,0 dan 1,1.]*

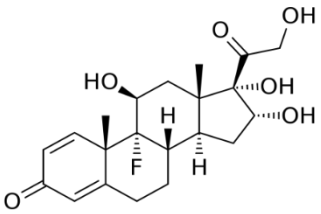
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase travoprost, $C_{26}H_{35}F_3O_6$, dalam larutan tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Travoprost BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar travoprost dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu antara 2° dan 25°.

TRIAMSINOLON
Triamcinolone



9-Fluoro-11β,16α,17,21-tetrahidroksipregna-1,4-diena-3,20-dion [124-94-7]

$C_{21}H_{27}FO_6$ BM 394,43

Triamsinolon mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{27}FO_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol.

Baku pembanding *Triamsinolon BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Bahan ini bersifat higroskopis.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Triamsinolon BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Triamsinolon BPFI;* serapan masing-masing dihitung terhadap zat kering pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Rotasi jenis <1081> Antara +65°dan +72°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan 2 mg per mL dalam *dimetilformamida P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 25 bpj.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P* (lebih kurang 40:60), saring dan awaudarakan sehingga waktu retensi triamsinolon dan hidrokortison berturut-turut lebih kurang 5 menit dan 10 menit.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *hidrokortison P*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Triamsinolon BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam *Larutan baku internal*, encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat; lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara triamsinolon dan hidrokortison tidak kurang dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg triamsinolon, $C_{21}H_{27}FO_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Triamsinolon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak triamsinolon terhadap hidrokortison dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TABLET TRIAMSINOLON
Triamcinolone Tablets

Tablet Triamsinolon mengandung Triamsinolon, $C_{21}H_{27}FO_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Triamsinolon BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Bahan ini bersifat higroskopis, lindungi dari lembab.

Identifikasi Digesti sejumlah serbuk halus tablet, setara dengan lebih kurang 25 mg triamsinolon dalam 25 mL *aseton P* selama 15 menit. Saring melalui penyaring kaca masir porositas halus dan alirkan ke dalam lebih kurang 100 mL pelarut *heksan P,* goyang cairan dan biarkan selama 30 menit. Kumpulkan hablur yang terbentuk, cuci hablur sebanyak 3 kali, tiap kali dengan 10 mL air dan dilanjutkan pembilasan dengan 2 mL *aseton P,* keringkan pada 60^0 selama 1 jam; spektrum serapan inframerah hablur kering yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Triamsinolon BPFI.*

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL asam hidroklorida 0,01 N

Alat tipe 1: 100 rpm

Waktu: 45 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{27}FO_6$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot dan serapan larutan baku *Triamsinolon BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{21}H_{27}FO_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Larutan baku* dan *Sistem Kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Triamsinolon*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg triamsinolon, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 50,0 mL *Larutan baku internal*, kocok kuat secara mekanik selama 10 menit. Sentrifugasi selama 10 menit atau hingga diperoleh beningan yang jernih.

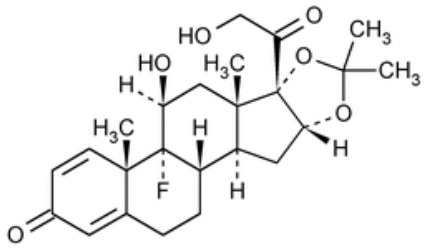
Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam *Triamsinolon [Catatan Waktu retensi relatif triamsinolon dan hidrokortison berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,9]*. Hitung jumlah dalam mg triamsinolon, $C_{21}H_{27}FO_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)50C$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak triamsinolon terhadap hidrokortison dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Triamsinolon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TRIAMSINOLON ASETONIDA
Triamcinolone Acetonide



9-Fluoro-11β,16α,17,21-tetrahidroksipregna-1,4-diena-3,20-dion siklik 16,17-asetal dengan aseton [76-25-5]
$C_{24}H_{31}FO_6$ BM 434,51

Triamsinolon Asetonida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{31}FO_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai krem; berbau sangat lemah.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol mutlak, dalam kloroform dan metanol.

Baku pembanding *Triamsinolon Asetonida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Untuk analisis kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Fluoksimesteron BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dihablurkan kembali dari *metanol P* dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Triamsinolon Asetonida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Triamsinolon Asetonida BPFI.*

Rotasi jenis <1081> Antara +118° dan +130°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per mL dalam *dimetilformamida P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 25 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 1,0 g zat dalam krus, pijarkan hati-hati dalam tanur pada suhu lebih kurang 550° hingga mengarang. Dinginkan, tambahkan 5 tetes *asam sulfat P* dan 2 mL *asam nitrat P*, panaskan hati-hati hingga reaksi selesai, kemudian pijarkan dalam tanur pada suhu 500° sampai 600° hingga semua arang terbakar sempurna. Dinginkan, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P* dan uapkan perlahan-lahan di atas uap hingga kering. Basahi residu dengan 1 tetes *asam hidroklorida P* dan 5 mL air panas dan digesti selama 2 menit. Tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP*, kemudian tambahkan *amonium hidroksida 6 N* tetes demi tetes hingga bereaksi basa. Asamkan larutan dengan *asam asetat 1 N*, tambahkan 1 mL berlebih, pindahkan ke dalam gelas piala dan tambahkan air hingga 10 mL. Pipet 2,5 mL (setara dengan 25 µg Pb) *Larutan baku timbal* seperti tertera pada *Uji Batas Timbal* <401> ke dalam gelas piala kedua, tambahkan 3 mL air dan 1 tetes *fenolftalein LP*, basakan larutan dengan *amonium hidroksida 6 N*, kemudian asamkan dengan *asam asetat 1 N*, dan tambahkan 1 mL berlebih. Encerkan dengan air hingga 10 mL. Pada tiap gelas piala tambahkan 5 mL *hidrogen sulfida LP* segar, campur dan biarkan selama 5 menit. Saring tiap larutan secara terpisah melalui penyaring membran datar tahan asam berwarna putih dengan porositas 0,22 µm dan diameter 25 mm, kumpulkan endapan pada cakram penyaring: warna endapan dari larutan uji tidak lebih gelap dari larutan pembanding.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran tidak lebih dari 0,8%.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (17:8). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 25 mL *metanol P*, kocok kuat, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara triamsinolon asetonida dan puncak cemaran tidak kurang dari 1,0.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 4 kali waktu retensi triamsinolon asetonida dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$50C\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *Fluoksimesteron BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Triamsinolon Asetonida BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 75 µg per mL. Campur sejumlah volume sama larutan dan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 37,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 37 mg zat; lakukan seperti tertera pada *Larutan baku.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Atur laju alir hingga waktu retensi triamsinolon asetonida lebih kurang 14,5 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatgram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara triamsinolon asetonida dan fluoksimesteron tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (15 µl sampai 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak baku internal dan triamsolon asetonida. Hitung jumlah dalam mg triamsinolon asetonida, $C_{24}H_{31}FO_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Triamsinolon Asetonida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak triamsinolon asetonida terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan antara 15º dan 30º.

INJEKSI SUSPENSI TRIAMSINOLON ASETONIDA
Triamcinolone Acetonide Injectable Suspension

Injeksi Suspensi Triamsinolon Asetonida adalah suspensi steril triamsinolon asetonida dalam media air yang sesuai. Mengandung Triamsinolon Asetonida, $C_{24}H_{31}FO_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Triamsinolon Asetonida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Untuk analisis kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Ekstraksi sejumlah volume injeksi setara dengan 50 mg triamsinolon asetonida sebanyak dua kali, tiap kali dengan 10 mL *eter bebas peroksida P* dan buang ekstrak eter. Saring dengan bantuan pompa pengisap, cuci dengan sedikit air dan keringkan residu pada suhu 105^0 selama 1 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Triamsinolon Asetonida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per mL dalam *metanol P*, menggunakan residu yang diperoleh pada *Uji A*, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Triamsinolon Asetonida BPFI.*

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 4,4 unit Endotoksin FI per mg triamsinolon asetonida.

Keseragamaan sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah fluoksimesteron, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 84 µg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Triamsinolon Asetonida BPFI,* larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 200 µg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL.

Larutan uji persediaan Larutkan sejumlah volume injeksi yang baru dikocok dalam *metanol P* hingga kadar triamsinolon asetonida lebih kurang 200 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* dan encerkan dengan *Larutan baku internal* hingga kadar triamsinolon asetonida lebih kurang 80 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak triamsinolon asetonida dan fluoksimesteron tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

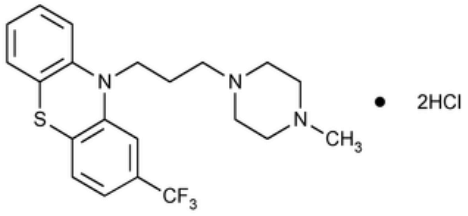
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang antara 15 dan 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase triamsinolon asetonida, $C_{24}H_{31}FO_6$, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak triamsinolon asetonida dan fluoksimesteron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Triamsinolon Asetonida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar triamsinolon asetonida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I dan terlindung dari cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali dan tidak boleh dibekukan.

TRIFLUOPERAZIN HIDROKLORIDA
Trifluoperazine Hydrochloride



10-[3-(4-Metil-1-piperazinil)propil]-2-(trifluorometil)fenotiazin dihidroklorida [440-17-5]
$C_{21}H_{24}F_3N_3S.2HCl$ BM 480,42

Trifluoperazin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{21}H_{24}F_3N_3S.2HCl$ dihitung terhadap zat kering dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai kuning pucat; praktis tidak berbau; rasa pahit; melebur pada suhu lebih kurang 242° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; tidak larut dalam eter dan dalam benzen.

Baku pembanding *Trifluoperazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan.
[Catatan Lakukan seluruh prosedur pengujian terhadap zat atau baku pembanding tanpa penundaan, lindungi terhadap cahaya langsung atau gunakan alat kaca aktinik rendah.]

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Trifluoperazin Hidroklorida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet dari larutan 10 µg per mL dalam *asam hidroklorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 255 nm, berbeda tidak lebih dari 2,0%.

C. Larutan (1 dalam 100) menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

D. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *aseton P-amonium hidroksida P* (200:1).

Penampak bercak Larutkan 100 mg *asam kloroplatinat P* dalam 1 mL *asam hidroklorida 1 N*, dan tambahkan 25 mL larutan *kalium iodida P* (1 dalam 25), encerkan dengan air hingga 100 mL, kemudian tambahkan 0,5 mL *asam format P*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Trifluoperazin Hidroklorida BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 nm. Biarkan bercak kering, dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak:* harga R_f bercak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan dari *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 1,7 dan 2,6; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat yang telah dikeringkan, larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P* dan tambahkan *kristal violet LP* dan 15 mL *raksa(II) asetat LP*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir hijau-biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 24,02 mg $C_{21}H_{24}F_3N_3S.2HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan antara 15º dan 30º.

TABLET TRIFLUOPERAZIN HIDROKLORIDA
Trifluoperazine Hydrochloride Tablets

Tablet Trifluoperazin Hidroklorida mengandung trifluoperazin hidroklorida, setara dengan trifluoperazin, $C_{21}H_{24}F_3N_3S$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Trifluoperazin Hidroklorida BPFI*; keringkan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *[Catatan Lakukan proses pembuatan Larutan baku dan Larutan uji, atau larutan yang mengandung keduanya tanpa ditunda, dibawah cahaya redup atau menggunakan gelas aktinik rendah.]*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Triturasi sejumlah serbuk tablet, setara dengan 10 mg zat, tambahkan 10 mL *metanol P*, sentrifus. 5 µL larutan ini memenuhi uji *Identifikasi cara D* seperti tertera dalam *Trifluoperazin Hidroklorida*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL, *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 1: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah trifluoperazin, $C_{21}H_{24}F_3N_3S$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi,* dan serapan larutan baku *Trifluoperazin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama secara spektorofotmetri pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 255 nm. (Lakukan penetapan nilai analisis yang ditetapkan pada panjang gelombang 255 nm mengurangkan serapan pada 278 nm terhadap serapan pada 255 nm.)

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{21}H_{24}F_3N_3S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang lebih kurang 2,9 g *dl-10-asam kamfersulfonat*, tambahkan 200 mL air dan aduk sampai larut sempurna, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 M*, encerkan dengan *metanol P* sampai 1000 mL, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Trifluoperazin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 12 µg per mL (10 µg trifluoperazin per mL).

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg trifluoperazin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL yang kedua, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 262 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*.

Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak trifluoperazin tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

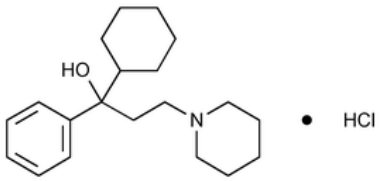
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg trifluoperazin, $C_{21}H_{24}F_3N_3S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2C\left(\frac{407{,}51}{480{,}43}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar dalam mg per mL *Trifluoperazin Hidroklorida BPFI* dari *Larutan baku*; 407,51 dan 480,43 berturut-turut adalah bobot molekul trifluoperazin dan trifluoperazin hidroklorida; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TRIHEKSIFENIDIL HIDROKLORIDA
Trihexyphenidyl Hydrochloride



(±)-α-Sikloheksil-α-fenil-1-piperidinpropanol hidroklorida [52-49-3]
$C_{20}H_{31}NO.HCl$ BM 337,93

Triheksifenidil Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{31}NO.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih; bau lemah; melebur pada suhu lebih kurang 250°.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Triheksifenidil BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

pH <1071> Antara 5,2 dan 6,2; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar 10 mg per mL.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Triheksifenidil Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku persediaan* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan* kadar. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak triheksifenidil dan senyawa sejenis A triheksifenidil tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%; perbandingan *"Signal to noise"* tidak kurang dari 50. *[Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung

persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak triheksifenidil hidroklorida dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar triheksifenidil dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Abaikan puncak lebih kecil dari 0,02%.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A triheksifenidil	0,47	0,5
Triheksifenidil	1,0	-
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Tambahkan 0,2 mL *trietilamin P* dalam 200 mL air dan campur. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A* (75:25). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P*, hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 1300 lempeng teoritis: faktor ikutan tidak lebih dari 3,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 3 kali waktu retensi triheksifenidil dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase triheksifenidil hidroklorida, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar triheksifenidil hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET TRIHEKSIFENIDIL HIDROKLORIDA
Trihexyphenidyl Hydrochloride Tablets

Tablet Triheksifenidil Hidroklorida mengandung Triheksifenidil Hidroklorida, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Timbang dan serbukkan sejumlah tablet setara dengan 20 mg triheksifenidil hidroklorida hingga halus kemudian triturasi dengan 25 mL *kloroform P*. Saring dan uapkan filtrat dengan pemanasan sedang hingga lebih kurang 10 mL. Pindahkan larutan ke dalam 100 mL *n-heksana P:* terbentuk endapan putih. Diamkan campuran selama 30 menit, saring endapan melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm. Cuci hablur dengan sedikit *n-heksan P*, biarkan kering di udara: serapan spektrum inframerah hablur yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI.*

B. Endapan yang diperoleh dari *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

C. Waktu retensi relatif kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL; dapar asetat pH 4,50 ±0,05 dibuat dengan mencampurkan 2,99 g *natrium asetat trihidrat P* dan 1,66 mL *asam asetat glasial P*, dengan air hingga 1000 mL.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan hijau bromokresol Larutkan 250 mg *hijau bromokresol P* dalam campuran 15 mL air dan 5 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga 500 mL, campur. Ekstraksi 250 mL larutan dua kali, tiap kali dengan 100 mL *kloroform P*, buang ekstrak kloroform.

Blangko Masukkan sejumlah volume sama *Media disolusi* ke dalam tabung sentrifuga 50 mL.

Larutan uji Pipet alikot setara dengan lebih kurang 50 µg triheksifenidil hidroklorida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku* yang dilarutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar sesuai dengan *Larutan uji*, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL.

Prosedur Tambahkan 5 mL *hijau bromokresol LP* dan 10,0 mL *kloroform P* ke masing-masing tabung *Blangko*, *Larutan uji* dan *Larutan baku*, sumbat tabung, kocok kuat tidak kurang dari 20 detik. Sentrifus, pisahkan campuran, dan buang lapisan bagian atas. Saring masing-masing lapisan kloroform melalui kertas saring. Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{31}NO.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 415 nm. Blangko digunakan untuk men-set alat (membuat nol). Hitung jumlah $C_{20}H_{31}NO.HCl$ yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), $C_{20}H_{31}NO.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Tambahkan 0,2 mL *trietilamin P* ke dalam 200 mL air, campur. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A* (75:25). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Triheksifenidil Hidroklorida*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Triheksifenidil BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 20 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan sejumlah volume *asam hidroklorida 0,1 N* setara dengan 10% volume akhir labu, sonikasi dan sesekali dikocok hingga tablet hancur. Tambahkan sejumlah volume *Fase gerak* setara dengan lebih kurang setengah volume labu tentukur, sonikasi sambil sering dikocok selama 10 menit dan kocok dengan pengaduk mekanik selama 10 menit. Dinginkan, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur dan saring. Kadar larutan lebih kurang 0,2 mg per mL

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1300 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 3,0. Simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,0%.

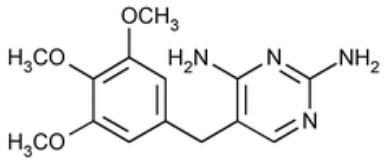
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tiga kali waktu retensi triheksifenidil. Hitung jumlah dalam mg triheksifenidil hidroklorida, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{VC}{20}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

V adalah volume *Larutan uji* dalam mL; *C* adalah kadar *Triheksifenidil Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TRIMETOPRIM
Trimethoprim



2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimetoksibenzil) pirimidina[738-70-5]

$C_{14}H_{18}N_4O_3$ BM 290,32

Trimetoprim mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{18}N_4O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih sampai krem; tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam benzil alkohol; agak sukar larut dalam kloroform dan dalam metanol; sangat sukar larut dalam air, dalam etanol dan dalam aseton; praktis tidak larut dalam eter dan dalam karbon tetraklorida.

Baku pembanding *Trimetoprim BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah larutan dalam *kloroform P* (1 dalam 100) menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Trimetoprim BPFI*.

B. Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL kemudian larutkan dalam 25 mL *etanol P*. Encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) hingga diperoleh larutan (1 dalam 50.000); spektrum serapan ultraviolet menunjukkan maksimum dan minimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Trimetoprim BPFI;* daya serap masing-masing dihitung terhadap zat kering, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 287 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

Jarak lebur <1021> Antara 199° dan 203°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Buat larutan natrium perklorat 10 mM, atur pH 3,6 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *dapar-metanol P* (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI* dan diaveridin, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, hingga kadar berturut-turut lebih kurang 10 μg dan 5 μg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara trimetoprim dan diaveridin tidak kurang dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 μL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari 11 kali waktu retensi trimetoprim, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam trimetoprim yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{Fr_i}{[\sum(Fr_i)+Fr_U]}\right)$$

F adalah faktor respons relatif, yang bernilai 0,5 untuk puncak-puncak dengan waktu retensi relatif 0,9; 2,3; 2,7; atau 10,3 dan 1,0 untuk puncak-puncak yang lain; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_U respons puncak utama trimetoprim dalam *Larutan uji*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer, tambahkan 60 mL *asam asetat glasial P*; titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1N
setara dengan 29,03 mg $C_{14}H_{18}N_4O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET TRIMETOPRIM
Trimethoprim Tablets

Tablet Trimetoprim mengandung Trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Trimetoprim BPFI;* Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (95:7,5:1).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Trimetoprim BPFI* dalam campuran *metanol P-kloroform P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Larutan uji Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg trimetoprim, dengan 2,5 mL *metanol P*. Tambahkan 2,5 mL *kloroform P*, gerus kembali dan sentrifus. Gunakan beningan.

Prosedur Totolkan masing-masing 25 μL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang tidak dijenuhkan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga 15 cm dari titik penotolan.

Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{18}N_4O_3$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, yang jika perlu diencerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL, dan serapan larutan baku *Trimetoprim BPFI* dalam media yang sama pada serapan maksimum lebih kurang 271 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{14}H_{18}N_4O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran larutan *asam asetat glasial 1%* dalam air (v/v) dan *asetonitril P* (21:4). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Trimetoprim BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg trimetoprim, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *metanol P*, sonikasi selama 5 menit, dengan goyang sesekali. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Sentrifus, pipet 10 mL beningan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,2 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* sebanyak lima kali penyuntikan, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg trimetoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$500C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Trimetoprim BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TRIPELENAMIN HIDROKLORIDA
Tripelennamine Hydrochloride

2-[Benzil[2-(dimetilamino)etil]amino]piridina monohidroklorida [154-69-8]

$C_{16}H_{21}N_3$.HCl BM 291,82

Tripelenamin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{21}N_3$.HCl, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih. Secara perlahan menjadi gelap pada pemaparan cahaya. Larutan praktis netral terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; sukar larut dalam aseton; tidak larut dalam benzen, dalam eter dan dalam etil asetat.

Baku pembanding *Tripelenamin Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

B. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Jarak lebur <1021> Antara 188º dan 192º .

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105º selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pasangan ion, Fase gerak, Larutan benzaldehid, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Larutan uji dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Untuk mengevaluasi persyaratan kesesuaian sistem, gunakan *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; dan r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pasangan ion Buat larutan natrium 1-oktansulfonat 0,029 M.

Fase gerak Masukkan 530 mL *metanol P* ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 1,0 mL *N,N-dimetiloktilamin P*, dan campur. Tambahkan 430 mL *Larutan pasangan ion*, campur, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan benzaldehid Pipet 1 mL *benzaldehid P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 50 mg 2-benzilaminopiridin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10 mL *metanol P*, sonikasi hingga larut, kemudian encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 5,0 mL *Larutan benzaldehid*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tripelenamin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 242 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35º. *[Catatan Kolom baru dikondisikan dengan Fase gerak selama 1 malam sebelum digunakan dan setelah itu ,jika perlu dapat juga direkondisi]* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatgram dan ukur respons puncak seperti yangtertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif benzaldehid dan 2-benzilaminopiridin berturut-turut 0,75 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak benzaldehid dan 2-benzilaminopiridin tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

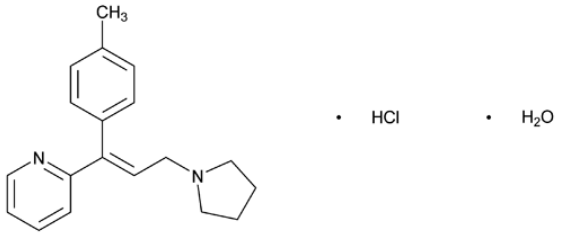
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tripelenamin hidroklorida, $C_{16}H_{21}N_3$.HCl dalam zat dengan rumus:

$$100\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C_S adalah kadar *Tripelenamin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar tripelenamin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya.

TRIPROLIDIN HIDROKLORIDA
Triprolidine Hydrochloride



(E)-2[3-(1-Pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]piridin monohidroklorida monohidrat [6138-79-0]
$C_{19}H_{22}N_2$.HCl.H_2O BM 332,87
Anhidrat [550-70-9] BM 314,86

Triprolidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{19}H_{22}N_2$.HCl, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih, ringan; berbau tidak enak. Larutan bersifat basa; melebur pada suhu lebih kurang 115°.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Triprolidin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Isomer-Z Triprolidin Hidroklorida BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Triprolidin Hidroklorida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida cara A, B dan C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,0% dan 6,0%

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam format P*-air (200:1:800) yang dibuat dengan cara mencampur 200 mL *asetonitril P* dengan 800 mL air, tambahkan 1 mL *asam format P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campur *asetonitril P*-air (20:80).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Triprolidin Hidroklorida BPFI* dan *Triprolidin Hidroklorida isomer-Z BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah triprolidin Hidroklorida masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Pengencer* hingga 60% volume akhir labu, sonikasi hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Kadar larutan 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara triprolidin hidroklorida dan isomer-Z triprolidin hidroklorida tidak kurang dari 5,0. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,8% untuk setiap puncak.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 20 menit, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase isomer-Z triprolidin hidroklorida, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak isomer-Z triprolidin hidroklorida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Isomer-Z Triprolidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar triprolidin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hitung persentase cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran lain dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak triprolidin hidroklorida dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Triprolidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar triprolidin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Triprolidin	1,0	-
Isomer Z triprolidin hidroklorida	1,5	2,0
Cemaran lain	-	0,1
Total cemaran	-	3,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam format P*-air (200:1:800) yang dibuat dengan cara mencampur 200 mL *asetonitril P* dengan 800 mL air, tambahkan 1 mL *asam format P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campur *asetonitril P*-air (20:80).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Triprolidin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah *Pengencer* hingga 60% dari volume akhir labu,

sonikasi hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Kadar triprolidin hidroklorida lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah *Pengencer* hingga 60% volume akhir labu, sonikasi hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Kadar triprolidin hidroklorida lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Triprolidin Hidroklorida BPFI* dan *Isomer-Z Triprolidin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,01 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara triprolidin hidroklorida dan isomer-Z triprolidin hidroklorida tidak kurang dari 5,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

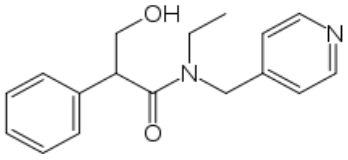
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 20 menit, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase triprolidin hidroklorida, $C_{19}H_{22}N_2.HCl$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak triprolidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Triprolidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar triprolidin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TROPIKAMIDA
Tropicamide



(±)-N-Etil-2-fenil-N-(4-piridilmetil)hidrakrilamida[1508-75-4]
$C_{17}H_{20}N_2O_2$ BM 284,36

Tropikamida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{17}H_{20}N_2O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hablur putih; tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam kloroform dan dalam asam kuat.

Baku pembanding *Tropikamida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tropikamida BPFI,*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 25 µg per mL dalam *asam hidroklorida 3 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tropikamid BPFI.*

Jarak lebur <1021> *Metode I* Antara 96º dan 100º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80º selama 4 jam, menggunakan 500 mg zat.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, larutkan dalam 80 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 4 tetes *kristal violet LP*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna hijau biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 28,44 mg $C_{17}H_{20}N_2O_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TETES MATA TROPIKAMIDA
Tropicamide Ophthalmic Solution

Tetes Mata Tropikamida adalah larutan steril Tropikamida dalam cairan, mengandung $C_{17}H_{20}N_2O_2$

tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung bahan antimikroba yang sesuai dan dapat mengandung bahan yang dapat meningkatkan kekentalan.

Baku pembanding *Tropikamida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80º selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Ekstraksi 10 mL larutan tetes mata dengan 25 mL *kloroform P*, saring ekstrak kloroform melalui kertas saring berlipat yang kering dan uapkan filtrat hingga kering: residu yang diperoleh menunjukkan uji *A* seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Tropikamida*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Tropikamida BPFI.*

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 4,0 dan 5,8.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tropikamida BPFI* larutkan dalam larutan *asam sulfat P* (1 dalam 6) dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan pelarut yang sama hingga kadar lebih kurang 30 µg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume tetes mata setara dengan lebih kurang 30 mg Tropikamida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam corong pisah, tambahkan 2 mL larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10). Ekstraksi 4 kali, tiap kali dengan 20 mL *kloroform P*. Kumpulkan ekstrak kloroform dalam corong pisah lain. Cuci kumpulan ekstrak dengan 25 mL *Dapar fosfat* pH 6,5, pindahkan ke dalam corong pisah lain. Cuci lapisan air dengan 10 mL *kloroform P* dan gabungkan dengan ekstrak kloroform. Ekstraksi larutan kloroform 4 kali, tiap kali dengan 20 mL larutan *asam sulfat P (1 dalam 6).* Kumpulkan ekstrak asam dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 6) sampai tanda.

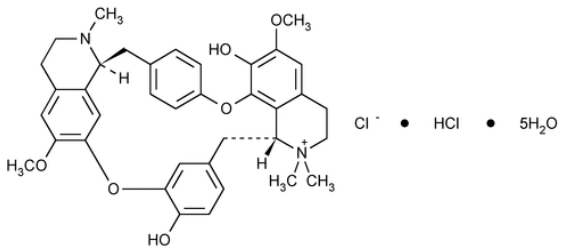
Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 253 nm menggunakan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 6) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg Tropikamid, $C_{17}H_{20}N_2O_2$, per mL tetes mata dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Tropikamid BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; V* adalah volume tetes mata yang digunakan dalam mL; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari pembekuan.

TUBOKURARIN KLORIDA
Tubocurarine Chloride



(+)-*Tubokurarin klorida hidroklorida pentahidrat* [6989-98-6]
$C_{37}H_{41}ClN_2O_6.HCl.5H_2O$ BM 771,72
Anhidrat [57-94-3] BM 681,66

Tubokurarin Klorida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_{37}H_{41}ClN_2O_6.HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih atau putih kekuningan sampai putih kelabu. Melebur pada suhu lebih kurang 270º disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Tubokurarin Klorida BPFI.* Tidak boleh di keringkan sebelum digunakan. Dalam wadah tertutup rapat. Gunakan seperti tertera pada etiket

Kejernihan larutan dalam etanol Larutan 100 mg zat uji dalam 10 mL *etanol P*: jernih.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Tubokurarin Klorida BPFI.*

B. Kromatogram dari *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar* memberikan puncak utama dengan waktu retensi yang sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku.*

C. Larutan (1 dalam 100) menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A, B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Rotasi jenis <1081> Antara +210º dan +224º, dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan

menggunakan larutan 100 mg per 10 mL yang telah dibiarkan selama 3 jam.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 12,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

Cemaran organik Dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan uji* pada *Penetapan kadar*, jumlah respons puncak selain puncak tubokurarin, tidak lebih dari 5,0% dari jumlah semua respons puncak.

Klorida Tidak kurang dari 9,9% dan tidak lebih dari 10,7% dihitung terhadap zat anhidrat; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 5 mL air, hangatkan sedikit hingga larut. Tambahkan 5 mL *asam asetat glasial P* dan 50 mL *metanol P*, dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 1 tetes *eosin Y LP* dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg Cl

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P* (3:2), diamkan pada suhu ruang. Masukkan 270 mL larutan ini ke dalam gelas ukur 1000 mL, tambahkan 20,0 mL larutan *tetrametilamonium hidroksida P* 25% dalam *metanol P*, tambahkan air hingga 1 liter. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat LP*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tubokurarin Klorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah tubokurarin klorida dan *fenol P* dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,30 mg dan 0,50 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak utama tidak kurang dari 2,0 dan faktor ikutan untuk tubokurarin klorida tidak lebih dari 2,0. Waktu retensi relatif untuk tubokurarin klorida dan fenol berturut-turut lebih kurang 0,50 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

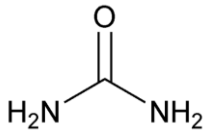
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg tubokurarin klorida, $C_{37}H_{41}ClN_2O_6$.HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Tubokurarin Klorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

UREA
Urea



Karbamida [57-13-6]
CH_4N_2O BM 60,1

Urea mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5%, CH_4N_2O, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur transparan, putih atau hampir putih, agak higroskopis.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Urea BPFI* Dalam wadah tertutup rapat, simpan di tempat dingin dan kering.

Identifikasi Lakukan identifikasi *A* dan *B* atau *A, C,* dan *D.*

A. Lakukan penetapan suhu lebur seperti tertera pada *Penetapan jarak lebur atau suhu lebur* <1021>: titik lebur zat antara 132° dan 135°.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Urea BPFI.*

C. Timbang saksama lebih kurang 0,1 g zat, larutkan dengan 1 mL air, tambahkan 1 mL *asam nitrat P*: terbentuk endapan hablur putih.

D. Panaskan 0,5 g zat dalam tabung reaksi sampai mencair dan cairannya menjadi keruh. Dinginkan dan larutkan dalam campuran 1 mL *natrium hidroksida encer LP* dan 10 mL air. Tambahkan 0,05 mL larutan *tembaga(II) sulfat LP*: terbentuk warna ungu kemerahan.

Larutan S Timbang saksama lebih kurang 10,0 g zat, larutkan dan encerkan dengan air sampai 50 mL.

Kebasaan Pada 2,5 mL *Larutan S* tambahkan 7,5 mL air, 0,1 mL *merah metil LP* dan 0,4 mL *asam hidroklorida 0,01 N*: terjadi warna merah sampai jingga.

Kejernihan dan warna larutan *Metode II* Lakukan penetapan menggunakan 2,5 mL *Larutan S*, ditambah 7,5 mL air: larutan jernih dan tidak bewarna.

Biuret Tidak lebih dari 0,1%. Pada 10 mL *Larutan S* tambahkan 5 mL air dan 0,5 mL larutan *tembaga(II) sulfat* 5 g per Liter dan 0,5 mL larutan *natrium hidroksida pekat P*, diamkan selama 5 menit: terjadi warna ungu kemerahan yang tidak lebih intensif dari baku yang disiapkan pada saat yang sama dengan cara yang sama menggunakan 10 mL larutan *biuret P* dengan kadar 0,2 g per Liter.

Amonia Tidak lebih dari 500 bpj. Lakukan penetapan menggunakan 0,1 mL *Larutan S*.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan menggunakan 12 mL larutan hasil pengenceran 10 mL *Larutan S* dengan air hingga 20 mL. Gunakan *Larutan baku timbal* (1 bpj Pb) untuk penyiapan *Larutan baku.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 1 jam menggunakan 1 g zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu pembakaran, tambahkan 4 g campuran serbuk dari 100 g *dikalium sulfat P*, 5 g *tembaga(II) sulfat P*, 2,5 g *selenium P* dan 3 manik-manik kaca. Bilas partikel yang menempel pada leher labu sampai ke sisi labu menggunakan 5 mL *asam sulfat P* dan campur isi dengan menggoyang labu. Tutup longgar mulut labu, misalnya dengan menggunakan bola kaca dengan batang pendek untuk meghindari kehilang *asam sulfat* yang banyak. Pertama-tama panaskan secara bertahap, kemudian naikkan suhu hingga mendidih dengan kondensasi *asam sulfat P* pada leher labu. Lakukan pencegahan agar tidak terjadi panas yang berlebih pada labu. Lanjutkan pemanasan selama 30 menit, dinginkan dan larutkan bahan padat dengan menambahkan secara hati-hati 25 mL air, dinginkan kembali dan letakkan pada alat destilasi uap. Tambahkan 30 mL larutan *natrium hidroksida pekat P* dan destilasi dengan melewatkan uap pada campuran. Kumpulkan destilat dalam 15 mL *asam borat P* 40 g per liter yang telah ditambahkan 0,2 mL *merah metil LP* dan air secukupnya. Titrasi dengan *asam sulfat 0,01 M LV.*

Tiap mL asam sulfat 0,01 M
setara dengan 0,6006 mg CH_4N_2O

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KRIM UREA
Urea Cream

Krim urea adalah urea dalam basis krim yang sesuai. Mengandung urea, CH_4N_2O, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Urea BPFI* Dalam wadah tertutup rapat, simpan di tempat dingin dan kering.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak 1 Gunakan *2,2,4-trimetilpentana P.*

Fase gerak 2 Campuran *etanol mutlak P-amonia 13,5 M* (99:1).

Penampak bercak Larutan mengandung *4-dimetilaminobenzaldehid 0,5%* dan *asam sulfat P 0,5%* dalam *etanol mutlak P.*

Larutan uji Larutkan sejumlah krim setara dengan 50 mg urea dalam 1 mL air dengan pemanasan, dinginkan, tambahkan 4 mL *aseton P,* campur dan saring.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg urea, larutkan dalam 1 mL air, dan encerkan dengan 4 mL *aseton P*

Larutan spike Buat campuran *Larutan uji-Larutan baku* (1:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) masing-masing *Larutan* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* 60. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak 1*, biarkan *Fase gerak 1* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, dan keringkan di udara. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak 2.* Angkat lempeng, dan keringkan di udara. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: Harga R_f, bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Uji tidak

absah kecuali kromatogram dari *Larutan spike* menunjukkan bercak tunggal yang terlihat jelas.

B. Timbang sejumlah krim setara dengan lebih kurang 0,1 gram urea, tambahkan 50 mL air, panaskan hingga larut, dinginkan dalam es dan saring dengan wol kaca. Atur pH filtrat antara 6,0 dan 7,0 dengan penambahan *asam hidroklorida 0,1 N* atau jika perlu dengan *natrium hidroksida 0,1 N.* Pipet 5 mL larutan ini, tambahkan 5 mL suspensi *urease-active meal P 0,1 %,* dan diamkan selama 30 menit dalam labu bertutup pada suhu 37º. Pada saat larutan dipanaskan pada tangas air, uap yang terbentuk akan merubah kertas lakmus merah menjadi biru.

Amonia Tidak lebih dari 2,0%.

Larutan A Timbang saksama sejumlah *amonium sulfat P,* larutkan dan encerkan dengan *asam sulfat 1 M,* hingga kadar lebih kurang 0,035 mg per mL.
Lakukan penetapan dengan cara potensiometrik *ion-selective* menggunakan elektroda *ammonia-selecive.* Tentukan respons kemiringan elektroda menggunakan larutan baku amonia dan hitung emf larutan tersebut.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 40 mg urea, kocok dengan 5 mL *asam sulfat 1 M,* jika perlu hangatkan, tambahkan 10 mL *2,2,4-trimetilpentana P,* kocok selama 2 menit dan sentrifus. Encerkan 3 mL lapisan yang mengandung air dengan 50 mL air. Pada 20 mL larutan ini, tambahkan 4 mL *natrium hidroksida 1 M.*

Larutan spike Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 40 mg urea, kocok dengan 5 mL *Larutan A,* selanjutnya lakukan seperti tertera pada *Larutan uji.* Hitung C_1 dan kadar amonia dalam krim dengan rumus:

$$\Delta E = a \log\left(\frac{w_2}{w_1} + \frac{C_2}{C_1}\right)$$

ΔE adalah perbandingan emf dalam mV yang diperoleh dari kedua larutan; α adalah respons slope dalam mV per perioda waktu; C_1 adalah persentase kadar amonia dari *Larutan uji;* C_2 persentase kadar baku amonia dalam *Larutan spike* (0,0129 kali kadar amonium sulfat dalam *Larutan A* dinyatakan dalam %), dinyatakan sebagai 0,000451%.

Penetapan kadar

Larutan A Larutkan 12 g *natrium salisilat P* dan 0,24 g *natrium nitroprusida P* dalam 200 mL air.

Larutan B Pipet sejumlah volume larutan *natrium hipoklorit P* setara dengan 0,66 g klorin tambahkan *natrium hidroksida 2 M* hingga 1000 mL, campur. Diamkan selama 5 menit pada suhu 37º. Pipet 25 mL larutan ini, encerkan dengan air hingga 100 mL.

Blangko Gunakan air.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 42 mg urea, masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan 150 mL air panas dan kocok selama 20 menit. Diamkan sampai dingin dan encerkan dengan air ampai tanda. Saring menggunakan kertas saring serat kaca mikro (Whatman GF/C atau yang sesuai).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 42 mg *Urea BPFI,* lakukan seperti tertera pada *Larutan uji.*

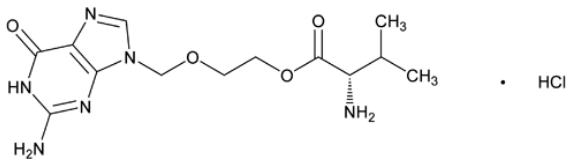
Prosedur Pipet masing-masing 1 mL *Larutan uji, Larutan baku* dan *Blangko* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 2 mL suspensi *urease-active meal 0,1%,* tutup labu dan diamkan selama 15 menit pada suhu 37º. Tambahkan segera 25 mL *Larutan A* dan 25 mL *Larutan B.* Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 665 nm menggunakan *Blangko*. Hitung persentase urea, CH_4N_2O, dalam krim dengan rumus.

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.* C_S adalah kadar *Urea BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan seperti dipersyaratkan oleh pabrik.

VALGANSIKLOVIR HIDROKLORIDA
Valganciclovir Hydrochloride



L-Valin, 2-[(2-amino-1,6-dihidro-6-okso-9H-purin-9-il)metoksi]-3-hidroksipropil ester, monohidroklorida
[175865-59-5]
$C_{14}H_{22}N_6O_5.HCl$ BM 390,82
Valgansiklovir hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{22}N_6O_5.HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat bebas pelarut.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam 2-propanol, dalam etanol; sukar larut dalam heksan, praktis tidak larut dalam aseton dan etil asetat.

Baku pembanding *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI;* bersifat higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *D-Valgansiklovir BPFI. Metoksimetilguanin BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI*.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (10 µg per mL) dalam *metanol P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI*.

C. Larutan dalam air (1 dalam 20) menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,0%; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,10%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj.

Isopropil alkohol Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Pipet 100 µL *1,4-dioksan P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda.

Larutan baku persediaan Pipet 1 mL *isopropil alkohol P* dan 0,1 mL *toluena P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *dimetilformamida P* sampai tanda. *[Catatan toluena P digunakan untuk memverifikasi kesesuaian sistem.]*

Larutan baku Pipet 2 mL *Larutan baku internal* ke dalam vial, tambahkan 100 µL *Larutan baku persediaan*.

Larutan kesesuaian sistem Gunakan *Larutan baku.*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 90 mg sampai 100 mg valgansiklovir hidroklorida, masukkan ke dalam vial. Pipet 2 mL *Larutan baku internal* masukkan ke dalam vial.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler leburan silika 0,53 mm x 30 m berisi fase diam *G43* dengan ketebalan 3,0 µm. Gunakan gas *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 10,5 mL per menit, dengan perbandingan *split* 1:15. Pertahankan suhu kolom pada 40° selama 10 menit, kemudian naikkan suhu 25° per menit sampai 240°. *[Catatan Pertahankan suhu kolom pada 240° selama 15 menit sebelum penyuntikan berikutnya]*. Suhu injektor dan detektor berturut-turut 250° dan 300°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara *1,4-dioksan P* dan *toluena P* tidak kurang dari 8; efisiensi kolom puncak *1,4-dioksan P* tidak kurang dari 6000 lempeng teoritis; simpangan baku relatif dari respon *isopropil alkohol P* pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 0,5 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase isopropil alkohol dengan rumus:

$$\left(\frac{VC}{W}\right) \times \left(\frac{R_U}{R_S}\right) \times 100$$

V adalah volume dalam mL *Larutan uji; C* adalah kadar isopropil alkohol dalam mg per mL *Larutan baku; W* adalah bobot zat yang digunakan dalam mg; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak isopropil alkohol terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Perbandingan diastereomer Antara (45:55) dan (55:45). Lakukan seperti tertera pada *Uji 1 Cemaran organik*. Hitung persentase valgansiklovir *(R dan S* L*-valin ester)* dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100\left[\frac{r_A}{(r_A + r_B)}\right]$$

$$100\left[\frac{r_B}{(r_A + r_B)}\right]$$

r_A dan r_B berturut-turut adalah respons puncak valgansiklovir *(R dan S* L*-valin ester)* .

Kemurnian enansiomer valgansiklovir Tidak kurang dari 97,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan lebih kurang 16,2 g *asam perklorat P* dalam 1000 mL air. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus, awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Masukkan lebih kurang 5 mg *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI* dan 0,5 mg *D-valgansiklovir BPFI* ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida P* 0,001 N sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg valgansiklovir hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida P* 0,001 N sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L66.* Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kedua pasangan D-valin ester dan puncak pertama pasangan valgansiklovir tidak kurang dari 3,5; efisiensi kolom

yang ditentukan dari puncak kedua valgansiklovir tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase kemurnian enansiomer dengan rumus:

$$100\left[\frac{r_s}{(r_s + r_{IM})}\right]$$

r_S adalah jumlah respons puncak valgansiklovir *(R dan S L-valin ester); r_{IM}* adalah jumlah respons puncak kemurnian enansiomer *(R dan S L-valin ester)*.

Cemaran organik

Prosedur 1

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Gunakan *Larutan fosfat amonia monobasa* 0,1 M, seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan B Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 25°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. *[Catatan biarkan kolom mencapai kesetimbangan dimulai dengan fase gerak minimal 15 menit diantara waktu penyuntikan.]* Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0 - 5	92	8	isokratik
5 - 15	92 → 80	8 → 20	gradien linier
15 - 30	80 → 30	20 → 70	gradien linier

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak pertama valgansiklovir dan puncak metoksimetilguanin tidak kurang dari 1,0; resolusi, *R*, antara dua puncak valgansiklovir *(R dan S L-valin ester)* tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak kedua valgansiklovir tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak kedua valgansiklovir tidak lebih dari 1,4. Waktu retensi relatif masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel. [Catatan Waktu retensi puncak kedua valgansiklovir berkisar antara 5 dan 8,5 menit.]*

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{\frac{r_i}{F_i}}{\sum\frac{r_i}{F_i}}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; F_i adalah faktor respon relatif seperti tertera pada *Tabel*.

Prosedur 2

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Encerkan lebih kurang 2,5 mL *trietilamin P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 3,0±0,05 dengan penambahan *asam trifluoroasetat P*. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm, awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan B Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan kesesuaian sistem dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11*. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. *[Catatan biarkan kolom mencapai kesetimbangan dimulai dengan fase gerak minimal 15 menit diantara waktu penyuntikan.]* Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A (%)*	*Larutan B (%)*	Eluasi
0 - 10	93	7	isokratik
10 - 20	93 → 70	7 → 30	gradien linier

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak valgansiklovir *(R dan S L-valin ester)* tidak kurang dari 1,3; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak kedua valgansiklovir tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak kedua valgansiklovir tidak lebih dari 1,2. *[Catatan Waktu retensi puncak kedua valgansiklovir berkisar antara 6 dan 9 menit.]*

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase cemaran gansiklovir mono-N-metil valinat dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{\frac{r_i}{F_i}}{\sum\frac{r_i}{F_i}}\right)$$

r_i adalah jumlah respons puncak cemaran *gansiklovir mono-N-metil valinat (diastereomer)*; F_i adalah faktor respon relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Komponen	Nama Umum	Prosedur	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Valgansiklovir	Valgansi-klovir	1,2	1,00	1,00	-
A	Gansiklo-vir	1	0,42	1,4	1,5
B	Guanin	1	0,28	1,9	0,25
C	Metoksime-tilguanin	1	0,81	1,0	0,3
D	Isovalgan-siklovir	1	1,26	1,0	0,5
E	Monoase-toksigansi-klovir	1	1,36	1,3	0,15
F (Cemaran lain yang diketahui)	Bis-valin ester gansiklovir	1	1,61	0,71	0,1
G	Homolog valgansi-klovir	1	1,66	1,0	0,25
H	-	1	1,47	1,3	0,1
I	-	1	1,52	1,4	0,1
J (Cemaran lain yang diketahui)	Gansiklovir monopropi-onat	1	2,09	1,1	0,15
K	Valgansi-klovir dimer (stereoisomer A)	1	2,49	1,0	0,1
L	Valgansiklovir dimer (stereoisomer B)	1	2,52	1,0	0,1
M	Valgansiklovir dimer (stereoisomer C)	1	2,54	1,0	0,1
N	*gansiklovir mono-N-metil valinat*	2	1,2	1,0	0,3
Cemaran lain yang diketahui	-	1	-	1,0	0,1 tunggal; 0,25 total
Cemaran tidak diketahui	-	1 dan 2	-	1,0	0,1 tunggal; 0,25 total
Total cemaran	-	1 dan 2	-	-	3,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan fosfat amonia monobasa 0,10 M Timbang 11,5 g *Fosfat amonia monobasa P,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan lebih kurang 900 mL air. Atur pH hingga 2,8±0,2 dengan penambahan *asam fosfat P* 85%. Encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Campuran *Larutan fosfat amonia monobasa 0,10 M-metanol P* (92:8). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Masukkan lebih kurang 10 mg *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI* dan 0,5 mg *Metoksimetilguanin BPFI* ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,001* N sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *asam hidroklorida 0,001 N* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu bertahap dengan *asam hidroklorida 0,001 N* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 25°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak pertama valgansiklovir dan puncak metoksimetilguanin tidak kurang dari 1,0; resolusi, *R*, antara dua puncak valgansiklovir *(R dan S L-valin ester)* tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak kedua valgansiklovir tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak kedua valgansiklovir tidak lebih dari 1,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif dari faktor

koreksi *(C_F)* pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan C_F dihitung seperti pada Prosedur.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase bentuk anhidrat bebas pelarut, $C_{14}H_{22}N_6O_5$.HCl dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100\left[\frac{\left(\frac{r_U}{w_U}\right)\times C_F\times 100}{(100-S_U)}\right]$$

r_U adalah respons puncak (jumlah 2 puncak diastereomer valgansiklovir) dari *Larutan uji*; W_u adalah bobot valgansiklovir hidroklorida dalam mg *Larutan uji*; C_F adalah faktor koreksi.
Hitung faktor koreksi dengan rumus:

$$\left(\frac{w_s}{R_s}\right)\times\left[\frac{(100-S_s)}{100}\right]$$

W_s adalah bobot *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI* dalam mg *Larutan baku*; R_S adalah respons puncak (jumlah 2 puncak diastereomer valgansiklovir) *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan antara 15º dan 30º.

TABLET VALGANSIKLOVIR
Valganciclovir Tablets

Tablet Valgansiklovir mengandung valgansiklovir, $C_{14}H_{22}N_6O_5$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI;* bersifat higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Gansiklovir mono-N-metil valinat BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan (10 µg per mL) dalam *asam hidroklorida 0,001 N* pada panjang gelombang antara 200 dan 350 nm menunjukkan serapan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak diastereomer *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Media: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, saring dan awaudarakan.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah zat terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah valgansiklovir, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi,* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL. Diamkan *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI* pada suhu ruang selama satu malam, tentukan kadar air sebelum digunakan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Saring melalui penyaring polietilen dengan porositas 10 µm, buang 2 mL filtrat pertama.

Larutan uji Saring lebih kurang 10 mL alikot melalui penyaring polietilen dengan porositas 10 µm, buang 2 mL filtrat pertama. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan baku.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{22}N_6O_5$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot *Larutan uji* dan *Larutan baku* secara spektrofotometri dalam sel 0,02-cm, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase valgansiklovir $C_{14}H_{22}N_6O_5$, yang terlarut menggunakan rumus:

$$\left(\frac{AU}{AS}\right)\times\left(\frac{C_S}{L}\right)\times V\times\left(\frac{354{,}36}{390{,}82}\right)\times D\times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku,* dengan koreksi kadar air*; L* adalah jumlah valgansiklovir dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi,* 900 mL*; D* adalah faktor pengenceran; *354,36* dan *390,82* berturut-turut adalah bobot molekul valgansiklovir dan valgansiklovir hidroklorida.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), valgansiklovir, $C_{14}H_{22}N_6O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. *Prosedur keseragaman kandungan.*

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Sistem kromatografi dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan uji Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 80 mL *Pengencer* dan sonikasi sampai tablet hancur sempurna. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, biarkan endapan mengendap. Pipet 3 mL bagian atas larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Encerkan dengan

Pengencer sampai tanda, saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus, buang 2 mL filtrat pertama.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase valgansiklovir, $C_{14}H_{22}N_6O_5$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{354{,}36}{390{,}82}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak diastereomer valgansiklovir dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*, dengan koreksi kadar air; C_U adalah kadar valgansiklovir dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *354,36* dan *390,82* berturut-turut adalah bobot molekul valgansiklovir dan valgansiklovir hidroklorida.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, Sistem kromatografi dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 450 mg valgansiklovir, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 800 mL *Pengencer* dan sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung valgansiklovir dengan kadar lebih kurang 0,45 mg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus, gunakan filtrat, buang 2 mL filtrat pertama.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase gansiklovir dan guanin dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{354{,}36}{390{,}82}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak gansiklovir atau guanin dari *Larutan uji;* r_S adalah jumlah respons puncak diastereomer valgansiklovir dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*, dengan koreksi kadar air; C_U adalah kadar valgansiklovir dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *354,36* dan *390,82* berturut-turut adalah bobot molekul valgansiklovir dan valgansiklovir hidroklorida; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.*

Hitung persentase masing-masing cemaran yang diketahui dan tidak diketahui dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_T adalah total respons puncak dari *Larutan uji.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif (menit)	Faktor respons relatif	Batas (%)
Guanin	0,51	1,9	1,0
Gansiklovir	0,66	1,4	2,0
Valgansiklovir 1	1,00	-	-
Valgansiklovir 2	1,07	-	-
Gansiklovir mono-N-metil valinat 1	1,21	-	-
Gansiklovir mono-N-metil valinat 2	1,30	-	-
Metoksimetilguanin	1,45	-	-
Isovalgansiklovir 1	1,55	-	-
Isovalgansiklovir 2	1,61	-	-
Gansiklovir divalinat	2,13	-	-
Monoasetoksigansiklovir	2,31	-	-
Isomonoklorogansiklovir	2,52	-	-
Homolog 1	2,69	-	-
Homolog 2	2,77	-	-
Masing-masing cemaran yang tidak diketahui	-	-	0,2
Total cemaran yang tidak diketahui	-	-	0,5
Total cemaran	-	-	3,5

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Pipet lebih kurang 2,5 mL *trietilamin P*, encerkan dalam 1000 mL air, atur pH hingga 3,0 ± 0,05 dengan penambahan *asam trifluoroasetat P*.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (7:93). saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Gunakan *asam hidroklorida 0,001 N*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Gansiklovir mono-N-metil valinat BPFI* dan *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer*, hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 µg per mL dan 78 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih

kurang 0,09 mg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus, gunakan filtrat. Buang 2 mL filtrat pertama.

Larutan uji persediaan Masukkan 5 tablet ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan *Pengencer* lebih kurang 300 mL. Kocok sampai tablet hancur sempurna, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung valgansiklovir hidroklorida dengan kadar lebih kurang 5 mg per mL sesuai dengan bobot zat dalam tablet.

Larutan uji Pipet lebih kurang 3 mL beningan dari *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung valgansiklovir hidroklorida dengan kadar lebih kurang 0,075 mg per mL. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus, gunakan filtrat. Buang 2 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L11*. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak kedua diastereomer valgansiklovir dan puncak pertama gansiklovir mono-N-metil valinat tidak kurang dari 2,0; Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak kedua diastereomer valgansiklovir, tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak kedua diastereomer valgansiklovir tidak lebih dari 3; simpangan baku relatif dihitung dari 2 respons puncak valgansiklovir tidak lebih dari 2,0%.

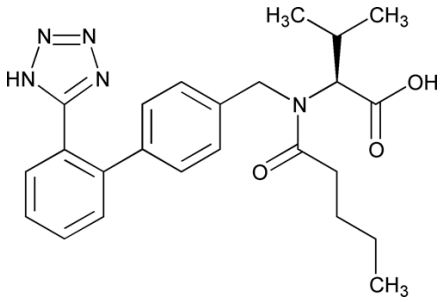
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase valgansiklovir, $C_{14}H_{22}N_6O_5$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{354{,}36}{390{,}82}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah jumlah respons puncak diastereomer valgansiklovir dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Valgansiklovir Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*, dengan koreksi kadar air; C_U adalah kadar valgansiklovir dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *354,36* dan *390,82* berturut-turut adalah bobot molekul valgansiklovir dan valgansiklovir hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan antara 15º dan 30º.

VALSARTAN
Valsartan



N-[p-(o-1H-Tetrazol-5-ilfenil)benzil]-N-valeril-L-Valin [137862-53-4]
$C_{24}H_{29}N_5O_3$ BM 435,52

Valsartan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{29}N_5O_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk higroskopis, putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol mutlak; sukar larut dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Valsartan BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Valsartan BPFI. Senyawa Sejenis B Valsartan BPFI. Senyawa Sejenis C Valsartan BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan infra merah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Valsartan BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Serapan Ukur serapan larutan zat (1 dalam 20 mL *metanol P*) pada panjang gelombang 420 nm. Serapan dibagi ketebalan sel tidak lebih dari 0,02.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Logam berat <371>*Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.

Uji batas senyawa sejenis A valsartan Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *n heksan P- isopropil alkohol P-asam trifloroasetat P* (850:150:1). saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis A Valsartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Lakukan sonikasi selama 5 menit.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Valsartan BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Valsartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,04 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L40* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A valsartan dan valsartan tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif senyawa sejenis A valsartan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis A valsartan dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A valsartan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Valsartan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar valsartan dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Uji batas senyawa sejenis B valsartan, senyawa sejenis C valsartan dan senyawa sejenis lainnya

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Valsartan BPFI, Senyawa Sejenis B Valsartan BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Valsartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* kecuali gunakan detektor 225 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B valsartan dan valsartan tidak kurang dari 1,8; simpangan baku relatif puncak senyawa sejenis B valsartan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0% dan simpangan baku relatif puncak valsartan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis B valsartan dan senyawa sejenis C valsartan dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U adalah respons puncak senyawa sejenis B valsartan atau senyawa sejenis C valsartan dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis B valsartan atau senyawa sejenis C valsartan dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa sejenis B Valsartan BPFI* atau *Senyawa sejenis C Valsartan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar valsartan dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak valsartan dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Valsartan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar valsartan dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Cemaran	Batas (%)
Senyawa sejenis B valsartan	0,2
Senyawa sejenis C valsartan	0,1
Cemaran lain	0,1
Total cemaran	0,3

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam asetat glasial P*-air (500:1:500). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut

Kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Valsartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 273 nm dan kolom 3,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,4 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase valsartan, $C_{24}H_{29}N_5O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak valsartan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Valsartan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; dan C_U adalah kadar valsartan dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali, terlindung dari panas dan kelembapan.

TABLET VALSARTAN
Valsartan Tablets

Tablet Valsartan mengandung Valsartan, $C_{24}H_{29}N_5O_3$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Valsartan BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, simpan dalam lemari pendingin. Higroskopik. *Senyawa Sejenis B Valsartan BPFI.*

Identifikasi Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 1000 mL *dapar fosfat pH 6,8,* awaudarakan

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{29}N_5O_3$ terlarut dengan cara *spektrofotometri* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Valsartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar (L/1000) mg per mL. *L* adalah kadar valsartan dalam mg per tablet dari yang tertera pada etiket. *[Catatan Jika perlu encerkan dengan Media disolusi].*

Larutan uji Gunakan alikot yang telah disaring dengan penyaring yang sesuai.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm dengan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase valsartan, $C_{24}H_{29}N_5O_3$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan valsartan dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Valsartan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar valsartan dalam mg per tablet dari yang tertera pada etiket; *V* adalah volume *Media disolusi*, 1000 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), valsartan, $C_{24}H_{29}N_5O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragamaan sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan total cemaran tidak lebih dari 0,4%. *[Catatan Hitung total cemaran dengan menjumlahkan semua puncak cemaran. Abaikan puncak yang bersesuaian dengan senyawa sejenis B valsartan dan puncak lain yang ≤ 0,05%.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan kesesuaian sistem dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Valsartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 0,4 µg per mL.

Larutan sensitivitas Encerkan *Larutan baku* dengan *Pengencer* hingga kadar 0,1 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara senyawa sejenis B valsartan dan valsartan tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. Lakukan kromatografi terhadap

Larutan sensitivitas, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise*" tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak valsartan dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Valsartan BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar valsartan dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-air- asam asetat glasial P* (50:50:0,1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P- air* (1:1).

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Senyawa Sejenis B Valsartan BPFI* dan *Valsartan BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing berturut-turut lebih kurang 2 µg per mL dan 20 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Valsartan BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,20 mg per mL.

Larutan uji persediaan Masukkan tidak kurang dari 20 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan air sebanyak 10% dari volume labu. Kocok hingga tablet hancur (lebih kurang 5 menit). Tambahkan *asetonitril P* lebih kurang 80% dari volume labu, kocok selama 30 menit dan sonikasi selama 10 menit. Dinginkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, campur dan sentrifugasi suspensi. Gunakan beningan.

Larutan uji Encerkan *Larutan uji persediaan* dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30º. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B valsartan dan valsartan tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

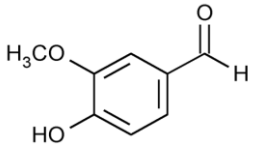
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase valsartan, $C_{24}H_{29}N_5O_3$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Valsartan BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar valsartan dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

VANILIN
Vanillin



4-hidroksi-3-metoksibenzaldehid [121-33-5]
$C_8H_8O_3$ BM 152,15

Vanilin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0 % $C_8H_8O_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur halus berbentuk jarum, putih hingga agak kuning; rasa dan bau khas. Dipengaruhi cahaya. Larutan bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam larutan alkali hidroksida tertentu; larut dalam gliserin dan dalam air panas.

Baku pembanding *Vanillin BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Vanillin BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 125.000) dalam *metanol P* menunjukan maksimum

dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Vanillin BPFI.*

Jarak lebur <1021> Antara 81º dan 83º

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05%.

Penetapan kadar

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan *metanol P* sampai tanda, campur. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *metanol P* sampai tanda.

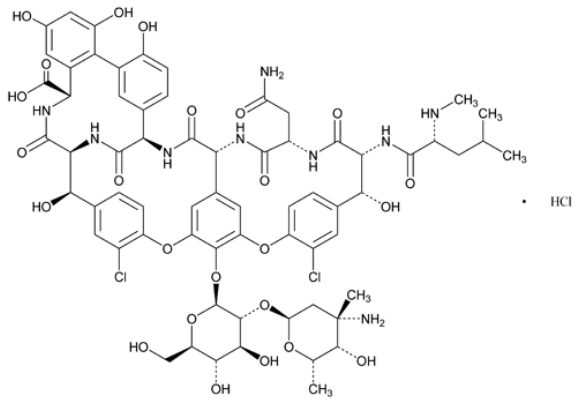
Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Vanilin BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 8 µg per mL. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 308 nm, terhadap blangko *metanol P*. Hitung jumlah dalam mg vanillin, $C_8H_8O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$12{,}5C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Vanillin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

VANKOMISIN HIDROKLORIDA
Vancomycin hydrochloride



[3S-[3R,6S*(S*),7S*,22S*,23R*,26R*,36S*,38aS*]]-3-(2-Amino-2-oksoetil)-44-[[2-O-(3-amino-2,3,6-trideoksi-3-C-metil-α-L-likso-heksopiranosil)-β-D-glukopiranosil]oksi]-10,19-dikloro-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetradekahidro-7,22,28,30,32-pentahidroksi-6-[[4-metil-2-(metilamino)-1-oksopentil]amino]-2,5,24,38,39-pentaokso-22H-8,11:18,21-di-eteno-23,36-(iminometano)-13,16:31,35-dimeteno-1H,16H-[1,6,9]oksadiazasikloheksadesinol[4,5-m][10,2,16]-benzoksadiazasiklotetrakosin-26-asam-karboksilat, monohidroklorida* [1404-93-9]

$C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}.HCl$ BM 1485,71

Vankomisin hidroklorida adalah garam hidroklorida dari vanomisin yang dihasilkan oleh pertumbuhan *Streptomyces orientalis* (Familia *Streptomycetaceae)*, atau campuran dua atau lebih garam. Mempunyai potensi setara tidak kurang dari 900 µg, vankomisin, per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk bersifat mengalir bebas, putih, hampir putih atau coklat muda dan sampai coklat; tidak berbau dan rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam eter dan dalam kloroform.

Baku pembanding *Vankomisin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Untuk penetapan kadar, gunakan seluruh isi tanpa ditimbang. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan di tempat dingin.*Vankomisin B dengan mono-deklorovankomisin BPFI*.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang tidak dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama *Vankomisin Hidroklorida BPFI.*

pH <1071> Antara 2,5 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 50 mg per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 5,0%.

Cemaran organik Tidak lebih dari 9,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar trietilamina Campur 4 mL *trietilamina P* dan 2000 mL air, atur pH 3,2 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan A Buat campuran *Dapar trietilamina-asetonitril P-tetrahidrofuran P* (92:7:1), saring dan awaudarakan.

Larutan B Buat campuran *Dapar trietilamina-asetonitril P-tetrahidrofuran P* (70:29:1), saring dan awaudarakan.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Ubah perbandingan *asetonitril P* dalam *Larutan A* untuk mendapatkan waktu retensi puncak utama vankomisin 7,5 hingga 10,5 menit.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Vankomisin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar 0,5 mg per mL, panaskan pada suhu 65º selama 48 jam, dinginkan.

Larutan uji 1 Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji 2 Pipet 2 mL *Larutan uji 1* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit, kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)	Eluasi
0-12	100	0	isokratik
12-20	100 → 0	0 → 100	gradien linier
20-22	0	100	isokratik
22-23	0 → 100	100 → 0	gradien linier
23-30	100	0	isokratik

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* urutan eluasi adalah senyawa resolusi 1, vankomisin B dan senyawa resolusi 2; Resolusi, *R*, antara puncak senyawa resolusi 1 dan vankomisin B tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom yang dihitung dari puncak vankomisin B tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis. Senyawa resolusi 2 dieluasi antara 3menit dan 6 menit setelah *Larutan B* mulai bertambah secara linear dari 0% hingga 100%.

Prosedur [Catatan Apabila garis dasar pemisahan tidak dicapai, luas puncak ditetapkan oleh garis tegak lurus yang diperpanjang dari lembah antara puncak terhadap garis dasar. Puncak komponen utama dapat terbentuk "fronting shoulder" yang dinyatakan sebagai monodeklorovankomisin. "Shoulder" ini tidak dapat dihitung secara terpisah.] Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, ukur luas seluruh puncak. *[Catatan Lakukan koreksi terhadap tiap puncak dalam kromatogram Larutan uji 1 dan Larutan uji 2 dengan mengurangi luas puncak pada waktu elusi yang sama dalam kromatogram Larutan A]*. Hitung persentase vankomisin B dalam zat dengan rumus:

$$2500\left(\frac{r_B}{25r_B + r_A}\right)$$

r_B adalah respons puncak utama yang telah dikoreksi dari *Larutan uji 2;* r_A adalah jumlah semua respons puncak yang telah dikoreksi kecuali puncak utama dari *Larutan uji 1:* Vankomisin B yang ditemukan tidak kurang dari 80,0%. Hitung persentase masing-masing puncak lain dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_{Ai}}{25r_B + r_A}\right)$$

r_{Ai} adalah respons masing-masing puncak yang telah dikoreksi kecuali puncak utama dari *Larutan uji 1*.

Monodeklorovankomisin Tidak lebih dari 4,7%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan kesesuaian sistem, Larutan baku, dan Larutan uji dimasukkan ke dalam lemari pendingin segera setelah pembuatan dan selama analisis, gunakan autosampler berpendingin. Larutan ini stabil pada lemari pendingin selama 4 hari.]*

Fase gerak Larutkan 2,2 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 500 mL air dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 125 mL *asetonitril P* dan 10 mL *asam asetatP* kemudian encerkan dengan air sampai tanda, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan pembilas Buat larutan *asetonitril P* 10% dalam air, sebagai pembilas jarum dan kolom.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Vankomisin B* dengan *Monodeklorovankomisin BPFI* yang mengandung 50 mg vankomisin B, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan kesesuaian sistem* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Kadar vankomisin B lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Blangko Gunakan air.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm, autosampler dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*,pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 60º. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu autosampler pada 5º. Lakukan kromatografi terhadap *Blangko* dan *Larutan baku* selama 90 menit, serta *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan uji* selama 120 menit. *[Catatan Uji ini sensitif terhadap perubahan suhu. Untuk memanaskan Fase gerak, Larutan baku dan Larutan uji, panjang selang antara injektor dan kolom tidak kurang dari 91 cm dan ditempatkan dalam pemanas kolom.]* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan blangko* dan *Larutan kesesuaian sistem*. Tidak boleh ada puncak pada kromatogram blangko yang mengganggu puncak vankomisin B dan monodeklorovankomisin. Waktu retensi puncak vankomisin B adalah antara 32 dan 42 menit. Perbandingan waktu retensi mono-deklorovankomisin dan vankomisin B adalah 1,1 banding 1,0. Waktu retensi puncak monodeklorovankomisin pada kromatogram *Larutan*

uji harus berada pada rentang ±3,0% waktu retensi rata-rata puncak monodeklorovankomisin pada kromatogram *Larutan baku*. Resolusi, *R*, antara vankomisin B dan monodeklorovankomisin tidak kurang dari 1,5 menggunakan kromatogram dari *Larutan kesesuaian sistem*; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Blangko*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase monodeklorovankomisin dalam zat dengan rumus:

$$100P\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

P adalah potensi vankomisin B dalam mg per mgVankomisin B dengan *Monoklorovankomisin BPFI; C_S* adalah kadar Vankomisin B dengan *Monodeklorovankomisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar vankomisin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; r_U adalah respons puncak monodeklorovankomisin dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak vankomisin B dalam *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

VASELIN KUNING
Yellow Vaseline

Vaselin kuning adalah campuran yang dimurnikan dari hidrokarbom setengah padat yang diperoleh dari minyak bumi. Dapat mengandung penstabil yang sesuai.

Pemerian Massa seperti lemak, kekuningan hingga amber lemah; berflourensi sangat lemah walaupun setelah melebur. Dalam lapisan tipis transparan. Tidak atau hampir tidak berbau dan berasa.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam benzen, dalam karbon disulfida, dalam kloroform, dan dalam minyak terpentin; larut dalam eter, dalam heksana, dan umumnya dalam minyak lemak dan minyak atsiri; praktis tidak larut dalam etanol dingin dan etanol panas dan dalam etanol mutlak dingin.

Bobot jenis <981> Antara 0,815 dan 0,880; lakukan penetapan pada suhu 60º.

Jarak lebur <1021> *Metode V* Antara 38º dan 60º.

Konsistensi

Alat Tetapkan konsistensi vaselin kuning dengan penetrometer dilengkapi pengisap dari logam bentuk kerucut mengkilap bobot 150 g, mempunyai ujung baja yang dapat dilepaskan, dengan dimensi berikut: ujung kerucut membentuk sudut 30º, diameter titik yang terpotong 0,381mm ± 0,025 mm, diameter dasar ujung tip 8,38 mm ± 0,05 mm dan panjang ujung 14,94 mm ± 0,05 mm. Bagian kerucut yang tersisa mempunyai sudut 90 º dengan tinggi lebih kurang 28 mm dan dasar mempunyai diameter maksimum lebih kurang 65 mm. Bejana uji terbuat dari silinder logam dengan dasar datar dengan diameter 100 mm ± 6 mm dan tinggi tidak kurang dari 65 mm. Alat ini terbuat dari logam tidak kurang dari 1,6 mm (16 gaus) dan dilengkapi dengan sambungan yang baik serta tutup kedap air.

Prosedur Letakkan sejumlah wadah dan vaselin kuning dalam oven dan panaskan hingga suhu 82 º ± 2,5 º. Tuang vaselin kuning ke dalam satu atau lebih bejana, isi hingga 6 mm dari bibir wadah. Dinginkan pada suhu 25 º ± 2,5 º selama waktu tidak kurang dari 16 jam, lindungi dari aliran udara. Dua jam sebelum penetapan, letakkan wadah dalam tangas air 25º ± 0,5º. Jika suhu kamar di bawah 23,5º atau di atas 26,5º, atur suhu kerucut pada 25º ± 0,5º dengan meletakkan dalam tangas air. Tanpa mengganggu permukaan senyawa yang ditetapkan, letakkan bejana pada meja penetrometer, dan rendahkan kerucut hingga ujungnya tepat menyentuh permukaan senyawa yang ditetapkan pada titik 25 mm hingga 38 mm dari tepi bejana. Atur pengatur pada nol dan segera lepaskan pengisap, kemudian pengisap dibiarkan bebas selama 5 detik. Kunci pengisap dan baca keseluruhan penetrasi dari skala, lakukan 3 kali atau lebih penetapan, sehingga tiap-tiap tempat tidak terjadi tumpang tindih daerah penetrasi. Jika penetrasi melebihi 20 mm, gunakan wadah terpisah dari senyawa uji untuk masing-masing penetapan. Baca penetrasi hingga mendekati 0,1 mm. Hitung rata-rata 3 kali atau lebih pembacaan dan lakukan penetapan lebih lanjut hingga keseluruhan 10 kali jika hasil tiap penetapan berbeda dari hasil rata-rata lebih dari ± 3 % hasil rata-rata akhir penetapan tidak kurang dari 10,0 mm dan tidak lebih dari 30,0 mm, menunjukkan bilangan konsistensi antara 100 dan 300.

Kebasaan Masukkan 35 g zat ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 100 mL air mendidih, tutup dan letakkan di atas lempeng pemanas berpengaduk yang suhunya di jaga sama dengan titik didih air. Setelah 5 menit, biarkan fase memisah. Alirkan air yang memisah ke dalam wadah, cuci vaselin kuning dua kali, tiap kali dengan 50 mL air mendidih, dan kumpulkan air bilasan menjadi satu dalam wadah. Pada kumpulan air bilasan tambahkan satu tetes

fenolftalein LP dan didihkan: larutan tidak menjadi merah muda.

Keasama jika penambahan *fenolftalein LP* pada penetapan *Kebasaan* tidak menghasilkan warna merah muda, tambahkan 0,1 mL *jingga metil LP*: tidak menghasilkan warna merah atau merah muda.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1 %; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan 2 g zat dalam cawan porselen terbuka atau platina terbuka di atas api Bunsen; zat menguap tanpa memancarkan bau tajam dan pijarkan.

Asam organik Timbang 20,0 g zat, tambah 100 mL campuran *etanol P* yang sudah dinetralkan dan air (1 dalam 2), kocok terus menerus, dan panaskan hingga mendidih. Tambahkan 1 mL *fenolftalein LP*, dan titrasi segera menggunakan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, dengan pengocokan kuat hingga titik akhir merah muda tajam, catat perubahan warna dalam lapisan etanol-air; tidak lebih dari 400 µl *natrium hidroksida 0,100 N LV* yang diperlukan.

Minyak lemak, lemak, dan resin Ekstraksi 10 g zat dengan 50 mL *natrium hidroksida 5 N* pada suhu 100º selama 30 menit. Pisahkan lapisan air dan asamkan dengan *asam sulfat 5N*: tidak terjadi pemisahan minyak atau bahan padat.

Warna Leburkan lebih kurang 10 g zat di atas tangas uap, dan tuangkan lebih kurang 5 mL cairan ke dalam tabung reaksi kaca jernih 15 mm x 150 mm, pertahankan vaselin kuning meleleh: vaselin kuning tidak lebih gelap dari pada larutan yang dibuat dengan mencampur 3,8 mL *besi (III) klorida LK* dan 1,2 mL *kobalt (II) klorida LK* dalam tabung yang sama, perbandingan keduanya dilakukan dalam pantulan cahaya dengan latar belakang putih; tabung yang berisi vaselin kuning diamati langsung dengan latar belakang putih pada sudut tertentu yang tidak memperlihatkan fluoresensi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

VASELIN PUTIH
White Vaseline

Vaselin putih adalah campuran yang dimurnikan dari hidrokarbon setengah padat, diperoleh dari minyak bumi dan keseluruhan atau hampir keseluruhan dihilangkan warnanya. Dapat mengandung stabilisator yang sesuai.

Pemerian Putih atau kekuningan pucat, massa berminyak transparan dalam lapisan tipis setelah didinginkan pada suhu 0º.

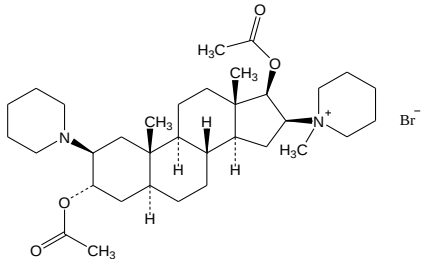
Kelarutan Tidak larut dalam air; sukar larut dalam etanol dingin atau panas dan dalam etanol mutlak dingin; mudah larut dalam benzen, dalam karbon disulfida, dalam kloroform; larut dalam heksana, dan dalam sebagian besar minyak lemak dan minyak atsiri.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,05 %; lakukan penetapan dengan menggunakan 2 g zat dalam cawan porselen terbuka atau cawan platina terbuka di atas api bebas; menguap tanpa memancarkan bau tajam

Warna Lakukan peleburan lebih kurang 10 g zat di atas tangas uap. Tuang 5 mL leburan cair ke dalam tabung uji bakteriologi terbuat dari kaca transparan 16 mm x 150 mm: leburan cair hangat tidak lebih gelap dari larutan campuran 1,6 mL *besi (III) klorida LK* dengan 3,4 mL air pada tabung sejenis, bandingkan menggunakan cahaya yang dipantulkan pada sudut sedemikian rupa dengan latar belakang putih sehingga tidak terjadi fluoresensi.

Syarat lain *Bobot jenis; Jarak lebur; Konsistensi; Kebasaan; Keasaman; Asam organik; Minyak lemak; Lemak dan resin; Wadah dan penyimpanan* Memenuhi syarat seperti tertera pada *Vaselin Kuning*.

VEKURONIUM BROMIDA
Vecuronium Bromide



1-(3α,17β-Dihidroksi-2β-piperidino-5α-androstan 16β, 5α–il)-1-metilpiperidinium bromida, diasetat [50700-72-6]

$C_{34}H_{57}BrN_2O_4$ BM 637,73

Vekuronium Bromida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{34}H_{57}BrN_2O_4$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur putih atau putih krem.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam aseton; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari

pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Pankuronium Bromida BPFI*. *Vekuronium Bromida BPFI*, lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam sebelum digunakan. Zat ini bersifat sangat higroskopis, timbang dengan kondisi kelembapan relatif kurang dari 10%. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Senyawa SejenisA Vekuronium Bromida BPFI. Senyawa Sejenis B Vekuronium Bromida BPFI. Senyawa Sejenis C Vekuronium Bromida BPFI. Senyawa Sejenis F Vekuronium Bromida BPFI.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Vekuronium Bromida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara -16° dan -20°; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL dalam *etanol mutlak P* pada suhu 20°.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 10 unit Endotoksin FI per mg vekuronium bromida.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel* sebagai berikut:

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Pankuronium bromida	± 0,5	0,5
Senyawa sejenis F vekuronium bromida[1]	± 0,6	0,5
Senyawa sejenis C vekuronium bromida[2]	± 0,86	0,5
Vekuronium bromida	1,0	-
Senyawa sejenis A vekuronium bromida[3]	± 2,0	0,3
Senyawa sejenis B vekuronium bromida[4]	± 2,6	0,5
Senyawa yang tidak diketahui	-	0,1
Total cemaran	-	1,0

[1]3-Deasetil vekurinium bromida; (Piperidinium,1-[(2β,3α,5α,16β,17β)-17-asetiloksi-3-hidroksi-2-(1-piperidinil) androstan-16-il]-1-metil bromida)

[2]3,17-Bis deasetil vekurinium bromida; (Piperidinium,1-[(2β,3α,5α,16β,17β)-3,17-dihidroksi-2-(1-piperidinil) androstan-16-il]-1-metil bromida)

[3]Dipiperidino diol diasetat; (3α,17β-asetil-oksi-2β,16β-bispiperidinil-5α-androstan)

[4]17-deasetil vekurinium bromida; (Piperidinium,1-[(2β,3α,5α,16β,17β)-3-asetiloksi-17-hidroksi-2-(1-piperidinil) androstan-16-il]-1-metil bromida)

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan regenerasi penekan kation Buat larutan *tetrabutilamonium hidroksida 0,02 M*.

Fase gerak Masukkan 1500 mL air, 250 mL *metanol P*, 45 mL *tetrahidrofuran P* dan 1 mL *asam hidroklorida P* ke dalam labu tentukur 2000-mL. Biarkan pada suhu ruang selama beberapa menit dan encerkan dengan air sampai tanda. Campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatograf i*<931>. *[Catatan Hindari penguapan tetrahidrofuran selama proses awaudara]*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Vekuronium Bromida BPFI*, larutkan dalam *asam hidroklorida 0,0025 N*,encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar masing-masing lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Vekuronium Bromida BPFI, Pankuronium Bromida BPFI*, Senyawa sejenis A *Vekuronium Bromida BPFI*, Senyawa sejenis B *Vekuronium Bromida BPFI*, Senyawa sejenis C *Vekuronium Bromida BPFI*, Senyawa sejenis F *Vekuronium Bromida BPFI*, dalam *asam hidroklorida 0,0025 N*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar masing-masing lebih kurang 5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 0,5 mL *asetonitril P*, sonikasi untuk membantu kelarutan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,0025 N* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor konduktivitas, penekan kation 4 mm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Laju alir untuk penekan kation lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif tertera pada *Tabel*; perbandingan tinggi puncak senyawa sejenis F vekuronium bromida terhadap tinggi lembah antara puncak senyawa sejenis F vekuronium bromida dan pankuronium bromida tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif masing-masing komponen pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. *[Catatan Sistem memerlukan kesetimbangan selama 4 jam]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur semua respons puncak. Hitung persentase dari masing-masing senyawa sejenis vekuronium bromida dalam zat dengan rumus:

$$2500\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar masing-masing komponen dalam mg per mL *Larutan kesesuaian sistem*; *W* adalah bobot zat uji dalam mg *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak vekuronium bromida dalam *Larutan baku*. *[Catatan Gunakan luas puncak vekuronium bromida dalam Larutan baku sebagai r_S untuk menghitung cemaran yang tidak diketahui]*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang 8 g *natrium perklorat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam 6 mL air, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring dan awaudarakan.

Larutan B Timbang 3,2 g *amonium klorida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 2000-mL, larutkan dalam 16 mL *amonium hidroksida LP*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring dan awaudarakan. *[Catatan Hindari awaudara berlebihan untuk mencegah hilangnya amonium hidroksida]*.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-Larutan B* (3:2). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Pipet 1 mL *asam hidroklorida 1 N* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Vekuronium Bromida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm, pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.

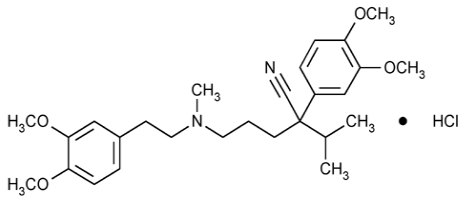
Hitung jumlah dalam mg vekuronium bromida, $C_{34}H_{57}BrN_2O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Vekuronium Bromida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang.

VERAPAMIL HIDROKLORIDA
Verapamil Hydrochloride



(±)-5-[(3,4-Dimetoksifenetil)metilamino]-2-(3,4-dimetoksifenil)-2-isopropilvaleronitril monohidroklorida [152-11-4]

$C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$ BM 491,07

Verapamil hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih; praktis tidak berbau; rasa pahit.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform; larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Verapamil Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Verapamil Hidroklorida BPFI [Benzenasetoniril, α-[2-[[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]metilamino]etil]3,4-dimetoksi-α-(1-metiletil)-monohidroklorida] BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Verapamil Hidroklorida BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama verapamil hidroklorida yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* pada uji *Cemaran organik*.

C. Menunjukkan reaksi *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan pemanasan hati-hati, mengandung 50 mg per mL.

Jarak lebur <1021> Antara 140º dan 144º.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut mengandung air Buat larutan *natrium asetat 0,015 N* yang mengandung lebih kurang 33 mL *asam asetat glasial P* per liter.

Fase gerak Buat *Campuran pelarut mengandung air–asetonitril P-2-aminoheptan P* (70:30:0,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak,* jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar *Larutan baku A* dan *Larutan baku B* berturut-turut lebih kurang 5,6 µg dan 9,4 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,9 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa sejenis B Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,9 mg per mL dan 1,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm sampai 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,9 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:*waktu retensi relatif senyawa sejenis B verapamil hidroklorida dan verapamil berturut-turut lebih kurang 0,88 dan 1,0; resolusi, *R,* antara puncak senyawa sejenis B verapamil hidroklorida dan verapamil tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku A, Larutan baku B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, dan biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari empat kali waktu retensi verapamil, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak. Jumlah semua respons puncak *Larutan uji* kecuali puncak verapamil tidak lebih besar dari respons puncak verapamil dari *Larutan baku B* (0,5%) dan tidak satupun respons puncak lebih besar dari respons puncak verapamil yang diperoleh dari *Larutan baku A* (0,3%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 40 mL *asam asetat glasial P,* tambahkan 10 mL *raksa(II) asetat LP* dan 5 mL *anhidrida asetat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,10 N LV*; tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,10 N
setara dengan 49,11 mg $C_{27}H_{38}N_2O_4$. HCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25º, masih diperbolehkan pada suhu antara 15º dan 30º.

INJEKSI VERAPAMIL HIDROKLORIDA
Verapamil Hydrochloride Injection

Injeksi Verapamil hidroklorida adalah larutan steril verapamil hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung verapamil hidroklorida, $C_{27}H_{38}N_2O_4$.HCI, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Verapamil Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFI* [3,4-dimetoksi-α-[3-(metilamino)propil]-α-(1-metiletil)-benzenasetonitril-monohidroklorida] ($C_{17}H_{26}N_2O_2$.HCl BM 326,87), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis B Verapamil Hidroklorida BPFI;* [Benzenasetonitril,α-[2-[[2-(3,4dimetoksifenil) etil]metilamino]etil]3,4-dimetoksi-α-(1-metiletil) monohidroklorida] ($C_{26}H_{36}N_2O_4$.HCl BM 477,05); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFI. Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFI. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Memenuhi syarat *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>; lakukan penetapan menggunakan sejumlah volume injeksi setara dengan 100 mg verapamil hidroklorida, menggunakan *kloroform P*

sebagai pengganti *karbon disulfida P* dan sel 0,1mm sebagai pengganti sel 1 mm.

B. Waktu retensi puncak utama yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukan reaksi *Klorida* cara *A,B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 16,7 unit Endotoksin FI per mg.

pH <1071> Antara 4,0 dan 6,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil.*

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut mengandung air, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFI,* dan *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar *Verapamil Hidroklorida BPFI* 2,5 mg per mL; kadar *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFI,* dan *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFI* masing-masing 0,0075 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari 4 kali waktu retensi verapamil hidroklorida, dan ukur semua respon puncak yang terjadi. Waktu retensi senyawa sejenis F verapamil hidroklorida, senyawa sejenis A verapamil hidroklorida, senyawa sejenis E verapamil hidroklorida dan verapamil hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,4;0,5; 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, masing-masing cemaran per mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar dalam mg per mL *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida*, dan *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida* dalam mg per mL *Larutan baku [Catatan Untuk menghitung cemaran lain, C adalah kadar dalam mg per mL Verapamil Hidroklorida BPFI dalam Larutan baku]*; *L* adalah jumlah verapamil hidroklorida dalam mg per mL yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar verapamil hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket per mL dan besarnya faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak cemaran dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut mengandung air Buat larutan *natrium asetat 0,015 N* yang mengandung lebih kurang 33 mL *asam asetat glasial P* per liter.

Fase gerak Buat campuran *Campuran pelarut mengandung air–asetonitril P-2 aminoheptan P* (70:30:0,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 2,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar verapamil hidroklorida tidak lebih dari 2,5 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,9 mg per mL dan 1,5 mgper mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm sampai 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,9 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif senyawa sejenis B verapamil hidroklorida dan verapamil berturut-turut lebih kurang 0,88 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B verapamil hidroklorida dan verapamil tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, dan biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari empat kali waktu retensi verapamil. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg verapamil hidroklorida, $C_{27}H_{38}N_2O_4$.HCl, dalam tiap mL injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$C\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah verapamil hidroklorida dalam mg per mL yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar verapamil hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket per mL dan besarnya faktor pengenceran; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak verapamil hidroklorida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I, terlindung cahaya.

TABLET VERAPAMIL HIDROKLORIDA
Verapamil Hydrochloride Tablets

Tablet verapamil hidroklorida mengandung verapamil hidroklorida, $C_{27}H_{38}N_2O_4$.HCI, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Verapamil Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFI* [3,4-dimetoksi-α-[3-(metilamino)propil]-α-(1-metiletil)-benzenasetonitril-monohidroklorida] ($C_{17}H_{26}N_2O_2$.HCl BM 326,87), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis B Verapamil Hidroklorida BPFI;* [Benzenasetonitril,α-[2-[[2-(3,4dimetoksifenil) etil]metilamino]etil]3,4-dimetoksi-α-(1-metiletil) monohidroklorida] ($C_{26}H_{36}N_2O_4$.HCl BM 477,05); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFI. Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFI.*

Identifikasi

A. Masukan sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 25 mg verapamil hidroklorida, ke dalam corong pisah. Tambahkan 25 mL air, kocok secara mekanik selama 30 menit. Tambahkan 1 mL *natrium hidroksida 1 M* dan ekstraksi dengan 25 mL *klorofrom P*, kocok secara mekanik selana 10 menit. Saring ekstrak kloroform melalui kertas saring yang berisi *natrium sulfat anhidrat P.* Gerus ekstrak kloroform dengan 400 mg *kalium bromida P* dan uapkan hingga kering. Keringkan pada suhu 105° selama 2 jam: spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Verapamil Hidroklorida BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan kromatogram *Larutan baku* pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N*

Alat tipe2:50 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{27}H_{38}N_2O_4$.HCI yang terlarut dngan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 278 nm dan 300 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), verapamil hidroklorida, $C_{27}H_{38}N_2O_4$.HCI, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragamaan sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragamaan kandungan

Larutan uji Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 50 mL *asam hidroklorida 0,01 N* dan panaskan di atas tangas uap selama lebih kurang 50 menit, kemudian sonikasi larutan panas selama lebih kurang 10 menit, diinginkan. Encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* sampai tanda, campur dan saring. Encerkan sejumlah filtrat yang diukur saksama dengan *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar lebih kurang 48 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam hidroklorida 0,01 N* hingga kadar lebih kurang 48 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum 278 nm dan serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang 300 nm terhadap blangko *asam hidroklorida 0,01 N*. Hitung jumlah dalam mg verapamil, $C_{27}H_{38}N_2O_4$.HCI, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{TD}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

T adalah jumlah dalam mg verapamil hidroklorida dalam tablet yang tertera dalam etiket; *C* adalah kadar *Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *D* adalah kadar verapamil hidriklorida dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan besarnya faktor pengenceran; A_U adalah perbedaan serapan *Larutan uji* pada panjang gelombang 278 nm dan 300 nm; A_S adalah serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang 278 nm.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara

Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut mengandung air, *Fase gerak*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan uji*,dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFI*, dan *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar *Verapamil Hidroklorida BPFI* lebih kurang 1,6 mg per mL; kadar *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida BPFI*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida BPFI*, dan *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida BPFI* masing-masing lebih kurang 0,0048 mg per mL.

Larutan uji Gunakan seperti pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari 4 kali waktu retensi verapamil hidroklorida, dan ukur semua respon puncak. *[Catatan* Waktu retensi *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida, Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida, Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida dan verapamil hidroklorida berturut-turut lebih kurang 0,4; 0,5; 0,7 dan 1,0.]* Hitung jumlah mg masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Senyawa sejenis A Verapamil Hidroklorida*, *Senyawa sejenis E Verapamil Hidroklorida*, dan *Senyawa sejenis F Verapamil Hidroklorida* dalam mg per mL *Larutan baku [Catatan Untuk menghitung kadar cemaran lain, C adalah kadar dalam mg per mL Verapamil Hidroklorida BPFI dalam Larutan baku]*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak cemaran dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar

Campuran pelarut mengandung air Buat larutan *natrium asetat 0,015 N* yang mengandung lebih kurang 33 mL *asam asetat glasial P* per liter.

Fase gerak Buat campuran *Campuran pelarut mengandung air–asetonitril P-2aminoheptan P* (70:30:0,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,6 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg verapamil hidroklorida, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bersumbat, tambahkan 25 mL *Fase gerak*. Kocok selama 15 menit menggunakan pengocok mekanik, sentrifus dan jika perlu saring.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Verapamil Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,9 mg per mL dan 1,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm sampai 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 0,9 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif senyawa sejenis B verapamil hidroklorida dan verapamil berturut-turut lebih kurang 0,88 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis B verapamil hidroklorida dan verapamil tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

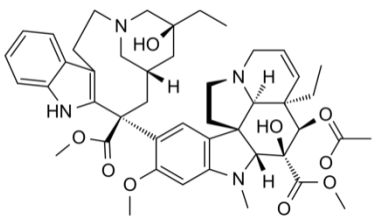
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, dan biarkan *Larutan uji* tereluasi selama tidak kurang dari empat kali waktu retensi verapamil. Ukur semua respons puncak yang terjadi. Hitung jumlah dalam mg verapamil hidroklorida, $C_{27}H_{38}N_2O_4$.HCl, dalam bagian serbuk yang digunakan, dengan rumus:

$$25C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Verapamil Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak verapamil hidroklorida dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

VINBLASTIN SULFAT
Vinblastine Sulfate



Garam vinkaleukoblastin sulfat (1:1) [143-67-9]
$C_{46}H_{58}N_4O_9H_2SO_4$ BM 909,06

Vinblastin sulfat mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$ lakukan koreksi terhadap susut bobotnya.
[Perhatian Perlakukan vinblastin sulfat dengan hati-hati karena merupakan zat sitotoksik yang kuat.]

Pemerian Serbuk hablur atau amorf, putih atau agak kuning, tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Baku pembanding *Vinblastin Sulfat BPFI*; Simpan dalam lemari pembeku, terlindung cahaya. Setelah dibuka, segera gunakan dan buang sisa. *Vinkristin Sulfat BPFI. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dalam hampa udara pada 60° selama 16 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Vinblastin Sulfat BPFI.*

B. Larutkan (1 dalam 10) menunjukan reaksi *Sulfat* cara *A*, *B* dan *C* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,0; lakukan penetapan dengan melarutkan 3 mg zat dalam 2 mL air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 15,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>. *[Catatan Pada prosedur ini, lakukan penimbangan dengan cepat dan sesedikit mungkin pemaparan terhadap udara.]* Tentukan persentase zat mudah menguap secara termogravimetri mengunakan alat yang telah dikalibrasi. Timbang saksama lebih kurang 10 mg, panaskan mulai suhu ruang hingga 200° dengan kecepatan 5° per menit, dengan dialiri gas *nitrogen P* 40 mL per menit. Dari termogram tentukan jumlah kehilangan bobot antara suhu ruang dan sebuah titik pada plato sebelum terjadi peruaian (lebih kurang pada suhu 160°).

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0%; jumlah semua cemaran tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan kesesuaian sistem*, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Enceran larutan uji Pipet 1 mL *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf. Ukur respon cemaran yang tampak setelah puncak pelarut dari *Larutan uji*, r_i. Hitung persentase jumlah semua cemaran dengan rumus:

$$\frac{100r_T}{(r_T + 25r_V)}$$

r_T adalah jumlah semua respons; r_V adalah respons puncak vinblastin dari *Enceran larutan uji*. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\frac{\mathbf{100}r_i}{(\boldsymbol{r_T + 25r_V})}$$

Sterilitas <71> Jika pada etiket tertera vinblastin sulfat steril, memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Jika pada etiket tertera vinblastin sulfat steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, tidak lebih dari 10,0 unit Endotoksin FI per mg vinblastin sulfat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatgrafi* <931>.

Fase gerak Campur 14 mL *dietilamina P* dengan 986 mL air, atur hingga pH 7,5 mengunakan *asam fosfat P* (*Larutan A*). Campur 200 mL *asetonitril P* dan 800 mL *metanol P* (*Larutan B*). Campur 380 mL *Larutan A* dan 620 mL *Larutan B,* saring melalui saringan berpori 0,5 µm dan awaudarakan pada hampa udara. Perbandingan *Larutan A* dan *Larutan B* dapat bervariasi untuk memenuhui persyaratan kesesuaian sistem dan untuk mendapatkan waktu eluasi vinblastin sulfat yang sesuai.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Vinblastin Sulfat BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 4 mg zat, masukan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kesesuian sistem Larutkan sejumlah *Vinkristin Sulfat BPFI* dalam *Larutan baku* hingga kadar vinkristin sulfat dan vinblastin sulfat masing-masing lebih kurang 0,4 mg per mL.

Sistem kromatorafi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 262 nm, pra kolom berisi silika gel berpori yang dipasang antara pompa injektor dan kolom analitik 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit, hingga diperoleh resolusi dan waktu eluasi yang

sesuai. Lakukan penyuntikan ulang *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respon puncak seperti tertera pada *Prosedur:* Simpangan baku relative tidak lebih dari 2,0%. Dengan cara yang sama, lakukan kromatografi menggunakan 20 µl *Larutan kesesuian sistem* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara vinkristin dan vinblastin tidak kurang dari 4,0. *[Catatan untuk kolom tertentu, resolusi dapat ditingkatkan dengan bertambahnya jumlah Larutan A dalam Fase gerak.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL*) Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg vinblastin sulfat, $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Vinblastin Sulfat BPFI* yang telah dikoreksi terhadap susut bobotnya dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam lemari pembeku.

Penandaan Jika digunakan untuk sediaan injeksi, etiket menyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

VINBLASTIN SULFAT UNTUK INJEKSI
Vinblastine Sulfate for Injection

Vinblastin Sulfat untuk Injeksi mengandung vinblastin sulfat, $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket. [*Perhatian Zat berpotensi sitotoksik, tangani secara hati-hati.*]

Baku pembanding *Vinblastin Sulfat BPFI;* Simpan dalam lemari pembeku, terlindung cahaya. Setelah dibuka, segera gunakan dan buang sisa. *Endotoksin bakteri BPFI*; [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku. *Vinkristin Sulfat BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan zat yang telah dikeringkan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 16 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Vinblastin Sulfat BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Menunjukkan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>. Lakukan penetapan menggunakan larutan zat 100 mg per mL.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri Serapan UV-Sinar Tampak* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Dapar Timbang lebih kurang 13,61 g natrium asetat, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dan encerkan dengan 900 mL air, atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P* sambil diaduk, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Vinblastin Sulfat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 40 µg per mL.

Larutan uji Larutkan isi satu ampul dengan *Dapar* hingga kadar lebih kurang 40 – 50 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum 269 nm, menggunakan sel 1 cm. Gunakan *Dapar* sebagai blangko. Hitung persentase vinblastin sulfat, $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$, dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus :

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Vinblastin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 10,0 unit *Endotoksin FI* per mg vinblastin sulfat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Larutan terkonstitusi Pada saat digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi.*

Kesempurnaan melarut <901> Memenuhi syarat.

Syarat lain Memenuhi syarat *Penandaan* seperti tertera pada *Injeksi.*

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 2,0%; Total cemaran tidak lebih dari 5,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan uji A Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan uji B Pipet sejumlah *Larutan uji A,* encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 16 µg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan uji A* dan *Larutan uji B* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left[\frac{r_i}{(\sum r_i + 25r_S)}\right] \times 100$$

r_i *adalah* respons puncak masing-masing cemaran yang muncul setelah puncak pelarut dari *Larutan uji A*; r_S adalah respons puncak vinblastin dalam *Larutan uji B.*

Hitung persentase total cemaran dengan rumus :

$$\left[\frac{\sum r_i}{(\sum r_i + 25r_S)}\right] \times 100$$

r_i *adalah* respons puncak masing-masing cemaran yang muncul setelah puncak pelarut dari *Larutan uji A*; r_S adalah respons puncak vinblastin dalam *Larutan uji B.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Campuran *Dietilamin P*-air (14:986). Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan B Campuran *asetonitril P-metanol P* (2:8).

Fase gerak Campuran *Larutan A-Larutan B* (38:62), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Vinblastin Sulfat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Vinblastin Sulfat BPFI* dan *Vinkristin Sulfat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji persediaan Pipet sejumlah air, masukkan ke dalam lima ampul vinblastin sulfat untuk injeksi hingga kadar masing-masing ampul lebih kurang 1 mg per mL, pasang tutup, kocok hingga tercampur, gabungkan semua isi ampul.

Larutan uji Pipet sejumlah volume *Larutan uji persediaan,* encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 262 nm, kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1,* dan pre-kolom berlapis *silika gel P,* yang dipasang antara pompa dan injektor. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara vinkristin dan vinblastin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase vinblastin sulfat, $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$, dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

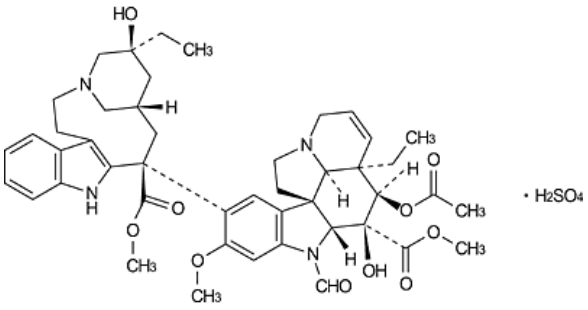
$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Vinblastin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti tertera pada *Injeksi.* Simpan dalam lemari pendingin.

Penandaan Cantumkan "Hanya untuk penggunaan intravena, tidak untuk penggunaan lain". Saat akan diberikan, wadah dan jarum (pengambilan hanya untuk dosis tunggal) harus dalam wadah tertutup bertuliskan "Jangan dibuka sampai saat penyuntikan. Hanya untuk penggunaan intavena, fatal untuk penggunaan lain".

VINKRISTIN SULFAT
Vincristine Sulfate



Garam leurokristin sulfat (1:1) [2068-78-2]
$C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$ BM 923,04

Vinkristin sulfat mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$ dihitung terhadap zat kering.
[Perhatian Penanganan vinkristin sulfat harus sangat hati-hati karena merupakan zat sitotoksik kuat.]

Pemerian Serbuk hablur atau amorf, putih hingga agak kuning; tidak berbau; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam metanol; sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding *Vinkristin Sulfat BPFI*. Simpan ampul yang belum dibuka di tempat dingin. Setelah ampul dibuka, diamkan selama 30 menit untuk mencapai kelembapan ruang sebelum ditimbang. Panaskan zat dengan cara *Analisis Termogravimetri* seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>, mengunakan 10 mg zat, pada suhu antara suhu ruang dan 200°, kenaikan suhu 5° per menit dengan aliran gas *nitrogen P* 40 mL per menit. Dari termogram yang diperoleh tetapkan jumlah susut bobot antara suhu ruang dan satu titik pada plato sebelum terjadi peruraian (pada suhu lebih kurang 160º). Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Vinkristin Sulfat Untuk Penetapan Kadar BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Vinblastin Sulfat BPFI*; diamkan selama 30 menit untuk mencapai kelembapan ruang, simpan dalam wadah terlindung cahaya dalam lemari pembeku. *[Catatan Tidak diperlukan penetapan Susut Pengeringan.]*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dengan *kalium bromida P* menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Vinkristin Sulfat BPFI* atau *Vinkristin Sulfat Untuk Penetapan Kadar BPFI*. Lakukan seperti yang tertera pada *Vinkristin Sulfat BPFI* atau *Vinkristin Sulfat Untuk Penetapan Kadar BPFI*. Jika menggunakan *Vinkristin Sulfat Untuk Penetapan Kadar BPFI*, Larutkan zat dalam campuran *metilenklorida P-metanol P* (3:1). Pindahkan beningan ke dalam wadah terbuka dan uapkan pada suhu ruang dengan aliran gas *nitrogen P*.

B. Larutan (1 dalam 10) menunjukan reaksi *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum*<291>.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 1 mg per mL.

Susut pengeringan Tidak lebih dari 12,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>. *[Catatan Pada prosedur ini, lakukan penimbangan dengan cepat dan sesedikit mungkin pemaparan terhadap udara.]* Tetapkan persentase zat mudah menguap dengan analisis termogravimetri pada alat yang telah dikalibrasi, menggunakan lebih kurang 10 mg zat yang ditimbang saksama antara suhu ruang dan 200°, kenaikan suhu pemanasan 5° per menit dengan aliran gas *nitrogen P* 40 mL per menit. Dari termogram yang diperoleh tetapkan jumlah susut bobot antara suhu ruang dan suatu titik pada plato sebelum terjadi peruraian (pada suhu lebih kurang 160°).

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 4,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut A Buat campuran air-*dietilamin P* (197:3), saring dan awaudarakan, atur hingga pH 7,5 menggunakan *asam fosfat P*.

Pelarut B Gunakan *metanol P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan uji A Buat seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*.

Larutan uji B Pipet 1 mL *Larutan uji A* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan air hingga kadar 0,04 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	38	62
12	38	62
27	8	92
29	38	62
34	38	62

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan uji A* dan *Larutan uji B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\left[\frac{r_{iA}}{(\sum r_{iA} + 30r_{UB})}\right] \times 100$$

r_{iA} adalah respons puncak masing-masing cemaran setelah puncak pelarut dalam *larutan uji A;* r_{UB} adalah respons puncak vinkristin dalam *larutan uji B*. Hitung persentase total cemaran dengan rumus:

$$\left[\frac{\sum r_{iA}}{(\sum r_{iA} + 30r_{UB})}\right] \times 100$$

r_{iA} adalah respons puncak masing-masing cemaran setelah puncak pelarut dalam *larutan uji A;* r_{UB} adalah respons puncak vinkristin dalam *larutan uji B.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran *dietilamin P*-air (1:59), atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan A* (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuian menurut *Kesesuian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Vinkristin Sulfat BPFI* atau *Vinkristin Sulfat Untuk Penetapan Kadar BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Larutan uji Diamkan sejumlah zat selama 30 menit agar sesuai dengan kelembapan ruang. Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,2 mg. Lakukan penetapan susut bobot menurut *Vinkristin Sulfat BPFI* seperti tertera pada *Baku Pembanding*.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Vinblastin Sulfat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 297 nm, pra-kolom berisi silika gel berpori, kolom pelindung 2 cm hingga 5 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom analitik 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7.* Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara vinkristin sulfat dan vinblastin sulfat tidak kurang dari 4,0. *[Catatan Untuk kolom tertentu, resolusi dapat naik dengan bertambahnya proporsi air dalam Fase gerak].* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase vinkristin sulfat, $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Vinkristin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar vinskristin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam lemari pembeku.

INJEKSI VINKRISTIN SULFAT
Vincristine Sulfate Injection

Injeksi Vinkristin Sulfat adalah larutan steril vinkristin sulfat dalam *air untuk injeksi*. Mengandung Vinkristin Sulfat, $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Catatan Hati-hati dalam penanganan injeksi vinkristin sulfat, karena berpotensi sitotoksik]*

Baku pembanding *Vinkristin Sulfat BPFI, Vinkristin Sulfat BPFI (untuk penetapan kadar)*; Simpan ampul yang belum dibuka di tempat dingin. Setelah ampul dibuka, diamkan selama 30 menit untuk disamakan dengan kelembapan ruang sebelum ditimbang. Panaskan zat dengan cara *Analisis Termogravimetri* seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>, mengunakan 10 mg zat, pada suhu antara suhu ruang dan 200°, kenaikan suhu 5° per menit dengan aliran gas *nitrogen P* 40 mL per menit. Dari termogram yang diperoleh, tetapkan jumlah susut bobot antara suhu ruang dan satu titik pada plato sebelum terjadi penguraian (pada suhu lebih kurang 160º). Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, ditempat dingin. *Vinblastin Sulfat BPFI; [Catatan Tidak diperlukan penetapan susut pengeringan.]. Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *eter P* segar-*metanol P*-larutan metilamin (2 dalam 5) (19:2:1).

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Untuk meningkatkan sensitifitas lempeng kromatografi; sebelum digunakan eluasi lempeng dengan *metanol P*, angkat lempeng dan biarkan metanol menguap selama tidak lebih dari 2 jam.

Penampak bercak Larutkan 2,0 g *seriamonium sulfat P* dalam 100 mL air dengan pemanasan dan pengadukan. Tambahkan perlahan 100 mL *asam fosfat P*, saring jika perlu.

Larutan baku Buat larutan *Vinkristin Sulfat BPFI* dengan kadar 10 mg per mL dalam campuran *diklormetan P* dan *metanol P* (3:1).

Larutan uji Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan 2 mg vinkristin sulfat ke tabung sentrifuga ukuran kecil. Terhadap tiap mL larutan, tambahkan 1 tetes *amonium hidroksida P*, tambahkan 0,2 mL *diklormetan P*. Tutup tabung sentrifuga, kocok kuat selama tidak kurang dari 1 menit dan sentrifugasi selama 1 menit. Ambil lapisan diklormetan dengan hati-hati dan masukkan ke dalam vial kecil bertutup.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi dengan jarak 2,5 cm dari batas bawah lempeng, biarkan hingga kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi belum jenuh, bagian dalam bejana dilapis kertas saring pada sisi samping dan belakang. Kedalaman *Fase gerak* dalam bejana kromatografi adalah 2 cm. Biarkan eluen merambat hingga lebih kurang 15 cm dari titik penotolan (lebih kurang 80 menit). Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan fase gerak menguap pada suhu ruang. Panaskan lempeng di atas tangas uap selama 15 menit, angkat lempeng dan semprot lempeng dalam kondisi panas dengan *Penampak bercak*. Lanjutkan pemanasan lempeng selama 15 menit untuk menstabilkan bercak. Amati bercak: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 62,5 unit Endotoksin FI per mg vinkristin sulfat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 5,5.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran *dietilamin P-air* (3:197). Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *metanol P* dan awaudarakan.

Larutan C Buat pengenceran pengawet injeksi seperti yang tertera pada etiket.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi*.

Larutan uji A Encerkan sejumlah volume injeksi dalam air hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan uji B Encerkan *Larutan uji A* dalam air hingga kadar 0,04 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali laju alir 2 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	38	62
12	38	62
27	8	92
29	38	62
34	38	62

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan C*, *Larutan uji A* dan *Larutan uji B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Penyuntikan *Larutan C* untuk identifikasi puncak pengawet. Abaikan tiap puncak pada waktu retensi tersebut untuk menghitung masing-masing cemaran dan total cemaran. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{UA}}{(\Sigma r_{UA} + 25 r_{UB})}\right) \times 100$$

r_{UA} *adalah respons puncak dari masing-masing cemaran yang muncul sesudah puncak pelarut dari* Larutan uji A *dan* r_{UB} *adalah respons puncak vinkristin dari* Larutan uji B.

Hitung persentase total cemaran dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{\Sigma r_{UA}}{(\Sigma r_{UA} + 25 r_{UB})}\right) \times 100$$

Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Vinkristin	1,0	-
N-Desformilvinkristin	1,4	3,0
Cemaran lain	-	2,0
Total cemaran	-	6,0

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Buat campuran *dietilamin P-air* (1:59). Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P- Larutan A* (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Buat larutan *Vinkristin Sulfat BPFI* atau *Vinkristin Sulfat BPFI (untuk penetapan kadar)* dengan kadar 1,2 mg per mL dalam air.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Vinblastin Sulfat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 297 nm, prekolom berisi bahan pengisi silika gel berpori, kolom penyangga 2-5 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom analisis 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak vinkristin sulfat dan vinblastin sulfat tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase vinkristin sulfat, $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak vinkristin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Vinkristin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar vinkristin sulfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal atau ganda sebaiknya dari kaca tipe 1, terlindung dari cahaya, di lemari pendingin.

Penandaan Pada etiket dicantumkan: "Hanya digunakan untuk intravena, fatal jika digunakan dengan rute lain". Jika mengandung lebih dari 2 mg, harus dinyatakan sebagai kemasan ruahan farmasi seperti tertera pada *Injeksi*. Pada etiket dicantumkan bahwa obat hanya diberikan dalam wadah yang disertakan dalam kemasan. Jika dikemas dalam kemasan ruahan farmasi tidak berlaku persyaratan *Injeksi* bahwa injeksi yang telah dikonstitusi hanya dapat dipenetrasi sekali dengan alat steril yang sesuai karena telah mengandung zat atau campuran yang sesuai untuk mencegah pertumbuhan mikroba.
Jika untuk dispensing, wadah atau siring (disertakan dalam tiap kemasan untuk diberikan kepada pasien) dicantumkan penandaan pada kemasan: "Tutup tidak boleh dibuka sampai pada saat injeksi diberikan."

VINKRISTIN SULFAT UNTUK INJEKSI
Vincristine Sulfate for Injection

Vinkristin Sulfat untuk Injeksi adalah campuran steril vinkristin sulfat dalam pembawa yang sesuai. Mengandung Vinkristin Sulfat, $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Catatan Hati-hati dalam penanganan injeksi vinkristin sulfat, karena berpotensi sitotoksik]*

Baku pembanding *Vinkristin Sulfat BPFI, Vinkristin Sulfat BPFI (untuk penetapan kadar)*; Simpan ampul yang belum dibuka di tempat dingin. Setelah ampul dibuka, diamkan selama 30 menit untuk disamakan dengan kelembapan ruang sebelum ditimbang. Panaskan zat dengan cara *Analisis Termogravimetri* seperti tertera pada *Analisis Termal* <741>, mengunakan 10 mg zat, pada suhu antara suhu ruang dan 200°, kenaikan suhu 5° per menit dengan aliran gas *nitrogen P* 40 mL per menit. Dari termogram yang diperoleh, tetapkan jumlah susut bobot antara suhu ruang dan satu titik pada plato sebelum terjadi penguraian (pada suhu lebih kurang 160º). Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, ditempat dingin. *Vinblastin Sulfat BPFI; [Catatan Tidak diperlukan penetapan susut pengeringan.]*. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak, Penjerap, Penampak bercak Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Injeksi Vinkristin Sulfat*.

Larutan baku Buat larutan *Vinkristin Sulfat BPFI* dengan kadar 10 mg per mL dalam campuran *diklormetan P* dan *metanol P* (3:1).

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk untuk injeksi, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar setara dengan 10 mg per mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi* dalam *Injeksi Vinkristin Sulfat*: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Larutan konstitusi Pada saat digunakan, larutan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti tertera pada *Injeksi*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 100,0 unit Endotoksin FI per mg vinkristin sulfat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Keseragamaan sediaan <911> Memenuhi syarat.
Prosedur untuk keseragamaan kandungan

Dapar Timbang 6,3 g *amonium format P* masukkan ke dalam labu tentukur 1000 mL, larutkan dalam lebih kurang 900 mL air. Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam format P*, sambil dikocok dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Buat secara kuantitatif larutan *Vinkristin Sulfat BPFI* dengan kadar lebih kurang antara 40 dan 50 µg per mL dalam *Dapar*.

Larutan uji Keluarkan isi satu wadah vinkristin sulfat untuk injeksi dalam wadah yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Dapar* hingga diperoleh kadar vinkristin sulfat lebih kurang antara 40 dan 50 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum 262 nm, terhadap *Dapar* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg vinkristin sulfat, $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$, tiap satu wadah serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S \times V \times F$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Vinkristin Sulfat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume akhir *Larutan uji*; *F* adalah faktor unit konversi, 0,001 mg per µg.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 2,0% dan total cemaran tidak lebih dari 5,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran Organik* dalam *Injeksi Vinkristin Sulfat*.

Larutan uji A Timbang saksama sejumlah serbuk untuk injeksi, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan uji B Encerkan *Larutan uji A* dalam air hingga kadar 0,04 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 200 µL) *Larutan uji A* dan *Larutan uji B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam serbuk untuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{UA}}{(\Sigma r_{UA} + 25 r_{UB})}\right) \times 100$$

r_{UA} adalah respons puncak dari masing-masing cemaran yang muncul sesudah puncak pelarut dari *Larutan uji A* dan r_{UB} adalah respons puncak vinkristin dari *Larutan uji B*.

Hitung persentase total cemaran dalam serbuk untuk injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{\Sigma r_{UA}}{(\Sigma r_{UA} + 25 r_{UB})}\right) \times 100$$

r_{UA} adalah respons puncak dari masing-masing cemaran yang muncul sesudah puncak pelarut dari *Larutan uji A* dan r_{UB} adalah respons puncak vinkristin dari *Larutan uji B*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Fase gerak, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Injeksi Vinkristin Sulfat*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase vinkristin sulfat, $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$, dalam serbuk untuk injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak vinkristin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Vinkristin Sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar vinkristin sulfat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

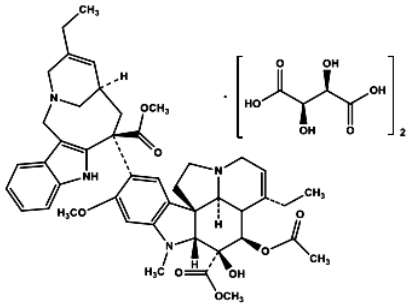
Wadah dan penyimpanan Lakukan seperti tertera pada *Wadah padatan steril* dalam *Injeksi*. Simpan dalam lemari pendingin.

Penandaan Pada etiket tercantum: "Hanya digunakan untuk intravena, fatal jika digunakan dengan rute lain".

Jika mengandung lebih dari 2 mg, harus dicantumkan sebagai kemasan ruahan farmasi seperti tertera pada *Injeksi*. Pada etiket dicantumkan bahwa obat hanya diberikan dalam wadah yang disertakan dalam kemasan. Jika dikemas dalam kemasan ruahan farmasi tidak berlaku persyaratan *Injeksi* bahwa injeksi yang telah dikonstitusi hanya dapat dipenetrasi sekali dengan alat steril yang sesuai karena telah mengandung zat atau campuran yang sesuai untuk mencegah pertumbuhan mikroba.

Jika untuk dispensing, wadah atau siring (disertakan dalam tiap kemasan untuk diberikan kepada pasien) dicantumkan penandaan pada kemasan: "Tutup tidak boleh dibuka sampai pada saat injeksi diberikan."

VINORELBIN TARTRAT
Vinorelbine Tartrate



garam3',4'-Didehidro-4'-deoksi-8'-norvinkaleukoblastin L-(+)-tartrat (1:2) [125317-39-7]
$C_{45}H_{54}N_4O_8.2C_4H_6O_6$ BM 1079,11

Vinorelbin tartrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{45}H_{54}N_4O_8.2C_4H_6O_6$, dihitung terhadap zat anhidrat. *[Perhatian vinorelbin tartrat bersifat sitotoksik. Hati-hati dalam penanganan untuk menghindari terhirup dan terpapar pada kulit.]*

Pemerian Serbuk amorf putih sampai kuning atau coklat muda.

Kelarutan Mudah larut air.

Baku pembanding *Vinorelbin Tartrat BPFI*; terlindung cahaya, simpan dalam lemari pembeku. Higroskopis. *Senyawa Sejenis A Vinorelbin BPFI.*

Identifikasi

A. Larutkan 10 mg zat dalam 5 mL air, tambahkan 0,5 mL *natrium hidroksida 5 N,* ekstraksi dengan 5 mL *metilen klorida P.* Saring ekstrak organik menggunakan *natrium sulfat anhidrat P,* dan uapkan ekstrak organik hingga volume 5 mL: spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Vinorelbin Tartrat BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan Kadar*.

C. Timbang sejumlah asam tartrat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 15 mg per mL. Pipet 0,1 mL larutan ini ke dalam tabung reaksi, tambahkan 0,1 mL *kalium bromida P* dengan kadar 100 mg per mL, 0,1 mL *resorsinol P* dengan kadar 20 mg per mL dan 3 mL *asam sulfat P.* Panaskan pada tangas air selama 5-10 menit: terjadi warna biru tua. Diamkan sampai dingin dan tuangkan larutan ke dalam air: terjadi perubahan warna menjadi merah (terdapat tartrat).

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan zat setara dengan 10 mg vinorelbin anhidrat per mL dari vinorelbin tartrat.

Warna larutan Lakukan penetapan menggunakan zat setara dengan 10 mg dari vinorelbin tartrat per mL dengan mengukur serapan larutan uji secara spektrofotometri menggunakan sel 1-cm pada panjang gelombang 420 nm, gunakan air sebagai *Blangko*: tidak lebih dari 0,03.

pH <1071> Antara 3,3 dan 3,8; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Air <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 4,0%.

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku persediaan Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar vinorelbin tartrat lebih kurang 0,28 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* kecuali waktu eluasi tidak kurang dari 3 kali waktu retensi vinorelbin.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_T adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
3,6-epoksi vinorelbin	0,8	0,3
Vinorelbin	1,0	-
Senyawa sejenis A vinorelbin	1,2	0,2
Cemaran tidak spesifik	-	0,2
Total cemaran	-	0,7

Abaikan cemaran dengan luas puncak kurang dari atau sama dengan setengah luas puncak vinorelbin pada *Larutan baku*

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama lebih kurang 6,9 g *natrium fosfat monobasa P,* larutkan dan encerkan dengan air hingga 900 mL. Atur pH hingga 4,2 dengan penambahan *asam fosfat P,* encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Larutkan 1,22 g *natrium 1-dekanasulfonat P* dalam 620 mL *metanol P* dan tambahkan 380 mL *Dapar*. Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Larutan mengandung *Vinorelbin Tartrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Vinorelbin BPFI* dalam air dengan kadar berturut-turut 1,4 dan 0,01 mg per mL. Sinari larutan ini dengan lampu xenon yang mampu mensuplai energi hingga 1600 KJ/m^2, pada panjang gelombang antara 310 dan 800 nm dengan kekuatan 500 W/m^2 selama 1 jam untuk menghasilkan produk fotodegradasi, *3,6-epoksi vinorelbin.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Vinorelbin Tartrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,4 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 267 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara vinorelbin dan senyawa sejenis A vinorelbin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase vinorelbin tartrat $C_{45}H_{54}N_4O_8.2C_4H_6O_6$ dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak vinorelbin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Vinorelbin Tartrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar vinorelbin tartrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada lemari pembeku.

INJEKSI VINORELBIN
Vinorelbine Injection

Injeksi Vinorelbin adalah larutan steril vinorelbin tartrat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung vinorelbin, $C_{45}H_{54}N_4O_8$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Perhatian vinorelbin tartrat bersifat sitotoksik.]*

Baku pembanding *Vinorelbin Tartrat BPFI*; terlindung cahaya, simpan dalam lemari pembeku. Higroskopis. *Senyawa Sejenis A Vinorelbin BPFI. Endotoksin BPFI;[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.]* Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi Waktu retensi dan spektrum serapan ultraviolet puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan Kadar*.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan larutan dengan kadar 10 mg per mL.

Warna larutan Lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL dalam air dengan mengukur serapan larutan uji secara spektrofotometri menggunakan sel 1-cm pada panjang gelombang 420 nm, gunakan air sebagai *Blangko*: tidak lebih dari 0,060.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 3,0 unit Endotoksin FI per mg vinorelbin.

pH <1071> Antara 3,3 dan 3,8.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat *Sterilitas*, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang diuji.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi volume kecil*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi.*

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan uji Ukur saksama sejumlah injeksi, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 267 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara vinorelbin dan senyawa sejenis A vinorelbin tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_T adalah total respons puncak *Larutan uji.* Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
3,6-epoksi vinorelbin	0,8	1,0
Vinorelbin	1,0	-
Senyawa sejenis A vinorelbin	1,2	0,3
Cemaran tidak spesifik	-	0,2
Total cemaran	-	2,0

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,1%

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Vinorelbin Tartrat.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Vinorelbin Tartrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,14 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor *"diode array"* dan kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 40º. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara vinorelbin dan senyawa sejenis A vinorelbin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi 3,6-epoksi vinorelbin, vinorelbin dan senyawa sejenis A vinorelbin berturut-turut lebih kurang 0,8; 1,0 dan 1,2.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase vinorelbin, $C_{45}H_{54}N_4O_8$ dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{778{,}93}{1079{,}11}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak vinorelbin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 267 nm; C_S adalah kadar *Vinorelbin Tartrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar vinorelbin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *778,93* dan *1079,11* berturut-turut adalah bobot molekul vinorelbin dan vinorelbin tartrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, kaca Tipe I, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin.

VITAMIN A
Akseroftol
Retinol
Vitamin A

3,7-Dimetil-9(2,6,6-trimetil-1-sikloheksana-1-il)-2,4,6,8-nonatetraena-1-ol [68-26-8]

$C_{20}H_{30}O$ BM 286,46

Vitamin A mengandung tidak kurang dari 95,0% $C_{20}H_{30}O$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Vitamin A dapat mengandung vitamin A atau ester vitamin A yang dibentuk dari asam lemak yang dapat dimakan terutama asam asetat dan asam palmitat. Vitamin A dapat diencerkan dengan minyak yang dapat dimakan atau dapat ditambahkan pada zat pembawa atau zat tambahan padat yang dapat dimakan, dan dapat mengandung zat antimikroba, zat pendispersi dan antioksidan.

Pemerian Dalam bentuk cair berupa minyak; berwarna kuning muda sampai merah; dapat membeku pada pendinginan. Dalam bentuk padat mempunyai bentuk sesuai dengan pengencer yang ditambahkan. Praktis tidak berbau atau sedikit berbau ikan; tidak berasa dan tengik. Tidak stabil terhadap udara dan cahaya.

Kelarutan Dalam bentuk cair tidak larut dalam air dan dalam gliserin; sangat larut dalam kloroform dan dalam eter; larut dalam etanol mutlak dan dalam minyak nabati. Dalam bentuk padat dapat terdispersi dalam air.

Baku pembanding *Vitamin A BPFI*; buang sisa yang tidak digunakan setelah ampul dibuka. Simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya. *Retinil Palmitat BPFI*.

Identifikasi

A. Pada 1 mL larutan zat dalam *kloroform P* yang mengandung lebih kurang 6 µg vitamin A, tambahkan 10 mL *antimon triklorida LP*: segera terjadi warna biru tidak stabil.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>*.

Fase gerak Campuran *sikloheksana P-eter P* (4:1).

Larutan baku Larutkan *Retinil Asetat BPFI dan Retinil Palmitat BPFI* dalam *metilena klorida P*, masing-masing setara dengan lebih kurang 0,2 mg per mL retinol.

Larutan uji Jika dalam bentuk cairan, larutkan sejumlah volume yang setara dengan lebih kurang 5 mg Vitamin A dalam *metilena klorida P* hingga 10 mL. Jika dalam bentuk padat, timbang sejumlah zat setara dengan lebih kurang 5 mg Vitamin A, masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 75 mL air, kocok kuat selama 1 menit. Ekstraksi dengan 10 mL *metilena klorida P* dengan mengocok selama 1 menit dan sentrifus untuk menjernihkan ekstrak metilena klorida.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 15 µL *Larutan baku* dan 10 µL *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga 10 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Semprot dengan *asam fosfomolibdat LP*: bercak biru hijau yang terjadi menunjukkan adanya vitamin A. Harga R_f vitamin A dalam bentuk alkohol, asetat, dan palmitat berturut-turut adalah 0,1; 0,45; 0,7.

Perbandingan serapan Tidak kurang dari 0,85. Tetapkan perbandingan serapan yang telah dikoreksi (A_{325}) terhadap serapan yang diamati (A_{325}) seperti tertera pada *Penetapan Kadar Vitamin A* <511>.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar seperti tertera pada *Penetapan Kadar Vitamin A* <511> menggunakan sejumlah zat yang ditimbang saksama.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dalam gas inert, terlindung cahaya.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan bentuk zat aktif, zat antimikroba, bahan pendispersi, antioksidan atau bahan lain yang ditambahkan, dan aktivitas vitamin A yang setara dengan jumlah retinol, dalam mg per gram. Aktivitas vitamin A dapat dinyatakan dalam unit FI berdasarkan 1 unit setara dengan 0,3 µg aktivitas biologi semua bentuk transisomer retinol.

KAPSUL VITAMIN A
Kapsul Akseroftol
Kapsul Retinol
Vitamin A Capsules

Kapsul Vitamin A mengandung vitamin A, $C_{20}H_{30}O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Retinil Asetat BPFI;* dalam ampul berisi 0,5 g larutan retinil asetat, tiap g larutan mengandung 33,4 mg retinil asetat dalam minyak kacang. Simpan dalam lemari pendingin, terlindung dari cahaya. Setelah ampul dibuka buang residu yang tidak digunakan. *Retinil Palmitat BPFI*.

Identifikasi

A. Ambil isi kapsul setara dengan lebih kurang 6 µg retinol, larutkan dalam 1 mL *metilen klorida P*, tambahkan 10 mL *antimon(III) triklorida LP*: segera terjadi warna biru.

B. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran *sikloheksana P-eter P* (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Retinil Asetat BPFI* atau *Retinil Palmitat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metilen klorida P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Larutkan atau ekstraksi sejumlah isi kapsul dengan *metilen klorida P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL retinol.

Prosedur Totolkan secara terpisah 10 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga 10 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat biarkan kering di udara, semprot dengan *asam fosfomolibdat LP*: bercak biru hijau yang terjadi menunjukkan adanya retinol (vitamin A); harga R_f yang diperoleh sesuai dengan *Larutan baku*. (Harga R_f retinol (vitamin A) dalam bentuk alkohol, asetat, dan palmitat berturut-turut adalah 0,1; 0,45; 0,7).

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 45 menit. Lakukan penetapan pada suhu 37 ± 2° menggunakan media *dapar asetat 0,05 M* yang dibuat sebagai berikut: Timbang 2,99 g *natrium asetat P*, larutkan dengan 1,66 mL *asam aetat glasial P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL. pH larutan 4,5 ± 0,05.

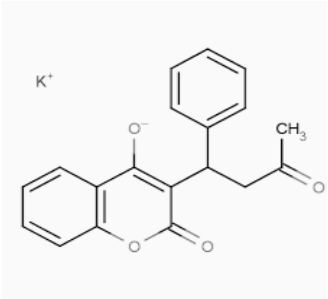
Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan menggunakan metoda *Kromatografi* <931> yang sesuai seperti tertera pada *Penetapan Kadar Vitamin A* <511>. *[Catatan Jika tidak menggunakan Uji 1, cantumkan uji yang digunakan.]*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Penandaan Dicantumkan bentuk zat aktif dan aktivitas vitamin A yang setara dengan jumlah retinol dalam mg. Aktivitas vitamin A dapat dinyatakan dalam unit FI berdasarkan 1 unit setara dengan 0,3 µg aktivitas biologi trans-isomer retinol.

WARFARIN KALIUM
Warfarin Potassium



Garam kalium 3-(α-asetonil benzil)-4-hidroksikumarin [81-81-2]
$C_{19}H_{15}KO_4$ BM 346,42

Warfarin Kalium mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{15}KO_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau; rasa agak pahit; terpengaruh oleh cahaya.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam eter.

Identifikasi

A. Larutkan 100 mg zat dalam 25 mL air, tambahkan 3 tetes *asam hidroklorida encer lP*, kumpulkan endapan yang terbentuk, cuci 4 kali, tiap kali dengan 5 mL air, keringkan pada suhu 105º selama 1 jam: senyawa melebur pada suhu antara 157º dan 167º.

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan dalam *kalium hidroksida 0,02 N* (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum antara 306 nm dan 310 nm, dan minimum antara 258 nm dan 262 nm. Spektrum serapan zat uji dalam *asam hidroklorida 0,02 N* (1 dalam 100.000) menunjukkan maksimum antara 281 nm dan 285 serta antara 303 nm dan 307 nm, dan minimum antara 243 nm dan 247 nm.

C. Filtrat yang diperoleh pada penetapan A menunjukkan reaksi Kalium seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 7,2 dan 8,3; lakukan penetapan menggunakan larutan 1,0 g zat dalam 100 mL air.

Kejernihan dan warna larutan Larutkan 500 mg zat dalam 10 mL air: larutan jernih dan tidak berwarna.

Senyawa alkali berwarna Lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 1,0 g zat dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 20) hingga 10,0 mL, dan ukur serapan pada panjang gelombang 385 nm dalam waktu tidak lebih dari 15 menit menggunakan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 20) sebagai blangko. Serapan tidak lebih dari 0,20.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam menggunakan 1 g.

Sisa pemijaran <301> Antara 24,3% dan 25,7%; lakukan pemijaran pada suhu 700º, menggunakan 400 mg zat yang telah dikeringkan.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 30 mL *etanol P*, tambahkan 2 mL *asam asetat encer P* dan *etanol P* hingga 50 mL. Sebagai larutan pembanding gunakan 2,0 mL *Larutan baku timbal*, yang ditambah 2 mL *asam asetat encer P* dan *etanol P* hingga 50 mL.

Arsen <321> *Metode III* Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan dengan alat *B*, menggunakan 1,0 g.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat yang telah dikeringkan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *kalium hidroksida 0,02 N* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini, tambahkan larutan *kalium hidroksida 0,02 N* hingga 1000,0 mL. Ukur serapan larutan (A) pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 308 nm. Hitung jumlah dalam mg warfarin kalium, $C_{19}H_{15}KO_4$, dengan rumus:

$$100.000\left(\frac{A}{405}\right)$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

WARFARIN NATRIUM
Warfarin Sodium

Garam natrium 3-(α-asetonilbenzil)-4-hidroksikumarin [129-06-6]
$C_{19}H_{15}NaO_4$ BM 330,31

Warfarin natrium adalah zat padat amorf atau klatrat hablur. Bentuk klatrat terutama terdiri dari warfarin natrium dan isopropil alkohol, dalam perbandingan molekul (2:1); mengandung tidak kurang dari 8,0% dan tidak lebih dari 8,5% isopropil alkohol. Warfarin Natrium mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{19}H_{15}NaO_4$, dihitung terhadap zat anhidrat untuk bentuk amorf atau terhadap zat anhidrat dan bebas isopropil alkohol untuk bentuk hablur.

Pemerian Bentuk amorf atau serbuk hablur; warna putih; tidak berbau; rasa agak pahit. Warna hilang oleh pengaruh cahaya.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform dan eter.

Baku pembanding *Warfarin BPFI*; merupakan bentuk asam dari Warfarin. Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Warfarin BPFI*; [3-(o-Hidroksifenil)-5-fenil-2-sikloheksen-1-on] ($C_{18}H_{16}O_2$ BM 264,33). Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 25 mL air, atur pH hingga kurang dari 3,0 dengan *asam hidroklorida P*, gunakan indikator kertas pH. Aduk campuran dan biarkan terbentuk endapan. Saring campuran dan simpan filtrat untuk uji *Identifikasi C*. Cuci endapan empat kali dengan 5 mL air. Lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam. Gunakan warfarin yang diperoleh sebagai zat uji. Spektrum serapan inframerah zat uji yang didispersikan dalam *Kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Warfarin BPFI*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

C. Filtrat yang diperoleh dalam uji *Identifikasi A* menunjukkan reaksi *Natrium* cara *A* seperti tertera pada *Uji identifikasi umum* <291>.

pH <1071> Antara 7,2 dan 8,3; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 4,5% untuk bentuk amorf; dan tidak lebih dari 0,3% untuk bentuk hablur klatrat.

Serapan dalam larutan basa Serapan tidak lebih dari 0,1; lakukanpenetapan sebagai berikut: Timbang saksama 1,25 g zat, larutkan dalam 10 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 20), saring melalui penyaring membran, ukur serapan dalam waktu 15 menit pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 385 nm menggunakan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 20) sebagai blangko.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 4,0 g zat dalam 45 mL air, tambahkan 5 mL *asam asetat glasial P*, aduk hingga endapan menggumpal, saring dan gunakan 25 mL filtrat, jika perlu gunakan *asam asetat glasial P* untuk mengatur pH.

Kandungan isopopil alkohol (bentuk hablur klatrat)

Larutan baku internal Encerkan 2 mL larutan *n-propil alkohol P* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 1,6 g *isopropil akohol P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL ke dalam labu tentukur 100-mL tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini mengandung isopropil alkohol lebih kurang 1,6 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1,85 g zat, larutkan dengan lebih kurang 50 mL air dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 4 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi dengan penyangga *S2*, dengan ukuran partikel 80 sampai 100 mesh. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada lebih kurang 140°, 200° dan 250°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa, laju alir lebih kurang 40 mL per menit. Suhu kolom dapat disesuaikan sehinga kriteria kesesuaian sistem dapat dipenuhi yaitu: Resolusi, *R*, antara n-propil alkohol dan isopropil alkohol tidak kurang dari 2,0. Faktor ikutan, *T*, untuk puncak isopropil alkohol tidak lebih dari 1,5 dan perbandingan simpangan baku relatif dari luas isopropil alkohol terhadap luas n-propil alkohol pada lima kali penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan ukur respons puncak utama yang diperoleh. Hitung bobot dalam mg puncak utama. Hitung bobot dalam mg isopropil alkohol dalam warfarin natrium yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar isopropil alkohol dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan antara luas puncak isopropil alkohol

terhadap n-propil alkohol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Campuran pelarut Buat campuran air-*metanol P* (75:25).

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P*-*asam asetat glasial P* (68:32:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 24 mg *Warfarin BPFI*, dan lebih kurang 24 mg *Senyawa sejenis A Warfarin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dengan 4 mL *natrium hidroksida 0,1 N* dan 50 mL *metanol P*. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda. Pipet 20 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak warfarin dan senyawa sejenis A warfarin tidak kurang dari 3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Waktu retensi relatif warfarin dan senyawa sejenis A warfarinberturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,2. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam Warfarin Natrium yang digunakan dengan rumus:

$$10.000\left(\frac{C}{M}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

C adalah kadar warfarin natrium dalam mg per mL *Larutan baku*; *M* adalah jumlah warfarin natrium dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran, dan r_S adalah respons puncak utama warfarin dalam *Larutan uji*.

Penetapan kadar

Dapar pH 7,4 Masukkan 1,36 g *kalium fosfat monobasa P* ke dalam labu tentukur 200-mL, dan larutkan dengan 50 mL air. Tambahkan 39,1 mL *natrium hidroksida 0,2 N*, dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 7,4 ± 0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida P* atau *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (64:36:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Atur perbandingan bila perlu.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 94 mg *Warfarin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dalam 97,8 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, tambahkan 62,5 mL *kalium fosfat monobasa 0,2 M*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini dan 15 mL *Dapar pH 7,4* ke dalam labu Erlenmeyer.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,4 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* sebanyak 5 kali penyuntikan dan rekam kromatogram. Ukur respon puncak yang dihasilkan seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif warfarin tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama.

Hitung jumlah dalam mg warfarin natrium, $C_{19}H_{15}Cl_2NaO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{330{,}31}{308{,}34}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

330,31 dan *308,34* berturut-turut adalah bobot molekul warfarin natrium dan warfarin; *C* adalah kadar *Warfarin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah luas respons warfarin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Penandaan Etiket menunjukkan bentuk amorf atau hablur.

TABLET WARFARIN NATRIUM
Warfarin Sodium Tablets

Tablet Warfarin Natrium mengandung Warfarin Natrium,$C_{19}H_{15}NaO_4$,tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Warfarin BPFI*; Merupakan bentuk asam dari warfarin. Lakukan pengeringan di atas *fosfor pentoksida P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Gerus sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg warfarin natrium dengan 50 mL air, sentrifus dan saring beningan. Ekstraksi dengan 50 mL *eter P*, pindahkan lapisan air ke dalam corong pisah kedua dan buang lapisan eter. Atur pH hingga kurang dari 3 dengan penambahan *asam hidroklorida P* menggunakan kertas pH indikator, ekstraksi dengan 50 mL *kloroform P*. Pindahkan lapisan kloroform ke dalam corong pisah yang lain, ekstraksi dengan 50 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) dan buang lapisan kloroform. Pindahkan lapisan air ke dalam gelas piala dan atur pH hingga kurang dari 3 dengan penambahan *asam hidroklorida P* (menggunakan kertas indikator pH), untuk mengendapkan warfarin, biarkan endapan menggumpal. Saring dan cuci endapan 4 kali, setiap kali dengan 5 mL air. Jika endapan tidak putih, larutkan dengan sejumlah kecil larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250), encerkan dengan air hingga 50 mL, ulangi prosedur mulai dari "ekstraksi dengan 50 mL *eter P*". Keringkan warfarin yang diperoleh di atas *fospor pentoksida P* dalam vakum selama 4 jam. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Warfarin BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2:50 rpm

Waktu:30 menit

Lakukan penetapan jumlah warfarin natrium, $C_{19}H_{15}NaO_4$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase *gerak* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Warfarin BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,0008 *L* mg per mL. *L* adalah jumlah dalam mg warfarin natrium dalam tablet seperti yang tertera pada etiket *[Catatan Gunakan sejumlah kecil natrium hidroksida 0,1N untuk membantu kelarutan]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan baku* dan larutan disolusi yang telah disaring ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg warfarin natrium, $C_{19}H_{15}NaO_4$, yang terlarut dengan rumus:

$$900C\left(\frac{330,32}{308,34}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Warfarin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *330,32* dan *308,34* berturut-turut adalah bobot molekul warfarin natrium dan warfarin; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak warfarin dari larutan disolusi yang telah disaring dan *Larutan baku.*

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), warfarin natrium, $C_{19}H_{15}NaO_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar pH 7,4 dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Warfarin natrium.*

Campuran pelarut Buat campuran *Dapar pH 7,4-asetonitril P* (85:15).

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (68:32:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 62,5 mg *Warfarin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL dan larutkan dalam 78 mL *natrium hidroksida 0,1 N*. Tambahkan 50 mL *kalium fosfat monobasa 0,2 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 15 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL dan encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet.Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg warfarin natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 30 mL *Campuran pelarut*, sonikasi selama 10 menit, aduk secara mekanik selama 60 menit, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda dan saring.

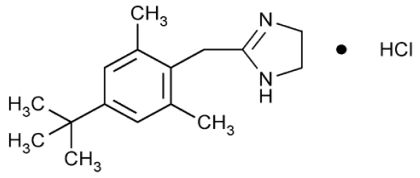
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg warfarin natrium, $C_{19}H_{15}NaO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{330,31}{308,34}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Warfarin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *330,31* dan *308,34* berturut-turut adalah bobot molekul warfarin natrium dan warfarin; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

XILOMETAZOLIN HIDROKLORIDA
Xylometazoline Hydrochloride



2-(4-tert-Butil-2,6-dimetilbenzil)-2-imidazolin monohidroklorida [1218-35-5]
$C_{16}H_{24}N_2.HCl$ BM 280,84

Xilometazolin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{16}H_{24}N_2.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih hingga hampir putih; tidak berbau. Melebur di atas suhu 300° disertai peruraian.

Kelarutan Larut dalam air; mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam benzen dan dalam eter.

Baku pembanding *Xilometazolin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Xilometazolin Hidroklorida BPFI.*

B. Harga R_f bercak utama pada kromatogram *Larutan identifikasi* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada uji *Cemaran organik*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,6; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.

Cemaran organik Tidak lebih dari 1,0%.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Xilometazolin Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 100 µg per mL setara dengan 0,5% cemaran.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* hingga kadar 80 µg, 60 µg, 40 µg dan 20 µg per mL berturut-turut setara dengan 0,4%, 0,3%, 0,2%, dan 0,1% cemaran.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 20 mg per mL.

Larutan identifikasi Encerkan secara kuantitatif sejumlah *Larutan uji* dengan *metanol P* hingga kadar 100 µg per mL.

Larutan penampak bercak Siapkan (1) larutan 500 mg *kalium iodida P* dalam 50 mL air, dan (2) larutan 1,5 g *kanji P* dalam 50 mL air mendidih. Sebelum digunakan, campur 10 mL masing-masing larutan dengan 3 mL *etanol P*.

Prosedur Lakukan penetapan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji, Larutan identifikasi, Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada jarak yang sama, 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi, yang telah dijenuhkan dalam bejana kromatografi, yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *methanol P-amonium hidroksida P* (20:1) hingga merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dengan dialiri udara hangat selama tidak kurang dari 30 menit. Uapi lempeng dengan gas klorin tidak lebih dari 5 menit, dan keringkan di udara hingga klorin hilang (lebih kurang 15 menit). Semprot lempeng dengan *Larutan penampak bercak* dan segera bandingkan intensitas setiap bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku;* jumlah intensitas seluruh bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar Timbang lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 70 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 10 mL *raksa(II) asetat LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik, seperti tertera pada *Titrimetri* <711>, menggunakan elektrode kalomel-kaca. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 28,08 mg $C_{16}H_{24}N_2.HCl$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TETES HIDUNG XILOMETAZOLIN HIDROKLORIDA
Xylometazoline Hydrochloride Nasal Solution

Tetes Hidung Xilometazolin Hidroklorida adalah larutan isotonik Xilometazolin Hidroklorida dalam air. Mengandung Xilometazolin Hidroklorida, $C_{16}H_{24}N_2$. HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Xilometazolin Hidroklorida BPFI*, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Identifikasi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-metanol P-isopropilamina P* (92:3:3).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Xilometazolin Hidroklorida BPFI* dan larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL, dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*.

Larutan uji Masukkan 10 mL larutan ke dalam corong pisah, tambahkan 2 mL larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10), dan ekstraksi dengan 10 mL *kloroform P*, saring ekstrak melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Uapkan ekstrak kloroform di atas tangas uap sampai kering, dan larutkan residu dalam 1 mL campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak.* Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan larutan p-nitrobenzendiazonium tetrafluoroborat, yang dibuat dengan menambahkan 250 mg *p-nitrobenzendiazonium tetrafluoroboratP* ke dalam 5 mL air, kocok dan saring. Semprot lempeng dengan larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10): harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Xilometazolin Hidroklorida BPFI* larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Pipet 10 mL larutan ke dalam corong pisah 125 mL dan lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, dimulai dari "tambahkan berturut-turut 10 mL air dan 10 mL asam hidroklorida encer (1 dalam 6)". Kadar *Xilometazolin Hidroklorida BPFI* dalam *Larutan baku* lebih kurang 100 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 5 mg Xilometazolin hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 125 mL, tambahkan berturut-turut 10 mL air dan 10 mL asam hidroklorida encer (1 dalam 6), dan ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 10 mL *metilen klorida P*. Ambil ekstrak metilen klorida, tambahkan 10 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 5) ke dalam corong pisah dan ekstraksi tiga kali, tiap kali menggunakan 15 mL *metilen klorida P*. Saring kumpulan ekstrak melalui wol kaca ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *metilen klorida P* sampai tanda.

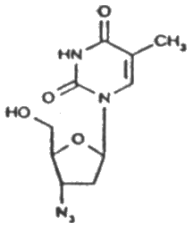
Prosedur Pipet 5 mL *Larutan baku* dan *Larutan uji*, masing masing ke dalam labu tentukur 10-mL, uapkan di atas tangas air bersuhu 40°, dengan bantuan aliran gas *nitrogen P* sampai kering. Larutkan residu dalam masing-masing labu dengan 0,5 mL *etanol mutlak P*, dan masukkan 0,5 mL *etanol mutlak P* ke dalam labu tentukur 10-mL ketiga sebagai blangko. Ke dalam masing-masing labu tambahkan 0,5 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 25), campur, tambahkan masing-masing 5,0 mL larutan *natrium nitroferisianida P* (1 dalam 200), kocok. Setelah tepat 10 menit, tambahkan 1,0 mL larutan *natrium bikarbonat P* jenuh ke dalam masing-masing labu, goyang dan Biarkan 10 menit. Encerkan masing-masing dengan air sampai tanda, kocok dan Biarkan 15 menit. Ukur serapan larutan menggunakan kuvet 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 565 nm. Hitung jumlah dalam mg Xilometazolin hidroklorida, $C_{16}H_{24}N_2$.HCl, dalam tetes hidung yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}05\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

C adalah kadar *Xilometazolin Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; V* adalah volume dalam mL tetes hidung yang digunakan*;* A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

ZIDOVUDIN
Zidovudine



Timidin, 3'-azido-3' deoksi-3'-Azido-3'-deoksitimidin
[30516-87-1]
$C_{10}H_{13}N_5O_4$ BM 267,24

Zidovudin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{13}N_5O_4$ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih sampai kekuningan, melebur pada suhu 124° menghasilkan polimorfisme.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air, larut dalam etanol.

Baku pembanding *Zidovudin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis B Zidovudin BPFI*; [3'-kloro-3'-deoksitimidin] ($C_{10}H_{13}ClN_2O_4$ BM 260,68) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI;* [Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Zidovudin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Rotasi jenis <1081> Antara +60,5°dan +63°, lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol P* yang mengandung 10 mg per mL.

Air <1031>*Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,25%.

Cemaran organik

UJI A

Lakukan penetapan secara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Zidovudin BPFI* dan *trifenilmetanol P*, larutkan dalam *metanol P,* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* dengan indikator fluoresein setebal 0,25 mm dan mempunyai intensitas optimal pada 254 nm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *klorofrom P-metanol P* (9 : 1), biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet panjang gelombang pendek. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku*: bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji*, ukuran dan intensitas tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku* dan jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 3,0%. Semprot lempeng dengan campuran 0,5 g karbazol dalam 95 mL *etanol P* dan 5 mL *asam sulfat P*, panaskan selama 10 menit pada 120° dan bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku*: bercak trifenilmetanol (*Rf* relatif terhadap Zidovudin lebih kurang 2,3) tidak lebih intensif dari pada bercak *Larutan baku;* bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji*, ukuran dan intensitasnya tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku* dan jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 3,0%.

UJI B

Senyawa sejenis B zidovudin tidak lebih dari 1,0%, *senyawa sejenis C zidovudin* tidak lebih dari 2,0%, dan jumlah semua cemaran dari *Uji A* dan *Uji B* tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan seperti tertera pada Penetapan kadar, menggunakan *Larutan uji* sebagai *Larutan uji*. Hitung persentase cemaran dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dan r_s adalah jumlah respons dari semua puncak.

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> *Metode V* Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dimetilsulfoksida sebagai pelarut.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air dan *metanol P*(80:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Zidovudin BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL. *Larutan baku persediaan senyawa sejenis B zidovudin.* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Zidovudin BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis zidovudin C Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI*, masukkan dalam

labu tentukur 100-mL, tambahkan 75 mL *metanol P*, sonikasi selama 15 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan*, 1 mL *Larutan baku persediaan senyawa sejenis B zidovudin* dan 1 mL *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm, kolom 4.0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung 3,2 mm x 1,5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C zidovudin (timin), zidovudin dan senyawa sejenis B zidovudin (3'-kloro-3'-deoksitimidin) masing-masing lebih kurang 0,25: 1,0 dan 1,17; resolusi *R*,antara puncak zidovudin dan senyawa sejenis B zidovudin tidak kurang dari 1,4. Faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 mL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

INJEKSI ZIDOVUDIN
Zidovudine Injection

Injeksi Zidovudin adalah larutan steril dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Zidovudin BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* [Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Zidovudin BPFI*. *Larutan uji* (15 µg per mL) dibuat dengan mencampur sejumlah volume injeksi setara dengan 20 mg zidovudin dan 50 mL campuran *metanol P*-air (75:25) dalam labu tentukur 200-mL. Encerkan dengan campuran *metanol P*-air (75:25) sampai tanda. Pipet 15 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan campuran *metanol P*-air (75:25) sampai tanda, dan campur.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

pH <1071> Antara 3,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan campuran sejumlah volume injeksi setara dengan 150 mg zidovudin dan 5 mL *kalium klorida 0,12M*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 1,0 unit Endotoksin FI per mg.

Cemaran organik Tidak lebih dari 1,0%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku persediaan*, *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* dan *Sistem kromatografi*. Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Zidovudin*.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* dan 1,0 mL *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-mL tambahkan 25 mL air, campur, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Buat seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, senyawa sejenis C zidovudin (timin) dalam volume injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{Q}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C zidovudin(timin) dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. *Q* adalah jumlah dalam mg zidovudin dalam sejumlah volume injeksi yang digunakan seperti tertera dalam *Penetapan kadar*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku persediaan,Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin dan *Sistim kromatografi* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Zidovudin*.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* dan 2,0 mL *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 25 mL air, campur dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg zidovudin masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatografi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam jumlah volume injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpangan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

KAPSUL ZIDOVUDIN
Zidovudine Capsules

Kapsul Zidovudin mengandung zidovudin $C_{10}H_{13}N_5O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Zidovudin BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* [Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan uji menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Zidovudin BPFI*. *Larutan uji* (15 µg per mL) dibuat dengan mencampur serbuk kapsul setara dengan 300 mg zidovudin dan 50 mL campuran *metanol P* dan air (75:25) dalam labu tentukur 200-mL. Sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, dan campur. Biarkan senyawa padat yang tidak larut mengendap, encerkan cairan beningan seratus kali dengan campuran *metanol P* dan air (75:25) dan campur.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi<1231>

Media disolusi : 900 mL air.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{13}N_5O_4$ yang terlarut seperti tertera pada *Penetapan kadar*, jika perlu lakukan modifikasi.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q), zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Cemaran organik Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin dan *Sistem kromatografi* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Zidovudin*.

Larutan baku Buat seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar*.

Larutan uji Buat seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, senyawa sejenis C zidovudin (timin) dalam serbuk kapsul yang digunakan, dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{Q}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *senyawa sejenis C zidovudin* (timin) dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *Q* adalah jumlah dalam mg zidovudin dalam serbuk

kapsul yang digunakan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera dalam *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku persediaan dan *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin*. Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Zidovudin*.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* dan 1 mL *Larutan persediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 25 mL air, campur, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang isi tidak kurang dari 20 kapsul.Timbang saksama sejumlah serbuk kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg zidovudin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dalam campuran *metanol P*-air (75:25) sonikasi selama 20 menit dan encerkan dengan campuran *metanol P*-air (75:25) sampai tanda, biarkan zat padat mengendap dan pipet 10 mL beningan ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan campuran *metanol P* dan air (75:25) sampai tanda, dan saring. Buang 4 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm, kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung 3,2 mm x 1,5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif senyawa sejenis C zidovudin dan zidovudin masing-masing 0,2 dan 1,0 resolusi, *R* antara puncak zidovudin dansenyawa sejenis C zidovudin(timin) tidak kurang dari 5,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatografi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$ dalam sebuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

LARUTAN ORAL ZIDOVUDIN
Zidovudine Oral Solution

Larutan oral zidovudin mengandung zidovudin $C_{10}H_{13}N_5O_4$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Zidovudin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI;* [Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Buat larutan uji 5 mg per mL dalam *metanol P*, lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* zidovudin 5 mg per mL dalam campuran *metanol P*-air (75:25) pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* dengan indikator fluoresein setebal 0,25 mm dan mempunyai intensitas optimal pada 254 nm. Biarkan hingga kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *butil alkohol P-n-heptan P-aseton P-amonium hidroksida P* (40:30:30:1,0) biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan fase gerak menguap. Amati lempeng di bawah sinar ultraviolet panjang gelombang pendek: harga R_f bercak utama yang diperoleh dari larutan uji sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* dan tidak boleh mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli*.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.*Untuk wadah dosis tunggal*.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.*Untuk sediaan oral dosis ganda*.

pH <1071> Antara 3,0 dan 4,0: lakukan penetapan menggunakan campuran sejumlah volume larutan oral setara dengan 150 mg zidovudin dan 5 mL *Kalium klorida 0,12 M* (3:1).

Cemaran organik Tidak lebih dari 3,0% lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin dan

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatografi, rekam kromatogram, ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg senyawa sejenis C Zidovudin (timin) dalam larutan oral yang digunakan, dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{Q}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C zidovudin(timin) dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. *Q* adalah jumlah dalam mg zidovudin dalam sejumlah volume larutan oral yang digunakan seperti yang ditetapkan dalam *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera *Kromatografi* pada <931>.

Fase gerak Buat campuran *natrium asetat 0,040 M, metanol P-asetronitril P-asam asetat glasial P* (900:90:10:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Zidovudin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL tambahkan 150 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 10 menit encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* dan 2 mL *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan campur.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume larutan oral setara dengan lebih kurang 100 mg zidovudin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur;* waktu retensi relatif senyawa sejenis C zidovudin(timin) dan zidovudin masing-masing 0,12 dan 1,0, resolusi, *R*, antara puncak zidovudin dan senyawa sejenis zidovudin C (timin) tidak kurang dari 4,0, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

TABLET ZIDOVUDIN
Zidovudine Tablets

Tablet Zidovudin mengandung zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Zidovudin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis B Zidovudin BPFI*; [3'-kloro-3'-deoksitimidin] ($C_{10}H_{13}ClN_2O_4$ BM 260,68) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI*;[Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat uji yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Zidovudin BPFI*. Zat uji dibuat dengan menggerus satu tablet dalam lumpang hingga tidak ada serpihan besar tertinggal dan sisihkan selaput penyalut sehingga didapat sisa lebih kurang 5 mg serbuk tablet.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL air

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{13}N_5O_4$ yang terlarut seperti tertera pada Penetapan kadar, menggunakan filtrat *Larutan uji* dibandingkan dengan

Larutan baku Zidovudin BPFI yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur untuk keseragaman kandungan Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran air-*metanol P* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Masukkan satu tablet dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 20 mL air dan kocok menggunakan alat mekanik hingga tablet terdispresi. Tambahkan lebih kurang 30 mL *metanol P* dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 4 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan air sampai tanda, dan saring sebagian larutan melalui penyaring nilon yang sesuai, buang 2 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi dengan basa. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2500C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam *Larutan baku*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Cemaran organik Tidak lebih dari 1,5% cemaran dengan waktu retensi relatif 0,17; cemaran lainnya masing-masing tidak lebih dari 0,2% dan cemaran total tidak lebih dari 2,0%.

Fase gerak, Larutan baku dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan uji Gunakan *Larutan uji* seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet, dengan rumus:

$$\frac{100}{F}\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

F adalah faktor respons puncak relatif senyawa sejenis C zidovudin dan puncak lainnya dengan nilai berturut-turut 1,7 dan 1,0; r_i adalah respons puncak cemaran pada *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak zidovudin pada *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Larutkan 3,0 g *natrium asetat P* dan 1,3 g *natrium 1-oktansulfonat P* dalam 900 mL air.Tambahkan 90 mL *metanol P* dan 40 mL *asetonitril P*. Atur pH hingga 5,3 dengan *asam asetat glasial P*, saring dan awudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis B zidovudin Timbang saksama sejumlah*Senyawa Sejenis B Zidovudin BPFI*, larutkan dalam *metanol P*,encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* sehingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* dengan sonikasi selama lebih kurang 15 menit, dan encerkan secara kuantitatif, dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Zidovudin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, dan larutkan dalam 3,0 mL *metanol P*. Tambahkan 2,5 mL *Larutan baku persediaan senyawa sejenis B zidovudin*, 5,0 mL *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin*, dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung zidovudin, senyawa sejenis B zidovudin, dan senyawa sejenis C zidovudin dengan kadar berturut-turut lebih kurang 0,12; 0,001 dan 0,004 mg per mL.

Larutan uji Masukkan sejumlah tablet setara dengan 1500 mg zidovudin, ke dalam labu tentukur 500-mL. Tambahkan lebih kurang 50 mL air, kocok secara mekanik, selama 30 menit sampai tablet terdispersi. Tambahkan lebih kurang 150 mL *metanol P* dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 4 mL ke dalam labu tentukur 100-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda. Campur dan saring melalui penyaring nilon yang sesuai, buang 2 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,3 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap

Larutan baku dan rekam kromatogram, ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C zidovudin (Timin), zidovudin, dan senyawa sejenis B zidovudin berturut-turut 0,17; 1,0; dan 1,2. resolusi, *R*, antara puncak zidovudin dan senyawa sejenis B zidovudin tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan puncak zidovudin tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

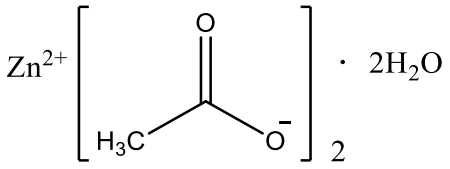
Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah mg zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$12500\left(\frac{C}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; N* adalah jumlah tablet yang digunakan dalam *Larutan uji*; r_Ud an r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya dan pada suhu ruang terkendali.

ZINK ASETAT
Zinc Acetate



Zink Acetate Dihidrat [5970-45-6]
$C_4H_6O_4Zn.2H_2O$ BM 219,50
Zink Acetate Anhidrat [557-34-6]
$C_4H_6O_4Zn$ BM 183,48

Zink Asetat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_4H_6O_4Zn.2H_2O$

Pemerian Hablur atau granul putih, hampir tidak berbau, rasa kelat, agak berfluorosensi

Kelarutan Mudah larut dalam air, sukar larut dalam etanol, larut dalam etanol mendidih.

Identifikasi Larutkan 50 mg per mL zat: menunjukkan reaksi *Zink* dan *Asetat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 6 dan 8. Lakukan penetapan pada larutan (1 dalam 20).

Zat tidak larut Tidak lebih dari 0,005%. Larutkan 20 g zat dalam 150 mL air mengandung 1 mL *asam asetat glasial P*.

Klorida <361> Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g dan tidak lebih keruh dari 0,10 mL *asam hidroklorida 0,020 N* yang diperlakukan sama.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 100 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g dan tidak lebih keruh dari 0,10 mL *asam sulfat 0,020 N* yang diperlakukan sama.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj.

Timbal <401> Tidak lebih dari 20 bpj;

Larutan uji Larutkan 500 mg zat dalam 1 mL *asam nitrat P*-air (1:1) masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 3 mL *amonium sitrat LP* dan 0,5 mL *hidroksilamin hidroklorida LP*, basakan dengan *amonium hidroksida P* dengan indikator *merah fenol LP*. Tambahkan 10 mL larutan *kalium sianida P*. Segera ekstraksi beberapa kali tiap kali dengan 5 mL *larutan ditizon LP (A)*, (0,05% *ditizon P* dalam *kloroform P*), sampai bagian ditizon terakhir masih berwarna hijau. Masukkan gabungan ekstrak ke dalam corong pisah lain dan ekstraksi selama 30 detik dengan 20 mL *asam nitrat P* (1 dalam 100). Buang lapisan kloroform, tambahkan pada larutan asam 4,0 mL *amonium sianida LP* dan 2 tetes *hidroksilamin hidroklorida LP* tambahkan 10 mL *larutan ditizon LP (A)*, kocok campuran selama 30 detik, saring lapisan kloroform melalui kertas saring yang sudah dicuci dengan asam ke dalam tabung *Nessler*.

Larutan baku pada 20 mL asam nitrat P (1 dalam 100) tambahkan 0,01 mg timbal P, 4 mL *amonium sianida LP*, 2 tetes *hidroksilamin hidroklorida LP*, kocok selama 30 detik dengan 10 mL *larutan ditizon LP (A)*. Saring melalui kertas saring yang sudah dicuci dengan asam ke dalam tabung *Nessler*. Bandingkan warna *Larutan uji* dengan *Larutan baku*: *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku.*

Alkali dan Alkali Tanah Tidak lebih dari 0,2%. Larutkan 2 g zat dalam 100 mL air pada labu tentukur 200-mL, tambahkan *amonium sulfat LP* untuk mengendapkan zink dan tambahkan air sampai tanda. Saring dengan penyaring kering, buang beberapa mL filtrat pertama. Pada 100 mL filtrat tambahkan 5 tetes *asam sulfat P*, uapkan sampaikan kering dan pijarkan.

Penetapan Kadar Timbang saksama 400 mg zat, masukkan ke dalam Erlenmeyer yang sesuai. Tambahkan 100 mL air, 5 mL *dapar amonia-amonium klorida LP* dan indikator 0,1 mL *hitam eriokrom LP*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M* sampai terjadi warna biru tua.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 10,98 mg $C_4H_6O_4Zn.2H_2O$

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

LARUTAN ORAL ZINK ASETAT
Zinc Acetate Oral Solution

Larutan Oral Zink Asetat mengandung zink sebagai zink asetat dihidrat, $C_4H_6O_4Zn.2H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung perisa atau pemanis yang sesuai.

Identifikasi Larutan menunjukkan reaksi *Zink* dan *Asetat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

pH <1071> Antara 5,7 dan 6,3.

Batas mikroba <51> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 100 koloni per mL dan angka kapang dan khamir tidak lebih dari 10 koloni per mL; uji terhadap *Escherichia coli* memberikan hasil negatif.

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume larutan oral, setara dengan lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Tambahkan 100 mL air, 5 mL dapar *amonia-amonium klorida LP*, dan 0,1 mL *hitam eriokrom LP*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna hijau. Gunakan 100 mL air, ditambah dengan 5 mL dapar *amonia-amonium klorida LP* sebagai blangko dan tambahkan indikator 0,1 mL *hitam eriokrom LP*. Hitung persentase zink, Zn, dalam larutan oral dengan rumus :

$$\frac{(V_S - V_B) \times M \times F}{W} \times 100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk larutan uji; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk blangko; *M* adalah molaritas titran; *F* adalah faktor ekuivalensi, 65,4 mg per mM; *W* adalah jumlah zink dalam mg berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, di tempat dingin dan kering, terlindung dari cahaya.

Penandaan Cantumkan mengandung zink sebagai zink asetat dihidrat ($C_4H_6O_4Zn.2H_2O$).

ZINK KLORIDA
Zinc Chloride

Zink Klorida [7646-85-7]
$ZnCl_2$ BM 136,29

Zink Klorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 100,5% $ZnCl_2$.

Pemerian Serbuk hablur atau granul hablur; putih atau hampir putih, tidak berbau. Dapat berupa massa seperti porselen atau berbentuk silinder. Sangat mudah mencair. Larutan zat 100 mg per mL bereaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan dalam gliserin. Larutan dalam air atau dalam etanol biasanya agak keruh, tetapi kekeruhan hilang jika ditambahkan sedikit asam hidroklorida.

Identifikasi Larutan zat menunjukkan reaksi *Zink* dan *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Oksiklorida Larutkan 1,0 g zat dalam 20 mL air, tambahkan 20 mL *etanol P*, dan campur. Pada 10 mL larutan, tambahkan 0,30 mL *asam hidroklorida 1,0 N:* larutan menjadi jernih.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,03%; larutkan 1,0 g zat dalam 30 mL air: 20 mL larutan mengandung sulfat tidak lebih dari 0,20 mL *asam sulfat 0,020 N.*

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 1,0% larutkan 2,0 g zat dalam lebih kurang 150 mL air dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan sejumlah *amonium sulfida LP* hingga zink mengendap sempurna, encerkan dengan air sampai tanda. Saring dengan penyaring kering dan buang sejumlah volume filtrat pertama. Pada 100 mL filtrat tambahkan 5 tetes *asam sulfat P*, uapkan hingga kering dan pijarkan: bobot residu tidak lebih dari 10 mg.

Garam amonium Pada 5 mL larutan zat (100 mg per mL) tambahkan *natrium hidroksida 1 M* sampai endapan yang mula-mula terbentuk larut kembali, hangatkan larutan: tidak terjadi bau amoniak.

Timbal <401> Tidak lebih dari 50 bpj; larutkan 500 mg zat dalam 5 mL air dan pindahkan larutan ke dalam tabung pembanding warna (*A*). Tambahkan 15 mL larutan *kalium sianida P* (100 mg per mL). Campur dan biarkan hingga larutan jernih. Masukkan 5 mL air ke dalam tabung pembanding warna yang serupa (*B*), tambahkan 2,50 mL *Larutan baku timbal* seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371> dan 15 mL larutan *kalium sianida P* (1 dalam 10). Pada masing-masing tabung (*A* dan *B)* tambahkan 0,1 mL *natrium sulfat LP*. Campur dan biarkan selama 5 menit. Amati

dengan latar belakang warna putih: larutan *A* tidak lebih gelap dari larutan *B*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 12 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam lebih kurang 500 mL air, tambahkan 12 g *amonium klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 25 mL larutan ini ke dalam gelas piala 400 mL, tambahkan 100 mL air, 10 mL *dapar amonium hidroksida-amonium klorida LP* dan 1 mL larutan *hitam eriokrom P* 0,5 mg per mL. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna biru tua.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 6,815 mg $ZnCl_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

ZINK OKSIDA
Zinc Oxide

Zink Oksida [1314-13-2]
ZnO BM 81,38

Zink Oksida yang baru dipijarkan mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% ZnO.

Pemerian Serbuk amorf, sangat halus, putih atau putih kekuningan; tidak berbau; lambat laun menyerap karbon dioksida dari udara.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam asam encer.

Identifikasi

A. Jika dipanaskan dengan kuat, terjadi warna kuning yang akan hilang pada pendinginan.

B. Larutan dalam *asam hidroklorida 3 N* sedikit berlebih, menunjukkan reaksi *Zink* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Kebasaan Campur 1,0 g zat dengan 10 mL air panas, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan saring : jika terjadi warna merah, diperlukan tidak lebih dari 0,30 mL *asam hidroklorida 0,10 N* untuk menghilangkannya.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pemijaran pada suhu 500° hingga bobot tetap, menggunakan lebih kurang 2 g zat.

Karbonat dan warna larutan Campur 2,0 g zat dengan 10 mL air, tambahkan 30 mL *asam sulfat 2 N*, panaskan di atas tangas uap dengan pengadukan: tidak terjadi gelembung gas, larutan jernih dan tidak berwarna.

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 6 bpj.

Besi dan logam berat lain Dinginkan 5 mL larutan yang diperoleh pada penetapan *Karbonat dan warna larutan*, dengan *kalium besi(II) sianida LP* dan dengan *natrium sulfida LP*: terbentuk endapan putih.

Timbal <401> Tambahkan 2 g zat pada 20 mL air, aduk baik-baik, tambahkan 5 mL *asam asetat gasial P* dan hangatkan di atas tangas uap sampai larut, dengan penambahan 5 tetes *kalium kromat LP*: tidak terbentuk kekeruhan atau endapan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat yang baru dipijarkan, tambahkan 2,5 g *amonium klorida P*, larutkan dalam 50,0 mL *asam sulfat 1 N LV*, jika perlu bantu dengan pemanasan lemah. Setelah larut sempurna tambahkan *jingga metil LP* dan titrasi kelebihan asam sulfat dengan *natrium hidroksida 1 M LV*.

Tiap mL asam sulfat 1 N
setara dengan 40,69 mg ZnO

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

ZINK SULFAT
Zinc Sulfate

$ZnSO_4 . xH_2O$
Asam sulfat, garam zink (1:1), hidrat
Zink sulfat anhidrat [7733-02-0] BM 161,44
Zink sulfat monohidrat BM 179,46
Zink sulfat heptahidrat [7446-20-0] BM 287,56

Zink Sulfat mengandung satu atau tujuh molekul air hidrat. Zink Sulfat monohidrat mengandung tidak kurang dari 89,0% dan tidak lebih dari 90,4% $ZnSO_4$, setara dengan tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $ZnSO_4.H_2O$, dan zink sulfat heptahidrat mengandung tidak kurang dari 55,6% dan tidak lebih dari 61,0% $ZnSO_4$, setara dengan tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 108,7% $ZnSO_4.7H_2O$

Pemerian Hablur transparan atau jarum-jarum kecil; serbuk hablur atau butir; tidak berwarna; tidak berbau; larutan memberikan reaksi asam terhadap lakmus.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam gliserol; tidak larut dalam etanol.

Identifikasi Larutan menunjukkan reaksi *Zink* dan *Sulfat*, seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Keasaman Penambahan *jingga metil LP* ke dalam larutan yang mengandung setara dengan 28 mg per ml $ZnSO_4$: tidak terjadi warna merah muda.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 0,9%; larutkan setara dengan 1,12 g $ZnSO_4$ dalam lebih kurang 150 mL air, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL. Tambahkan *amonium sulfida LP* secukupnya hingga zink mengendap sempurna, encerkan dengan air sampai tanda. Campur dan saring melalui kertas saring kering, buang sejumlah filtrat pertama. Pada 100 mL filtrat berikutnya, tambahkan beberapa tetes *asam sulfat P*, uapkan dalam cawan yang telah ditara hingga kering, pijarkan: bobot residu tidak lebih dari 5 mg.

Arsen <321>*Metode I* Tidak lebih dari 14 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan setara dengan 215 mg $ZnSO_4$ dalam 35 mL air.

Timbal <401> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan larutan sejumlah zat setara dengan 250 mg $ZnSO_4$ dalam 5 mL air, masukkan ke dalam tabung pembanding warna *A*. Tambahkan 10 mL larutan *kalium sianida P* (1 dalam 10), campur dan biarkan hingga jernih. Pada tabung pembanding warna yang lain (B) masukkan 5 mL air, tambahkan 0,50 mL *Larutan baku timbal* (seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371> dan 10 mL larutan *kalium sianida P* (1 dalam 10). Pada Masing-masing tabung tambahkan 0,1 mL *natrium sulfida LP*. Campur isi masing-masing tabung, dan biarkan selama 5 menit, amati dengan arah tegak lurus tabung dengan dasar putih: warna larutan dalam tabung *A* tidak lebih gelap dari warna larutan dalam tabung *B*.

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah zat setara lebih kurang 170 mg $ZnSO_4$, larutkan dalam 100 mL air. Tambahkan 5 mL larutan *Dapar amonium hidroksida-amonium klorida LP* dan 0,1 mL *hitam eriokrom LP*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru tua.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 8,072 mg $ZnSO_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket dinyatakan bentuk monohidrat atau heptahidrat. Pada etiket sediaan oral atau parenteral yang mengandung zink sulfat, cantumkan kandungan zink.

LARUTAN ORAL ZINK SULFAT
Zinc Sulfate Oral Solution

Larutan Oral Zink Sulfat mengandung zink sulfat monohidrat, $ZnSO_4.H_2O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung satu atau lebih perisa dan pemanis yang sesuai.

Identifikasi Larutan menunjukkan reaksi *Zink* dan *Sulfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Bobot jenis <981> Antara 1,18 dan 1,24.

pH <1071> Antara 2,5 dan 4,5.

Penetapan kadar Ukur saksama sejumlah volume larutan oral, setara dengan lebih kurang 99 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL. Tambahkan 60 mL air, 10 mL dapar *amonia-amonium klorida LP*, dan 0,3 mL *hitam eriokrom LP*. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* sampai titik akhir berwarna hijau. Gunakan 60 mL air, ditambah dengan 10 mL dapar *amonia-amonium klorida LP* sebagai blangko dan tambahkan indikator 0,1 mL *hitam eriokrom LP*. Hitung persentase zink sulfat monohidrat, $ZnSO_4.H_2O$, dalam larutan oral dengan rumus :

$$\frac{(V_S - V_B) \times M \times F}{W} \times 100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk larutan uji; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk blangko; M adalah molaritas titran; F adalah faktor ekuivalensi, 179,46 mg per mM; W adalah jumlah zink sulfat monohidrat dalam mg berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, di tempat dingin dan kering, terlindung dari cahaya.

Penandaan Cantumkan mengandung zink sebagai zink sulfat monohidrat ($ZnSO_4.H_2O$).

TABLET ZINK SULFAT
Zinc Sulfate Tablets

Tablet Zink Sulfat mengandung zink sulfat monohidrat, $ZnSO_4.H_2O$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung satu atau lebih perisa dan pemanis yang sesuai.

Identifikasi

A. Sulfat

Larutan uji Larutkan sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 5 g zink sulfat, dalam 100 mL air,

saring dengan corong *Buchner* dengan pengurangan tekanan, gunakan filtrat.

Larutan asam hidroklorida Encerkan lebih kurang 20 g *asam hidroklorida P* dengan air hingga 100 mL.

Larutan barium klorida Buat larutan *barium klorida P* dengan kadar lebih kurang 61 mg per mL.

Prosedur Pada 5 mL Larutan uji, tambahkan 1 mL *Larutan asam hidroklorida* dan 1 mL *Larutan barium klorida*: terbentuk endapan putih.

B. Zink

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada Identifikasi A.

Larutan natrium hidroksida Buat larutan *natrium hidroksida P* dengan kadar lebih kurang 420 mg per mL.

Larutan amonium klorida Buat larutan *amonium klorida P* dengan kadar lebih kurang 107 mg per mL.

Larutan gliserin Campuran *gliserin P*-air (85:15).

Larutan natrium sulfida Larutkan lebih kurang 12 g *natrium sulfida P* dengan pemanasan dalam 45 mL campuran Larutan *gliserin P*-air (29:10). Diamkan sampai dingin, encerkan dengan campuran yang sama hingga 100 mL: larutan tidak berwarna.

Prosedur Pada 5 mL Larutan uji, tambahkan 0,2 mL *Larutan natrium hidroksida*: terbentuk endapan putih. Endapan larut jika ditambahkan 2 mL *Larutan natrium hidroksida*. Saat ditambahkan 10 mL *Larutan amonium hidroksida*, larutan tetap jernih. Saat ditambahkan 0,1 mL *Larutan natrium sulfida*, terbentuk endapan putih.

Waktu hancur <1251> Tidak lebih dari 60 detik.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara dengan 90 mg zink (lebih kurang 247 mg zink sulfat monohidrat), masukkan ke dalam labu tentukur atau gelas piala yang sesuai. Larutkan dalam 15 mL asam asetat encer, sonikasi selama 15 menit. Tambahkan 200 mL air dan 50 mg serbuk jingga xilenol *[Catatan Untuk penyiapan serbuk jingga xilenol, triturasi 1 bagian jingga xilenol P dengan 99 bagian kalium nitrat P.]* Netralkan larutan dengan 2 g *metenamin P* sampai larutan berwarna jingga-merah muda. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,1 M LV* sampai larutan berwarna kuning *[Catatan Tambahkan titran secara perlahan saat mendekati titik akhir]*. Lakukan penetapan blangko. Hitung persentase zink sulfat monohidrat, $ZnSO_4.H_2O$, dalam larutan oral dengan rumus :

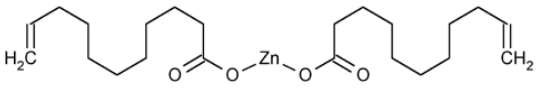
$$\frac{(V_S - V_B) \times M \times F}{W} \times 100$$

V_S adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk larutan uji; V_B adalah volume titran dalam mL yang digunakan untuk blangko; M adalah molaritas titran; F adalah faktor ekuivalensi, 179,46 mg per mM; W adalah jumlah zink sulfat monohidrat dalam mg berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik, pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Cantumkan mengandung zink sebagai zink sulfat monohidrat ($ZnSO_4.H_2O$).

ZINK UNDESILENAT
Zinc Undecylenate



Garam Zink dari asam 10-undesenoat [557-08-4]
$C_{22}H_{38}O_4Zn$ BM 431,91

Zink Undesilenat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{22}H_{38}O_4Zn$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk halus, putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol.

Identifikasi

A. Pada lebih kurang 5 g zat dalam corong pisah, asamkan dengan 25 mL *asam sulfat 2 N*, tambahkan 20 mL air, lakukan ekstraksi 2 kali, tiap kali dengan 25 mL *eter P*. Uapkan larutan eter hingga bau eter hilang. Tambahkan *kalium permanganat LP* tetes demi tetes pada 1 mL residu: warna permanganat hilang.

B. 3 mL larutan dari residu untuk *Identifikasi A* memberikan reaksi seperti tertera pada *Identifikasi B* dalam *Asam Undesilenat.*

C. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam campuran 10 mL air dan 1 mL *amonium hidroksida P*, tambahkan beberapa tetes *natrium sulfida LP*: terbentuk endapan flokulen putih zink sulfida.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,25%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Alkali dan alkali tanah Tidak lebih dari 1,0%; didihkan 1,50 g zat dengan campuran 50 mL air dan 10 mL *asam hidroklorida P*, saring selagi panas, bilas asam yang terpisah dengan lebih kurang 50 mL air panas. Kumpulkan filtrat dan air bilasan, basakan dengan *amonium hidroksida 6 N*, tambahkan *amonium sulfida LP* sampai zink mengendap sempurna, encerkan dengan air sampai 200 mL, campur dan saring. Pada 100 mL filtrat jernih tambahkan 0,5 mL *asam sulfat P*, uapkan hingga kering dan pijarkan di

atas api kecil hingga bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 7,5 mg.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 50,0 mL *asam sulfat 0,1 N LV* didihkan selama 10 menit atau lapisan asam undesilinat jernih, jika perlu tambahkan air untuk menjaga volume agar tetap. Dinginkan dan pindahkan campuran dengan bantuan air ke dalam corong pisah 500 mL, encerkan dengan air hingga lebih kurang 250 mL dan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 100 mL *heksan P*, bilas kumpulan heksan dengan air hingga bilasan akhir memberikan reaksi netral terhadap *lakmus P*, tambahkan air bilasan kedalam lapisan air semula, uapkan diatas tangas uap sampai lebih kurang 100 mL. Dinginkan, tambah 3 tetes *jingga metil LP* dan titrasi kelebihan asam sulfat dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam sulfat 0,1 N
setara dengan 21,60 mg $C_{22}H_{38}O_4Zn$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

L A M P I R A N

BAKU PEMBANDING FARMAKOPE INDONESIA <11>

Baku Pembanding Farmakope Indonesia untuk selanjutnya ditulis Baku Pembanding FI atau BPFI dibuat dan diedarkan di bawah wewenang Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, yang masing-masing lotnya telah lolos dari seleksi dan kesesuaian. Karakteristik kritis tiap lot dari spesimen dipilih untuk pembuatan pembanding ditetapkan atas dasar hasil pengujian dari 3 (tiga) atau lebih laboratorium secara independen.
BPFI adalah senyawa yang telah dikarakterisasi, seperti obat tertentu (senyawa obat, produk biologik, eksipien, cemaran, hasil urai, pereaksi dan juga termasuk baku pembanding untuk verifikasi kinerja). Jika disahkan untuk digunakan sebagai baku pembanding pada pengujian kualitatif atau kuantitatif (sebagai bagian dari monografi) pada Farmakope Indonesia, BPFI bersifat resmi dan memiliki legalitas hukum di Indonesia. Pemastian kesesuaian untuk pemakaian pada aplikasi lainnya ditentukan oleh pengguna. BPFI adalah baku pembanding primer dalam wilayah hukum Republik Indonesia, jika memungkinkan dikalibrasi atau dibandingkan terhadap baku pembanding internasional seperti yang disediakan oleh World Health Organization. BPFI tidak digunakan untuk tujuan terapi. BPFI disediakan untuk tujuan metrologi legal dan dapat membantu memastikan perbandingan hasil dan ketertelusuran terhadap Satuan Internasional (SI), baik disertifikasi atau tidak.

JENIS BAKU PEMBANDING

Baku Pembanding untuk artikel Farmakope Indonesia
Baku Pembanding untuk artikel resmi dalam Farmakope Indonesia tersedia sebagai bahan murni atau campuran bahan kimia seperti bahan obat atau eksipien tertentu. Penggunaan bahan-bahan ini ditentukan dalam masing-masing monografi dan umumnya digunakan dalam penetapan kadar dan/atau uji identifikasi. Penggunaan BPFI diluar ketentuan dalam monografi adalah tanggungjawab pengguna. Nilai karakteristik atau nilai perhitungan BPFI dinyatakan pada sertifikat baku pembanding.

Baku Pembanding Cemaran
Baku Pembanding untuk cemaran dapat berupa:
- Cemaran organik yang terbentuk baik pada saat proses produksi maupun selama penyimpanan bahan dan dapat termasuk bahan awal, bahan antara, produk sampingan, pereaksi, katalisator, dan/atau hasil urai.
- Cemaran anorganik yang umumnya dihasilkan dari proses sintesis; termasuk antara lain pereaksi, katalisator, logam berat, dan garam anorganik.
- Sisa pelarut yang dapat berupa larutan organik atau anorganik yang digunakan selama proses sintesis.

Baku Pembanding Cemaran dapat berupa bahan tunggal yang dimurnikan atau campuran lebih dari satu cemaran. Cara lain untuk mengendalikan cemaran adalah dengan menyatakan kandungan cemaran pada bahan resmi dalam sertifikat; menggunakan waktu retensi relatif kromatografi dan faktor respons atau menyatakan nilai teoritis seperti serapan jenis UV pada panjang gelombang tertentu. Nama senyawa baku pembanding ditulis dalam **nama umum** dinyatakan dalam etiket dan sertifikat baku pembanding.

Bahan Pembanding Bersertifikat
Bahan Pembanding Farmakope Indonesia Bersertifikat adalah Baku Pembanding yang memiliki sertifikat nilai karakteristik dengan ketidakpastian terkait dan ketertelusuran metrologi, yang sesuai dengan *International Organization for Standardization* (ISO) *Guide* 30-35. Penggunaan yang benar dari Bahan Pembanding Farmakope Indonesia Bersertifikat ini menunjang ketertelusuran hasil terhadap satuan Standar Internasional dan komparasi prosedur.

Baku Pembanding Farmakope Indonesia untuk Produk Biologik
Farmakope Indonesia menyediakan Baku Pembanding untuk produk biologi dan bahan tambahannya. Seperti yang tertera pada *Unit Potensi (Produk Biologi)* dalam *Ketentuan dan Persyaratan Umum*, BPFI untuk produk biologi dapat berbeda dalam satuan, definisi, atau standar lain yang diakui secara internasional. Baku Pembanding Farmakope Indonesia dipersyaratkan dalam pengujian dan penetapan kadar pada Farmakope Indonesia.

Baku Uji Verifikasi Kinerja Farmakope Indonesia
Bahan ini digunakan untuk menganalisis atau untuk membantu penyesuaian operasi instrumen untuk memastikan bahwa hasil yang diperoleh akurat dan/atau presisi, atau memberikan hasil yang bisa diterima. Penggunaan Baku Pembanding ini secara umum dijelaskan dalam bab uji umum dan informasi terkait.

PENGGUNAAN BAKU PEMBANDING FARMAKOPE INDONESIA

Penggunaan resmi Baku Pembanding Farmakope Indonesia ditetapkan dalam monografi dan *Ketentuan Umum* Farmakope Indonesia, yaitu:
- Penggunaan kuantitatif pada penetapan kadar dari zat aktif dan sediaan, uji batas, atau blangko dan kontrol.

- Penggunaan kualitatif (seperti uji identifikasi, uji kesesuaian sistem, atau penanda puncak kromatografi).
- Penggunaan metode khusus (seperti baku verifikasi kinerja, baku titik leleh, dan penghitung partikel).

PENGEMASAN

Jumlah bahan untuk masing-masing wadah Baku Pembanding Farmakope Indonesia tergantung dari penggunaan yang sesuai dan secara umum cukup untuk beberapa kali pengulangan. Beberapa baku (khususnya bahan dengan persyaratan penanganan khusus atau bahan yang tersedia hanya dalam jumlah sedikit) tersedia dalam wadah satuan tunggal. Wadah satuan tunggal tersebut umumnya diliofilisasi, dan kandungannya diberi etiket dalam massa dan satuan aktivitas per wadah pada sertifikat pengujian. Jika diberi etiket demikian, kandungan wadah tersebut harus direkonstitusi seluruhnya tanpa penimbangan. Petunjuk rekonstitusi diberikan pada sertifikat pengujian atau dalam monografi baku tersebut.

SERTIFIKAT PENGUJIAN

Sertifikat pengujian berisi seluruh informasi yang diperlukan untuk penyimpanan dan pemakaian Baku Pembanding Farmakope Indonesia yang benar sesuai monografi. Informasi termasuk petunjuk penggunaan, peringatan keamanan, informasi persyaratan untuk senyawa terkendali, dan nilai karakteristik atau nilai perhitungan baku dengan pemakaian kuantitatif. Kecuali dinyatakan lain dalam prosedur pada monografi atau *Ketentuan Umum*, Baku Pembanding Farmakope Indonesia harus digunakan sesuai dengan petunjuk pada sertifikat pengujian Baku Pembanding. Walaupun Baku Pembanding Farmakope Indonesia mengalami pengujian ulang untuk menentukan kesesuaian lanjutan penggunaan, Baku Pembanding Farmakope Indonesia tidak mencantumkan waktu kedaluwarsa pada etiket.

PENANDAAN

Tulisan pada etiket berisi informasi nama baku pembanding, nomor kontrol, massa, nama dan alamat produsen.

PEMAKAIAN

Banyak pengujian dan penetapan kadar di Farmakope berdasarkan perbandingan antara zat uji dengan Baku Pembanding Farmakope Indonesia. Pada pengujian tersebut, pengukuran dilakukan terhadap sediaan zat uji dan baku. Jika ditentukan bahwa larutan baku atau preparasi baku disiapkan untuk pengujian kuantitatif dengan pengenceran secara bertahap atau cara lain, maka baku pembanding harus ditimbang saksama seperti yang tertera pada *Timbangan* <41> dan *Peralatan Volumetrik* <21>. Perhitungan juga harus mencantumkan kemungkinan kesalahan dari penimbangan massa dalam jumlah sedikit seperti yang tertera pada *Penyesuaian Larutan* dalam *Ketentuan Umum*. Baku Pembanding wadah satuan tunggal seperti tersebut di atas adalah pengecualian.

Petunjuk penggunaan Baku Pembanding Farmakope Indonesia meliputi sebagai berikut:

- *Gunakan langsung* Tanpa perlakuan khusus atau koreksi untuk penguapan.
- *Keringkan sebelum digunakan* Gunakan segera setelah pengeringan pada kondisi yang ditentukan. Pengeringan tidak boleh dilakukan pada wadah aslinya. Sebagian bahan harus dipindahkan ke dalam wadah pengering.
- *Tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan* Lakukan koreksi kadar air atau susut pengeringan yang ditetapkan pada sebagian bahan. Penetapan kadar air secara titrimetri dilakukan dengan cara *Metode I* seperti tertera pada *Penetapan Kadar Air* <1031>. Penetapan kadar air dapat juga dilakukan dengan metode instrumen atau mikroanalitik. Jika menggunakan sejumlah tertentu (lebih kurang 50 mg Baku Pembanding), titrasi dengan pereaksi yang diencerkan empat kali. Jika dipersyaratkan penetapan susut pengeringan dari Baku Pembanding Farmakope Indonesia, maka gunakan prosedur sesuai yang tertera pada sertifikat pengujian. Jumlah contoh yang lebih kecil dari persyaratan yang tertera pada *Susut Pengeringan* <1121> dapat digunakan untuk Baku Pembanding Farmakope Indonesia jika pengguna dapat memperoleh hasil yang akurat.

Jika pada sertifikat pengujian dipersyaratkan pengeringan atau koreksi terhadap penguapan, harus dilakukan pada saat akan digunakan. Perlakuan lebih lanjut harus dikendalikan oleh prosedur operasional pengguna dan Cara Berlaboratorium yang Baik.

PENYIMPANAN

Baku Pembanding Farmakope Indonesia harus disimpan dalam wadah yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia (misalnya vial yang kedap udara atau vial yang dikemas dalam kantong tertutup kedap udara). Jika ditentukan penyimpanan khusus, maka harus mengikuti petunjuk pada sertifikat pengujian. Vial yang belum dibuka harus disimpan sesuai dengan petunjuk pada sertifikat pengujian. Pengguna harus memastikan bahwa isi dari vial yang sudah dibuka masih sesuai untuk digunakan dan memenuhi nilai yang tertera, dan informasi ketidakpastian masih dalam rentang yang dapat diterima.

PERALATAN VOLUMETRIK <21>

Sebagian besar peralatan volumetrik yang digunakan dalam Farmakope Indonesia Edisi VI adalah peralatan yang dikalibrasi pada suhu 20°, walaupun pada umurnya saat penggunaan alat tersebut di laboratorium suhu lebih mendekati 25°, yaitu suhu yang umum digunakan untuk pengujian dan penetapan kadar menurut Farmakope. Ketidaksesuain ini tidak berarti, apabila suhu ruang tetap.

Penggunaan Untuk memperoleh derajat ketelitian yang diinginkan dalam penetapan kadar menurut Farmakope, termasuk diantaranya pengukuran secara volumetri dan pernyataan bahwa suatu pengukuran harus "diukur secara seksama", alat harus dipilih dan digunakan dengan hati-hati. Ukuran buret harus sedemikian hingga volume titran tidak kurang dari 30% volume nominal. Bila volume titran yang diukur kurang dari 10 mL, umumnya diperlukan buret 10 mL atau mikroburet.

Rancangan alat volumetrik merupakan faktor penting dalam menjamin kesaksamaan. Misalnya panjang skala dari gelas ukur harus tidak kurang dari 5 kali diameter dalam; ujung buret dan pipet harus membatasi laju aliran agar tidak lebih dari 500 µl per detik.

Standar kesaksamaan Toleransi kapasitas untuk labu tentukur, pipet volume dan buret harus sesuai dengan yang tertera pada tabel.

Toleransi kapasitas untuk pengukuran pipet ukur sampai dengan kapasitas 10 mL agak lebih besar dari pipet volume dengan ukuran yang setara yaitu berturut-turut 10 µl, 20 µl dan 30 µl untuk ukuran 2 mL, 5 mL dan 10 mL.

Pipet volume dan pipet ukur yang dikalibrasi sebagai pemindah (td), harus dialirkan dalam posisi tegak lurus dan disentuhkan pada dinding labu penampung untuk mengeluarkan sisa pada ujung pipet. Pembacaan volume pada buret harus dapat diperkirakan hingga mendekati 0,01 mL untuk buret 25 mL dan 50 mL dan hingga mendekati 0,005 mL untuk buret 5 mL dan 10 mL**.** Pipet yang dikalibrasi secara khusus (tc) umunya digunakan untuk pengukuran cairan kental seperti sirup, dalam hal demikian labu tentukur dapat dipakai sebagai pengganti pipet tersebut, untuk itu pipet atau labu tentukur harus dibilas sampai bersih dan bilasan ditambahkan pada bagian cair yang diukur.

Labu tentukur

Volume yang dinyatakan (mL)	10	25	50	100	250	500	1000
Batas kesalahan (mL)	0,02	0,03	0,05	0,08	0,12	0,20	0,30
Batas kesalahan (%)	0,20	0,12	0,10	0,08	0,05	0,04	0,03

Pipet volume

Volume yang dinyatakan (mL)	1	2	5	10	25	50	100
Batas kesalahan (mL)	0,006	0,006	0,01	0,02	0,03	0,05	0,08
Batas kesalahan (%)	0,60	0,30	0,20	0,20	0,12	0,10	0,08

Buret

Volume yang dinyatakan (mL)	10 (tipe mikro)	25	50
Batas kesalahan (mL)	0,02	0,10	0,10
Batas kesalahan (%)	0,02	0,03	0,05

TERMOMETER <31>

Alat pembacaan suhu yang sesuai untuk uji Farmakope, memenuhi spesifikasi yang tertelusur terhadap standar nasional. Alat pembacaan suhu dapat berupa tipe cairan dalam kaca atau suatu jenis indikator suhu digital atau analognya, seperti alat resistensi suhu, termister, atau termokopel.

Suatu indikator suhu digital atau analognya terdiri dari *"probe"* suhu yang merupakan tempat sensor. *"Probe"* suhu dihubungkan dengan suatu alat ukur yang mampu menerjemahkan sinyal dalam ohm atau milivolt menjadi pembacaan suhu. Bagian *"probe"* suhu dari indikator suhu digital atau analognya yang direndam dalam media yang suhunya diukur harus dibuat dari bahan yang inert. Standardisasi indikator suhu digital dan analognya dilakukan pada suhu standar yang tertelusur terhadap standar nasional, dengan frekuensi pengujian yang ditetapkan. Dalam pemilihan alat pembacaan suhu, perlu dipertimbangkan dengan hati-hati kondisi penggunaan.

Termometer cair dalam kaca dapat distandardisasi dengan pencelupan total, pencelupan sebagian atau pencelupan keseluruhan. Sepanjang dapat dilaksanakan, setiap termometer harus digunakan sesuai dengan kondisi pencelupan seperti pada saat distandardisasi. Standardisasi termometer dilakukan pada frekuensi pengujian yang ditetapkan dengan suhu standar yang tertelusur terhadap standar nasional. Mengacu pada standar E1 yang terkini. Standardisasi termometer cair dalam kaca untuk pencelupan total, meliputi

pencelupan termometer sampai bagian atas kolom cairan dengan sisa batang termometer dan bagian atas dari ruang ekspansi dibiarkan pada suhu ruang. Standardisasi untuk pencelupan sebagian, meliputi pencelupan termometer hingga batas garis celup yang ditandai dengan goresan pada bagian depan termometer dan menyisakan batang termometer yang dibiarkan pada suhu ruang. Standardisasi untuk pencelupan keseluruhan, meliputi pencelupan seluruh termometer, tidak ada bagian batang termometer yang dibiarkan berhubungan dengan suhu ruang. Untuk penggunaan pada kondisi pencelupan lain, diperlukan koreksi terhadap batang yang tidak tercelup hingga diperoleh pembacaan suhu yang benar.

Pada pemilihan termometer, penting untuk dipertimbangkan dengan hati-hati, mengenai kondisi pada saat digunakan. *Tabel* yang disertakan pada bagian ini menunjukkan spesifikasi sejumlah termometer yang sesuai untuk uji Farmakope, termasuk angka-angka batas atas dan batas bawah rentang suhu yang tercantum dalam *Tabel*.

Spesifikasi Termometer

Seri No	Rentang Suhu (ºC)	Pembagian Skala (ºC)	Pencelupan (mm)
Termometer untuk Pemakaian Umum termasuk Penetapan Jarak Lebur			
1C	-20 sampai 150	1	76
2C	-5 sampai 300	1	76
3C	-5 sampai 400	1	76
Termometer untuk Penetapan Jarak Didih atau Jarak Destilasi atau Penetapan Suhu			
37C	-2 sampai 52	0,2	100
38C	24 sampai 78	0,2	100
39C	48 sampai 102	0,2	100
40C	72 sampai 152	0,2	100
41C	98 sampai 152	0,2	100
102C	123 sampai 177	0,2	100
103C	148 sampai 202	0,2	100
104C	173 sampai 227	0,2	100
105C	198 sampai 252	0,2	100
106C	223 sampai 277	0,2	100
107C	248 sampai 302	0,2	100
Termometer untuk Penetapan Jarak Beku atau Penetapan Suhu			
89C	-20 sampai 10	0,1	76
90C	0 sampai 30	0,1	76
91C	20 sampai 50	0,1	76
92C	40 sampai 70	0,1	76
93C	60 sampai 90	0,1	76
94C	80 sampai 110	0,1	76
95C	100 sampai 130	0,1	76
96C	120 sampai 150	0,1	76

TIMBANGAN <41>

Lampiran ini menyatakan persyaratan untuk timbangan yang digunakan pada bahan yang harus ditimbang secara akurat seperti tertera pada *Ketentuan Umum*. Kecuali dinyatakan lain, jika zat dinyatakan "timbang saksama", maka penimbangan harus dilakukan dengan menggunakan timbangan yang terkalibrasi dalam rentang pengerjaan dan memenuhi persyaratan keberulangan dan akurasi. Timbangan untuk penggunaan lain, keberulangan dan akurasi disesuaikan dengan persyaratan penggunaannya.

Penjelasan teori terkait timbangan tertera pada lampiran *Penimbangan pada Timbangan Analitik* <1342> yang dapat digunakan sebagai pedoman tetapi tidak mandatori.

Keberulangan

Keberulangan ditentukan dari penimbangan satu anak timbang tidak kurang dari 10 kali *[Catatan Anak timbang harus berada dalam rentang pengerjaan, tetapi anak timbang tidak perlu dikalibrasi. Karena simpangan baku tidak tergantung dari bobot sampel yang berada dalam rentang kapasitas timbangan. Penggunaan anak timbang kecil tidak diperlukan dan sulit untuk ditangani.]*

Keberulangan memenuhi syarat jika 2 kali simpangan baku dari nilai bobot yang ditimbang dibagi dengan nilai minimal zat yang akan ditimbang, tidak lebih dari 0,10% *[Catatan Nilai minimal zat adalah bobot minimum penimbangan yang akan ditimbang pengguna tapi masih dalam rentang kapasitas timbangan.]* Jika nilai simpangan baku yang diperoleh kurang dari 0,41d, dengan d adalah skala interval (daya baca), gunakan nilai simpangan baku dengan nilai 0,41d. Pada kasus ini, keberulangan memenuhi syarat jika 2 x 0,41d, dibagi dengan nilai nominal zat yang ditimbang, tidak lebih dari 0,10%.

Akurasi

Akurasi timbangan memenuhi syarat jika saat diuji dengan anak timbang yang sesuai, berada pada nilai 0,10% dari bobot nominal anak timbang.

Rentang bobot anak timbang yang digunakan adalah antara 5% dan 100% dari kapasitas timbangan. Anak timbang yang digunakan memenuhi persyaratan maksimum kesalahan penimbangan (*maximum permissible error*, mpe) tidak lebih dari sepertiga dari batas uji yang ditetapkan dalam batas mpe atau gunakan ketidakpastian hasil kalibrasi sebagai alternatif.

UJI BATAS MIKROBA<51>

A. UJI ENUMERASI MIKROBA

Pendahuluan

Bab ini menjelaskan tentang pengujian kuantitatif untuk bakteri mesofil dan kapang yang dapat tumbuh pada kondisi aerob.

Pengujian ini dirancang untuk menentukan suatu bahan atau sediaan memenuhi spesifikasi mutu secara mikrobiologi yang telah ditetapkan, termasuk jumlah sampel yang akan digunakan dan interpretasi hasil uji.

Metode ini tidak dapat diaplikasikan untuk produk yang mengandung mikroba viabel sebagai bahan aktif.

Prosedur mikrobiologi lain termasuk metode otomatisasi dapat digunakan setelah dibuktikan kesetaraannya dengan metode farmakope.

Prosedur Umum

Pengujian dilakukan pada kondisi aseptik sebagai tindakan pencegahan untuk menghindari kontaminasi mikroba dari luar produk, tetapi tidak mempengaruhi mikroba yang diuji.

Jika produk mempunyai aktifitas antimikroba sebelum diuji lakukan netralisasi menggunakan inaktivator yang telah dibuktikan tidak toksik terhadap mikroba yang diuji.

Jika zat aktif permukaan digunakan untuk penyiapan sampel, tidak boleh bersifat toksik terhadap mikroorganisme dan harus kompatibel dengan inaktivator yang digunakan.

Metode Penghitungan

Pengujian dilakukan dengan metode *Penyaringan Membran* atau salah satu *Metode Angka Lempeng* yang sesuai. Metode lain adalah *Angka Paling Mungkin (APM)* yang umum digunakan untuk produk dengan tingkat kontaminasi rendah.

Pemilihan metode pengujian berdasarkan beberapa faktor antara lain jenis produk yang diuji, persyaratan yang ditentukan dan ukuran sampel yang memadai untuk memperkirakan kesesuaian secara spesifik. Kesesuaian metode yang dipilih harus ditetapkan.

UJI FERTILITAS, KESESUAIAN METODE PENGHITUNGAN DAN KONTROL NEGATIF

Ketentuan Umum

Kemampuan metode untuk mendeteksi mikroba pada produk harus ditetapkan.

Jika terjadi perubahan kinerja pengujian pada produk yang mempengaruhi hasil uji, maka harus dilakukan verifikasi terhadap kesesuaian metode.

Penyiapan Galur Mikroba Uji

Gunakan suspensi mikroba uji terstandar yang stabil. Galur mikroba uji dipelihara dengan *Teknik Biakan Lot Benih* tidak lebih dari 5 pasase dari master lot benih asli. Biakkan tiap galur bakteri dan kapang uji secara terpisah seperti yang tertera pada *Tabel 1*.

Untuk membuat suspensi mikroba uji gunakan *Dapar Natrium Klorida-Pepton pH 7,0* atau *Dapar fosfat pH 7,2*; untuk memisahkan spora *Aspergillus brasiliensis* tambahkan *polisorbat 80 P* 0,05% pada dapar. Gunakan dapar dalam waktu 2 jam atau dalam 24 jam jika disimpan pada 2^o – 8^o. Setelah dipilih untuk menyiapkan suspensi segar sel vegetatif *A.brasiliensis* atau *B.subtilis*, siapkan suspensi spora yang stabil dan gunakan untuk inokulum dalam pengujian dengan volume yang sesuai. Suspensi spora yang stabil dipelihara pada 2^o – 8^o untuk jangka waktu yang tervalidasi.

Kontrol Negatif

Untuk membuktikan kesesuaian kondisi pengujian, kontrol negatif dilakukan menggunakan pengencer yang sesuai seperti pada penyiapan larutan uji. Tidak boleh terjadi pertumbuhan mikroba. Kontrol negatif dilakukan pada saat pengujian seperti yang tertera pada *Pengujian Sediaan*. Kegagalan kontrol negatif memerlukan investigasi.

Fertilitas Media

Uji setiap bets media jadi dan setiap bets media yang dibuat dari media kering atau dari bahan yang tertera pada formula.

Inokulasi sejumlah kecil mikroba (tidak lebih dari 100 koloni per plate) ke dalam *Soybean-Casein Digest Broth*, *Soybean-Casein Digest Agar* dan *Sabouraud Dextrose Agar* seperti tertera pada *Tabel 1*. Inkubasi sesuai dengan kondisi yang tertera pada *Tabel 1*.

Untuk media padat, pertumbuhan yang diperoleh tidak boleh berbeda dua kali dari nilai hitung inokulum standar. Pertumbuhan mikroba dan hasil uji fertilitas pada inokulum yang dibuat segar harus sebanding dengan bets sebelumnya. Media cair dapat digunakan jika pertumbuhan mikroba uji terlihat jelas dan sebanding dengan inokulum yang telah sesuai dengan hasil uji fertilitas bets media sebelumnya.

Tabel 1.
Penyiapan dan Penggunaan Mikroba Uji

		Fertilitas		Kesesuaian Metode Penghitungan dalam Sediaan	
Mikroba Uji	**Penyiapan Galur Uji**	**Penghitungan Total Mikroba Aerob**	**Penghitungan Total Kapang dan Khamir**	**Angka Lempeng Total Mikroba Aerob**	**Angka Kapang dan Khamir**
Staphylococcus aureus ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83, atau NBRC 13276	*Soybean-Casein Digest Agar* atau *Soybean- Casein Digest Broth*, 30-35°, 18-24 jam	*Soybean-Casein Digest Agar* atau *Soybean- Casein Digest Broth* ≤100 *koloni*, 30-35°, ≤ 3 hari		*Soybean-Casein Digest Agar*/APM *Soybean-Casein Digest Broth* ≤100 *koloni*, 30-35°, ≤ 3 hari	
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118 atau NBRC 13275	*Soybean-Casein Digest Agar* atau *Soybean- Casein Digest Broth*, 30-35°, 18-24 jam	Soybean-Casein Digest Agar atau Soybean- Casein Digest Broth, ≤100 koloni 30-35°, ≤ 3 hari		Soybean-Casein Digest Agar/APM Soybean-Casein Digest Broth, ≤100 koloni, 30-35°, ≤ 3 hari	
Bacillus subtilis ATCC 6633, NCIMB 8054, CIP 52.62 atau NBRC 3134	Soybean-Casein Digest Agar atau Soybean- Casein Digest Broth , 30-35°, 18-24 jam	Soybean-Casein Digest Agar atau Soybean- Casein Digest Broth ≤100 koloni, 30-35°, ≤ 3 hari		Soybean-Casein Digest Agar/APM Soybean-Casein Digest Broth ≤100 koloni, 30-35°, ≤ 3 hari	
Candida albicans ATCC 10231, NCPF 3179, IP 48.72 atau NBRC 1594	Sabouraud Dextrose Agar atau Sabouraud Dextrose Broth, 20-25°, 2-3 hari	Soybean-Casein Digest Agar ≤100 koloni, 30-35°, ≤ 5 hari	Sabouraud Dextrose Agar ≤100 koloni, 20-25°, ≤ 5 hari	Soybean-Casein Digest Agar ≤100 koloni, 30-35°, ≤ 5 hari APM: tidak ada	Sabouraud Dextrose Agar ≤100 koloni, 20-25°, ≤ 5 hari
Aspergillus brasiliensis ATCC 16404, IMI 149007, IP 1431.83 atau NBRC 9455	Sabouraud Dextrose Agar atau Potato-Dextrose Agar 20-25°, 5-7 hari, atau hingga diperoleh sporulasi yang baik	Soybean-Casein Digest Agar, ≤100 koloni, 30-35°C ≤ 5 hari	Sabouraud Dextrose Agar, ≤100 koloni, 20-25°, ≤ 5 hari	Soybean-Casein Digest Agar, ≤100 koloni, 30-35°C, ≤ 5 hari APM: tidak ada	Sabouraud Dextrose Agar, ≤100 koloni, 20-25°, ≤ 5 hari

Kesesuaian Metode Penghitungan Mikroba dalam Sediaan

PENYIAPAN SAMPEL

Metode penyiapan sampel disesuaikan dengan sifat fisik sediaan yang diuji. Jika dengan prosedur yang diuraikan di bawah ini tidak ada yang memuaskan maka harus dikembangkan prosedur lain yang sesuai.

Sediaan Larut Air Larutkan atau encerkan sediaan yang akan diuji (biasanya 1 dalam 10) dalam Larutan *Dapar Natrium Klorida-Pepton pH 7,0*, atau *Larutan Dapar Fosfat pH 7,2*, atau *Soybean-Casein Digest Broth* bila perlu atur pH hingga 6 - 8. Jika perlu encerkan dengan pelarut yang sama.

Sediaan Bukan Lemak yang Tidak Larut dalam Air Suspensikan atau encerkan sediaan yang akan diuji (biasanya 1 dalam 10) dalam Larutan *Dapar Natrium Klorida-Pepton pH 7,0*, atau *Larutan Dapar Fosfat pH 7,2*, atau *Soybean-Casein Digest Broth*. Dapat ditambahkan surfaktan seperti *Polisorbat 80* 1 g per L untuk membantu mensuspensikan bahan yang sulit dibasahi, jika perlu atur pH hingga 6 - 8. Jika perlu encerkan dengan pelarut yang sama.

Sediaan Berlemak Larutkan atau encerkan sediaan yang akan diuji dalam *isopropil miristat* steril yang disterilkan dengan cara penyaringan atau campurkan sediaan yang akan diuji dengan sesedikit mungkin surfaktan *Polisorbat 80 steril* atau surfaktan non-inhibitor lain steril, jika perlu hangatkan dalam tangas air pada suhu tidak lebih dari 40º atau pada kasus

tertentu tidak lebih dari 45º. Aduk perlahan-lahan dan jika perlu pertahankan suhu dalam tangas air. Tambahkan secukupnya pengencer yang telah dihangatkan hingga diperoleh pengenceran 1 dalam 10. Aduk perlahan-lahan dan jika perlu pertahankan suhu dengan waktu sesingkat mungkin untuk pembentukan emulsi. Lakukan pengenceran bertingkat dengan pengencer yang sesuai mengandung surfaktan *Polisorbat 80 P* dengan kadar sesuai atau surfaktan non-inhibitor lain steril.

Cairan atau Padatan dalam bentuk Aerosol Pindahkan seluruh isi sediaan dengan cara aseptik dalam penyaring membran atau wadah steril yang sesuai untuk pengambilan sampel. Gunakan seluruh isi atau sejumlah tertentu sediaan dari tiap wadah yang diuji.

"Transdermal Patches" Lepaskan lapisan, letakkan bagian berperekat menghadap ke atas pada lempeng kaca steril atau baki plastik. Agar tidak saling menempel tutup permukaan berperekat dengan bahan berpori steril yang sesuai (misal kasa steril), kemudian pindahkan lembaran transdermal dalam wadah berisi pengencer yang mengandung *polisorbat 80 P* atau lesitin dengan volume yang sesuai. Kocok kuat selama tidak kurang dari 30 menit.

INOKULASI DAN PENGENCERAN

Tambahkan suspensi mikroba uji pada sampel dan suspensi kontrol (pengencer tanpa sampel) seperti yang tertera di atas, untuk mendapatkan inokulum dengan jumlah tidak lebih dari 100 koloni. Volume suspensi inokulum tidak lebih dari 1% dari volume sediaan yang diencerkan.

Untuk menunjukkan perolehan kembali mikroba uji yang dapat diterima dari sediaan, faktor pengenceran terendah dari sampel yang disiapkan harus digunakan untuk pengujian. Jika hal tersebut tidak memungkinkan karena adanya aktifitas antimikroba atau kelarutan sediaan yang rendah, perlu dikembangkan protokol uji yang sesuai. Jika sifat penghambatan pertumbuhan dari sampel tidak dapat dihindari, maka jumlah total suspensi mikroba uji mungkin harus ditambah setelah proses netralisasi dengan pengenceran atau penyaringan.

NETRALISASI/PENGHILANGAN AKTIFITAS ANTIMIKROBA

Jumlah perolehan kembali mikroba uji dari sampel yang disuspensikan seperti tertera pada *Inokulasi dan Pengenceran*, diinkubasi mengikuti prosedur yang tertera pada *Perolehan kembali mikroba uji dalam sediaan*, dibandingkan dengan jumlah mikroba uji yang diperoleh kembali dari suspensi kontrol.

Jika pertumbuhan terhambat (dengan faktor reduksi lebih besar dari 2), maka lakukan perubahan prosedur untuk penghitungan khusus untuk meyakinkan validitas hasil. Beberapa contoh perubahan prosedur yaitu dengan :

(1) Penambahan jumlah volume pengencer atau media biakan;
(2) Penambahan larutan penetral khusus atau umum pada pengencer;
(3) Penyaringan membran; atau
(4) Kombinasi perubahan di atas.

Zat Penetral Zat penetral digunakan untuk menetralkan aktifitas senyawa antimikroba. (seperti yang tertera pada *Tabel 2*). Zat tersebut dapat ditambahkan pada pengencer atau media yang sesuai sebelum disterilkan. Jika digunakan metode tersebut, efikasi dan hilangnya toksisitas terhadap mikroba harus dibuktikan dengan melakukan penambahan zat penetral pada blangko tanpa sediaan.

Tabel 2
Zat Penetral Umum / Metode untuk Zat Penghambat

Zat Penghambat	Zat Penetral Potensial/Metode
Glutaraldehid, raksa	Natrium hidrogen sulfit (Natrium bisulfit)
Fenolik, alkohol, aldehid, sorbat	Pengenceran
Senyawa amonium kuartener, parahidroksibenzoat (paraben), bis-biguanida	Lesitin
Senyawa amonium kuartener, iodin, paraben	Polisorbat
Raksa	Tioglikolat
Raksa, halogen, aldehid	Tiosulfat
EDTA(edetat)	Ion Mg atau Ca

Jika tidak dapat ditemukan metode netralisasi yang sesuai, dapat diartikan bahwa kegagalan isolasi mikroba yang diinokulasikan disebabkan oleh aktivitas antimikroba dari sediaan. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan tidak terkontaminasi mikroba uji. Ulangi pengujian dengan pengenceran yang lebih tinggi yang sesuai dengan pertumbuhan mikroba uji dan kriteria keberterimaan khusus.

PEROLEHAN KEMBALI MIKROBA UJI DALAM SEDIAAN

Untuk tiap mikroba yang terdaftar, lakukan uji terpisah. Hanya mikroba yang ditambahkan yang dihitung.

Penyaringan Membran Gunakan penyaring membran dengan porositas tidak lebih dari 0,45 µm. Jenis bahan penyaring dipilih sedemikian rupa sehingga kemampuan menahan bakteri tidak dipengaruhi oleh kandungan sampel uji. Gunakan satu jenis membran penyaring untuk tiap mikroba uji.

Pindahkan sejumlah suspensi sampel yang disiapkan seperti tertera pada *Penyiapan Sampel, Inokulasi dan Pengenceran* serta *Netralisasi/ Penghilangan Aktifitas Antimikroba* (minimal mengandung 1 g sediaan, atau kurang jika diperkirakan jumlah koloni besar) saring segera dan bilas penyaring membran dengan sejumlah tertentu volume pengencer.

Untuk menentukan angka lempeng total mikroba aerob (ALT), pindahkan penyaring membran ke permukaan lempeng media Soybean-Casein Digest Agar (SCDA). Untuk menentukan Angka Kapang Khamir (AKK), pindahkan membran ke permukaan lempeng media Sabouraud Dextrose Agar. Inkubasi cawan seperti yang tertera pada *Tabel 1*. Lakukan pengamatan dan penghitungan.

Metode Angka Lempeng Total Metode angka lempeng total dilakukan setidaknya duplo untuk tiap media, dan hasil merupakan rata-rata hitung jumlah koloni.

Metode Tuang Gunakan cawan Petri berdiameter 9 cm, inokulasikan 1 mL suspensi sampel seperti yang tertera pada *Preparasi Penyiapan Sampel, Inokulasi dan Pengenceran* serta *Netralisasi /Penghilangan Aktifitas Antimikroba* ke dalam tiap cawan dan kemudian tambahkan 15 - 20 mL Soybean-Casein Digest Agar atau Sabouraud Dextrose Agar pada suhu tidak lebih dari 45°. Jika digunakan cawan Petri yang lebih besar, sesuaikan jumlah media. Lakukan duplo untuk tiap mikroba uji yang tercantum pada *Tabel 1*.

Inkubasi cawan seperti yang tertera pada *Tabel 1*. Hitung jumlah koloni rata-rata dari tiap cawan media dan jumlah koloni inokulum awal.

Metode Sebar Untuk lempeng media gunakan cawan Petri diameter 9 cm, diisi 15-10 mL Soybean-Casein Digest Agar atau Sabouraud Dextrose Agar pada suhu lebih kurang 45° pada tiap cawan Petri, dan biarkan memadat. Jika digunakan cawan Petri yang lebih besar, sesuaikan jumlah media. Keringkan permukaan lempeng media dalam lemari *laminar-airflow* atau dalam inkubator. Lakukan duplo untuk tiap mikroba uji yang tertera pada *Tabel 1*. Inokulasikan 0,1 mL suspensi sampel yang disiapkan seperti pada *Penyiapan Sampel, Inokulasi dan Pengenceran* serta *Netralisasi/Penghilangan Aktifitas Antimikroba* dengan menyebarkan pada permukaan lempeng media. Inkubasi dan hitung jumlah koloni seperti yang telah dijelaskan pada *Metode Tuang*.

Metode Angka Paling Mungkin (APM) Presisi maupun akurasi Metode APM kurang dibandingkan dengan *Metode Penyaringan Membran* atau *Metode Angka Lempeng Total*. Hasilnya tidak dapat diandalkan terutama untuk penghitungan khamir. Metode APM dapat digunakan untuk menghitung ALT jika tidak ada metode lain yang sesuai dan jika telah ditetapkan sebagai metode pilihan.

Siapkan minimal tiga seri pengenceran (10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-3}) suspensi sediaan dengan cara seperti yang tertera pada *Penyiapan Sampel, Inokulasi dan Pengenceran* serta *Netralisasi/Penghilangan Aktifitas Antimikroba*. Dari tiap tingkat pengenceran suspensi sediaan inokulasikan masing-masing 1 mL ke dalam tiga seri tabung berisi 9 – 10 mL media Soybean-Casein Digest Broth. Jika perlu tambahkan surfaktan seperti *polisorbat 80 P* atau inaktivator zat antimikroba ke dalam media. Jika dibuat tiga tingkat pengenceran, maka diperoleh 9 tabung terinokulasi. Inkubasi semua tabung yang telah diinokulasi pada suhu 30° - 35° selama tidak lebih dari 3 hari. Jika terdapat kesulitan dalam membaca hasil, atau ketidakyakinan terhadap sifat dari sediaan yang diuji, lakukan sub-kultur pada media yang sama atau Soybean Casein Digestic Agar selama satu sampai 2 hari pada suhu yang sama, gunakan hasil ini. Dengan menggunakan *Tabel 3* dapat ditentukan angka paling mungkin (APM) per g atau mL sediaan uji.

Tabel 3 Nilai Angka Paling Mungkin Mikroba

Kombinasi Jumlah Tabung Pada Tiap Seri yang Menunjukkan Pertumbuhan			APM per g atau per mL sediaan	Batas Kepercayaan 95%
Jumlah g atau mL sediaan per tabung				
0,1	**0,01**	**0,001**		
0	0	0	<3	0-9,4
0	0	1	3	0,1-9,5
0	1	0	3	0,1-10
0	1	1	6,1	1,2-17
0	2	0	6,2	1,2-17
0	3	0	9,4	3,5-35
1	0	0	3,6	0,2-17
1	0	1	7,2	1,2-17
1	0	2	11	4-35
1	1	0	7,4	1,3-20
1	1	1	11	4-35
1	2	0	11	4-35
1	2	1	15	5-38
1	3	0	16	5-38
2	0	0	9,2	1,5-3,5
2	0	1	14	4-35
2	0	2	20	5-38
2	1	0	15	4-38
2	1	1	20	5-38
2	1	2	27	9-94
2	2	0	21	5-40
2	2	1	28	9-94
2	2	2	35	9-94
2	3	0	29	9-94
2	3	1	36	9-94
3	0	0	23	5-94
3	0	1	38	9-104
3	0	2	64	16-181
3	1	0	43	9-181
3	1	1	75	17-199
3	1	2	120	30-360
3	1	3	160	30-380
3	2	0	93	18-360

Kombinasi Jumlah Tabung Pada Tiap Seri yang Menunjukkan Pertumbuhan			APM per g atau per mL sediaan	Batas Kepercayaan 95%
3	2	1	150	30-380
3	2	0	93	18-360
3	2	2	210	30-400
3	2	3	290	90-990
3	3	0	240	40-990
3	3	1	460	90-1980
3	3	2	1100	200-4000
3	3	3	>1100	

HASIL DAN INTERPRETASI

Jika ada kesesuaian antara *Metode Penyaringan Membran* atau *Metode Angka Lempeng*, hitung jumlah rata-rata mikroba uji dengan nilai keberterimaan tidak lebih dari faktor 2 suspensi kontrol tanpa sediaan seperti yang tertera pada *Inokulasi dan Pengenceran*.

Jika ada kesesuaian dengan Metode APM nilai inokulum yang dihitung harus dalam batas kepercayaan 95% dari nilai suspensi kontrol.

Jika kriteria tersebut di atas tidak dapat dipenuhi untuk satu atau lebih mikroba yang diuji dengan metode tersebut di atas, maka metode dan kondisi uji harus mendekati kriteria yang digunakan untuk menguji sediaan.

PENGUJIAN SEDIAAN

Jumlah Sediaan yang Digunakan untuk Pengujian

Jika tidak dinyatakan lain gunakan 10 g atau 10 mL sediaan uji yang diambil dengan cara seperti di atas. Untuk sediaan cairan atau padatan dalam aerosol gunakan 10 wadah sampel, demikian juga untuk sampel "*transdermal patches".*

Jumlah yang diuji dapat dikurangi untuk sediaan dengan bahan aktif yang dibuat dalam tiap unit dosis (contoh tablet, kapsul, injeksi) kurang dari atau sama dengan 1 mg, atau jumlah per g atau mL (untuk penyiapan sampel tidak dalam unit dosis) kurang dari 1 mg. Dalam hal ini jumlah sampel yang diuji tidak kurang dari 10 unit dosis atau 10 g atau 10 mL sediaan.

Untuk bahan aktif dengan jumlah sampel terbatas atau ukuran bets sangat kecil (misalnya kurang dari 1000 mL atau 1000 g) jumlah sampel yang diuji harus 1% dari bets kecuali jumlah yang lebih kecil ditentukan atau dinyatakan dan disetujui.

Untuk sediaan dengan total keseluruhan bets kurang dari 200 unit (misal sampel untuk uji klinis), ukuran sampel dapat dikurangi menjadi dua unit atau satu unit jika kurang dari 100 unit.

Ambil sampel secara acak dari ruahan sediaan atau dari wadah yang tersedia pada saat pengerjaan. Untuk mendapatkan jumlah yang diperlukan, campurkan sejumlah isi wadah hingga mencapai jumlah sampel yang cukup.

Pemeriksaan Sediaan

PENYARINGAN MEMBRAN

Gunakan alat penyaring yang dirancang sedemikian rupa sehingga memungkinkan pemindahan membran penyaring ke media. Siapkan sampel menggunakan metode yang tertera pada *Uji Fertilitas dan Kesesuaian Metode Penghitungan*, pindahkan sejumlah yang sesuai pada dua penyaring membran, saring segera. Bilas tiap penyaringan sesuai dengan prosedur.

Untuk menentukan ALT, pindahkan satu penyaring membran ke permukaan Soybean-Casein Digestic Agar. Untuk menentukan AKK, pindahkan satu penyaring membran yang lain ke permukaan Sabouraud Dextrose Agar. Inkubasi cawan Soybean-Casein Digest Agar pada suhu 30° - 35° selama 3 - 5 hari dan cawan Sabouraud Dextrose Agar pada suhu 20° - 25° selama 5-7 hari. Hitung jumlah koloni per g atau per mL sediaan.

Untuk pengujian sampel "*transdermal patches"*, secara terpisah saring 10% dari volume larutan seperti yang tertera pada *Penyiapan Sampel*, gunakan dua penyaring membran steril. Pindahkan satu membran pada Soybean-Casein Digest Agar untuk ALT dan membran lainnya pada Sabouraud Dextrose Agar untuk AKK.

METODE ANGKA LEMPENG TOTAL

Metode Tuang Siapkan sampel menggunakan metode yang sesuai seperti yang tertera pada *Uji Fertilitas dan Kesesuaian Metode Penghitungan.* Siapkan untuk masing-masing media sekurang-kurangnya dua cawan Petri untuk tiap tingkat pengenceran. Inkubasi cawan Soybean-Casein Digest Agar pada suhu 30° - 35° selama 3 - 5 hari dan cawan Sabouraud Dextrose Agar pada suhu 20° - 25° selama 5-7 hari. Pilih cawan dari satu tingkat pengenceran dengan jumlah koloni tertinggi yang kurang dari 250 untuk ALT dan 50 koloni untuk AKK. Hitung jumlah rata-rata koloni dalam media biakan dan jumlah koloni per g atau per mL sediaan.

Metode Sebar Siapkan sampel dengan metode yang sesuai seperti yang tertera pada *Uji Fertilitas dan Kesesuaian Metode Penghitungan.* Siapkan sekurang-kurangnya dua cawan Petri untuk tiap media dan tiap tingkat pengenceran. Untuk inkubasi dan penghitungan jumlah koloni, lakukan seperti yang tertera pada *Metode Tuang.*

METODE ANGKA PALING MUNGKIN (APM)

Siapkan dan encerkan sampel dengan metode sesuai seperti yang tertera pada *Uji Fertilitas dan Kesesuaian Metode Penghitungan.* Inkubasi semua tabung selama 3-5 hari pada suhu 30°-35°. Jika perlu lakukan subkultur, gunakan metode yang sesuai. Catat jumlah tabung yang menunjukkan pertumbuhan mikroba pada tiap tingkat pengenceran. Tentukan APM mikroba per g atau mL sediaan berdasarkan *Tabel 3*.

Interpretasi Hasil

Angka Lempeng Total (ALT) dianggap sama dengan angka koloni yang ditemukan pada Soybean-Casein Digest Agar; jika koloni jamur ditemukan pada media ini, dihitung sebagai bagian dari jumlah ALT. Angka Kapang dan Khamir (AKK) dianggap sama dengan jumlah koloni yang ditemukan pada Sabouraud Dextrose Agar; jika koloni bakteri ditemukan pada media ini, maka dihitung sebagai bagian dari AKK. Jika AKK diperkirakan melebihi kriteria keberterimaan berdasarkan pertumbuhan bakteri, dapat digunakan Sabouraud Dextrose Agar yang mengandung antibiotik. Jika penghitungan dilakukan menggunakan metode APM, maka nilai penghitungan yang diperoleh merupakan angka total mikroba aerobik (ALT).

Jika telah ditetapkan kriteria keberterimaan untuk mutu mikrobiologi, maka di-interpretasikan sebagai berikut:

- 10^1 koloni: maksimal penghitungan yang dapat diterima = 20;
- 10^2 koloni: maksimal penghitungan yang dapat diterima = 200;
- 10^3 koloni: maksimal penghitungan yang dapat diterima = 2000; dan seterusnya.

Larutan dan media yang disarankan tertera pada *Pengujian Mikroba Spesifik.*

B. PENGUJIAN MIKROBA SPESIFIK

PENDAHULUAN

Pada Bab ini akan dijelaskan tentang *Uji Batas Mikroba Spesifik* yang mungkin terdeteksi dengan kondisi dan metode yang sesuai.

Metode uji dirancang untuk menetapkan suatu produk memenuhi kriteria mutu secara mikrobiologi. Untuk pelaksanaan pengujian ikuti petunjuk di bawah ini, termasuk jumlah sampel dan interpretasi hasil uji.

Metode pilihan termasuk metode otomatis dimungkinkan untuk digunakan setelah dibuktikan kesetaraannya dengan metode farmakope.

PROSEDUR UMUM

Penyiapan sampel dilakukan seperti tertera pada *Uji enumerasi mikroba*.

Jika produk yang akan diuji memiliki aktifitas antimikroba, sebaiknya sifat antimikroba dihilangkan atau dinetralkan seperti tertera pada *Uji enumerasi mikroba*.

Jika digunakan bahan aktif permukaan (surfaktan) untuk penyiapan sampel, harus dapat dibuktikan sesuai dan tidak toksik bagi mikroba dan sesuai dengan inaktivator yang digunakan dalam produk yang diuji seperti yang tertera pada *Uji enumerasi mikroba*.

FERTILITAS DAN DAYA HAMBAT MEDIA, KESESUAIAN UJI DAN KONTROL NEGATIF

Kemampuan metode deteksi mikroba yang terdapat dalam produk yang diuji harus ditetapkan. Jika ada perubahan kemampuan dalam pengujian atau ada perubahan dalam produk yang dapat mempengaruhi hasil uji, harus dilakukan konfirmasi metode.

Penyiapan Galur Uji

Gunakan suspensi galur uji baku yang stabil. Galur uji dipelihara dengan *Teknik Biakan Lot Benih* tidak lebih dari 5 pasase dari master lot benih asli.

MIKROBA AEROB

Biakkan masing-masing galur bakteri di bawah ini, pisahkan masing-masing dalam wadah berisi media *Soybean-Casein Digest Broth* atau *Soybean-Casein Digest Agar*, pada suhu 30^0 - 35^0 selama 18 - 24 jam. Biakkan galur uji *Candida albicans* dalam *Sabouraud Dextrose Agar* atau *Sabouraud Dextrose Broth*, pada suhu 20^0 - 25^0 selama 2 - 3 hari.

Staphylococcus aureus	ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83 atau NBRC13276
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118 atau NBRC 13275
Escherichia coli	ATCC 8739, NCIMB 8545, CIP 53.126 atau NBRC 3972
Salmonella enterica subsp enterica serovar Typhimurium atau sebagai pilihan lain	ATCC 14028
Salmonella enterica subsp enterica serovar Abony	NBRC 100797, NCTC 6017 atau CIP 80.39

Candida albicans	ATCC 10231, NCPF 3179, IP 48.72 atau NBRC 1594

Gunakan *Dapar Natrium Klorida–Pepton pH 7* atau *Dapar Fosfat pH 7,2* untuk membuat suspensi uji. Gunakan suspensi tersebut dalam waktu 2 jam atau jika digunakan sampai 24 jam harus disimpan pada suhu 2° - 8°.

CLOSTRIDIA

Gunakan *Clostridium sporogenes* seperti ATCC 11437 (NBRC 14293, NCIMB 12343, CIP 100651) atau ATCC 19404 (NCTC 532 atau CIP 79.3). Biakkan galur uji *Clostridia* dalam keadaan anaerob pada *Reinforce Medium for Clostridia* pada suhu 30° - 35° selama 24 - 48 jam. Sebagai pilihan lain, siapkan dan encerkan sel vegetatif dalam bentuk suspensi segar. Suspensi spora stabil pada suhu 2° - 8° selama periode yang tervalidasi.

Kontrol Negatif

Untuk verifikasi kesesuaian kondisi pengujian, kontrol negatif dilakukan menggunakan pelarut yang sesuai menggantikan sediaan uji. Tidak boleh terjadi pertumbuhan mikroba. Kontrol negatif juga dilakukan pada saat dilakukan uji terhadap sediaan seperti yang tertera pada *Pengujian Sediaan*. Apabila terjadi kegagalan pada kontrol negatif diperlukan investigasi.

Fertilitas dan Daya hambat Media

Uji setiap bets media siap-pakai, media yang disiapkan dari media kering atau dari komponen media. Verifikasi sifat seperti yang tertera pada *Tabel 1*.

Uji Fertilitas Media Cair Inokulasikan ke dalam media yang sesuai, mikroba uji dalam jumlah sedikit (tidak lebih dari 100 koloni), inkubasi pada suhu tertentu, tidak lebih dari periode terpendek yang tertera pada prosedur uji. Untuk media cair, pertumbuhan mikroba uji harus terlihat jelas dan harus sama dengan inokulum yang telah sesuai dengan hasil uji fertilitas bets media sebelumnya.

Uji Fertilitas Media Padat Gunakan *Metode Sebar* seperti tertera pada *Metode Tuang* dalam *Uji enumerasi mikroba*. Inokulasikan masing-masing cawan dengan sejumlah mikroba uji yang sesuai (tidak lebih dari 100 koloni). Inkubasikan pada suhu tertentu tidak lebih dari periode terpendek seperti tertera dalam prosedur uji. Pertumbuhan mikroba sama dengan inokulum yang telah sesuai dengan hasil uji fertilitas bets media sebelumnya.

Uji Daya Hambat Media Cair atau Padat Inokulasikan sejumlah mikroba uji paling sedikit 100 koloni pada sejumlah media yang diinkubasi pada suhu tertentu tidak kurang dari periode terpanjang seperti tertera pada *Prosedur uji*. Tidak boleh ada pertumbuhan mikroba uji.

"Test for Indicative Properties" Gunakan *Metode Sebar* seperti tertera pada *Metode Tuang* dalam *Uji enumerasi mikroba*. Inokulasikan masing-masing cawan dengan mikroba sesuai (tidak boleh lebih dari 100 koloni). Inkubasikan pada suhu tertentu dalam batas uji. Ciri koloni mikroba uji harus terlihat jelas dan harus sama dengan inokulum yang sebelumnya.

Kesesuaian Metode Uji

Untuk masing-masing sediaan baru yang diuji lakukan penyiapan sampel, seperti tertera pada *Pengujian Sediaan*. Pada saat inokulasi suspensi sampel, tambahkan masing-masing galur mikroba uji tidak lebih dari 100 koloni dalam media pertumbuhan yang telah ditentukan.

Lakukan uji seperti tertera pada *Pengujian Sediaan* dengan masa inkubasi terpendek.Mikroba uji spesifik harus dapat dideteksi dengan reaksi dan sifat-sifat seperti dijelaskan dalam *Pengujian Sediaan*.

Modifikasi prosedur uji untuk menetralkan aktifitas antimikroba harus dilakukan (tertera pada *Netralisasi*/*Penghilangan Aktifitas Antimikroba* dalam *Uji Enumerasi Mikroba*).

Untuk sediaan yang telah diberi penetral aktivitas antimikroba dengan mengacu pada prosedur yang sesuai, dan ternyata aktivitas antimikroba tidak dapat dinetralkan, maka diasumsikan bahwa tidak ada mikroba yang terhambat dalam sediaan.

Tabel 1 Uji Fertilitas, Penghambatan dan *"Test for Indicative Properties"*

Uji/Media	Sifat	Mikroba Uji
Uji Toleransi Empedu Bakteri Gram-negatif		
Media Cair Pengkaya *Enterobacteriaceae* Mossel	Fertilitas	*E. coli*
		P.aeruginosa
	Daya hambat	*S. aureus*
Violet Red Bile Glucose Agar	Fertilitas + indikatif	*E.coli*
		P.aeruginosa

Uji/Media	Sifat	Mikroba Uji
Uji *Escherichia coli*		
MacConkey Broth	Fertilitas	*E.coli*
	Daya hambat	*S. aureus*
MacConkey Agar	Fertilitas + indikatif	*E.coli*
Uji Salmonella		
Rappaport Vassiliadis Salmonella Enrichment Broth	Fertilitas	*Salmonella enterica subsp. enterica*serovar *Typhimurium atau*
		*Salmonella enterica subsp. enterica*serovar *Abony*
	Daya hambat	*S.aureus*
Xylose Lysine Deoxycholate Agar	Fertilitas + indikatif	*Salmonella enterica* subsp.*enterica*serovar *Typhimurium atau Salmonella enterica* subsp. *enterica*serovar *Abony*
Uji *Pseudomonas aeruginosa*		
Cetrimide Agar	Fertilitas	*P.aeruginosa*
	Daya hambat	*E.coli*
Uji *Staphylococcus aureus*		
Mannitol Salt Agar	Fertilitas + indikatif	*S.aureus*
	Daya hambat	*E.coli*
Uji Clostridia		
Reinforced Medium for Clostridia	Fertilitas	*Cl.sporogenes*
Columbia Agar	Fertilitas	*Cl.sporogenes*
Uji *Candida albicans*		
Sabouraud Dextrose Broth	Fertilitas	*C.albicans*
Sabouraud Dextrose Agar	Fertilitas + indikatif	*C.albicans*

PENGUJIAN SEDIAAN
Uji Toleransi Empedu Bakteri Gram-negatif

Penyiapan sampel dan Pra-inkubasi

Siapkan sampel 1 dalam 10 volume pengencer dimana tidak lebih dari 1 g sampel diuji seperti tertera pada *Uji Enumerasi Mikroba*, gunakan *Soybean-Casein Digest Broth* sebagai pengencer, campur, dan inkubasi pada suhu 20° - 25° selama waktu yang cukup untuk menumbuhkan bakteri tetapi tidak cukup untuk memicu multiplikasi mikroba (biasanya 2 jam tapi tidak boleh lebih dari 5 jam).

Uji negatif

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan 1 g sediaan seperti yang tertera pada *Penyiapan Sampel dan Pra-inkubasi*, dalam media cair pengkaya *Enterobacteriaceae* Mossel. Inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 4 - 48 jam. Lakukan subkultur pada cawan *Violet Red Bile Glucose Agar*. Inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam. Sampel memenuhi syarat bila tidak ada pertumbuhan koloni.

Uji Kuantitatif

Seleksi dan subkultur Inokulasi sejumlah suspensi dengan penyiapan sampel langsung ke dalam media *Enterobacteria Enrichment Broth Mossel* Encerkan suspensi sampel hingga mengandung 0,1 g, 0,01 g dan 0,001 g (atau 0,1 mL, 0,01 mL dan 0,001 mL), dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 24-48 jam. Lakukan sub-kultur dengan menginokulasi masing-masing biakan pada cawan media *Violet Red Bile Glucose Agar*, inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 – 24 jam.

Interpretasi Hasil positif ditunjukkan dengan adanya pertumbuhan koloni.

Catat hasil positif pada jumlah terkecil sediaan dan hasil negatif pada jumlah terbesar sediaan. Tentukan Angka Paling Mungkin (APM) dari bakteri menggunakan *Tabel 2.*

Tabel 2 Interpretasi Hasil

Hasil dari masing-masing jumlah sediaan			APM / g atau /mL sediaan
0,1 g atau 0,1 mL	0,01 g atau 0,01 mL	0,001 g atau 0,001 mL	
+	+	+	Lebih dari 10^3
+	+	-	Kurang dari 10^3 dan lebih dari 10^2
+	-	-	Kurang dari 10^2 dan lebih dari 10
-	-	-	Kurang dari 10

Escherichia coli

Penyiapan sampel dan Pra-inkubasi Siapkan sampel menggunakan 1 dalam 10 volume pengencer dimana tidak kurang dari 1 g sediaan diuji seperti tertera pada *Uji Enumerasi Mikroba*. Gunakan 10 mL atau sejumlah sesuai sampai 1 g atau 1 mL, inokulasi ke dalam media *Soybean-Casein Digest Broth*, dengan jumlah seperti tertera dalam *Kesesuaian Metode Uji*, campur dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam.

Seleksi dan Subkultur Kocok wadah, pindahkan 1 mL biakan *Soybean-Casein Digest Broth* ke dalam 100 mL *MacConkey Broth*, inkubasi pada suhu 42° - 44° selama 24 - 48 jam. Inokulasi biakan *MacConkey Broth* pada cawan media *Mac Conkey Agar*, suhu 30° - 35° selama 18 - 72 jam.

Interpretasi Pertumbuhan koloni menunjukkan adanya *E.Coli* yang dikonfirmasi dengan uji identifikasi.

Sediaan memenuhi syarat uji jika tidak ada koloni yang tumbuh atau jika hasil uji konfirmasi identifikasi negatif.

Salmonella

Penyiapan sampel dan Pra-inkubasi Siapkan sediaan uji seperti yang tertera pada *Uji Enumerasi Mikroba.* Gunakan jumlah yang sesuai, tidak kurang dari 10 g atau 10 mL, inokulasi ke dalam sejumlah volume *Soybean-Casein Digest Broth* yang sesuai (seperti tertera pada *Kesesuaian Metode Uji*), campur dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18-24 jam.

Seleksi dan Subkultur Pindahkan 0,1 mL biakan *Soybean-Casein Digest Broth* ke dalam 10 mL media *Rappaport Vasiliadis Salmonella Enrichment Broth*, inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam. Subkultur pada cawan *Xylose Lysine Deoxycholate Agar*, inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 48 jam.

Interpretasi Pertumbuhan koloni berwarna merah, dengan atau tanpa titik hitam di bagian tengah menunjukkan karakteristik *Salmonella* yang dikonfirmasi dengan uji identifikasi.

Sediaan memenuhi syarat jika koloni yang tumbuh tidak seperti yang diuraikan di atas atau jika hasil uji konfirmasi identifikasi negatif.

Pseudomonas aeruginosa

Penyiapan Sampel dan Pra-Inkubasi Siapkan sampel menggunakan 1 dalam 10 volume pengencer dimana tidak lebih dari 1 g sediaan diuji seperti tertera pada *Uji Enumerasi Mikroba.* Gunakan 10 mL atau jumlah yang sesuai dengan 1 g atau 1 mL, inokulasi ke dalam media *Soybean-Casein Digest Broth*, dengan jumlah yang sesuai (seperti tertera pada *Kesesuaian Metode Uji*), campur dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam.

Untuk menguji "*transdermal patches",* gunakan membran penyaring steril, saring sejumlah volume sampel yang sesuai dengan satu "*patch"* (lihat "*Transdermal Patches"* pada *Penyiapan Sampel* dalam *Uji Enumerasi Mikroba*) dan masukkan penyaring membran ke dalam 100 mL media *Soybean-Casein Digest Broth.* Inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18-24 jam.

Seleksi dan Subkultur Lakukan subkultur pada cawan media *Cetrimide Agar* dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 72 jam.

Interpretasi Pertumbuhan koloni menunjukkan adanya *P.aeruginosa* yang dikonfirmasi dengan uji identifikasi.

Sediaan memenuhi syarat jika koloni yang tumbuh tidak seperti yang diuraikan di atas atau jika hasil uji konfirmasi identifikasi negatif.

Staphylococcus aureus

Penyiapan Sampel dan Pra-Inkubasi Siapkan sampel menggunakan 1 dalam 10 volume pengencer dimana tidak kurang dari 1 g sediaan diuji seperti yang tertera pada *Uji Enumerasi Mikroba.* Gunakan 10 mL atau jumlah yang sesuai dengan 1 g atau 1 mL, inokulasi ke dalam media *Soybean-Casein Digest Broth*, dengan jumlah yang sesuai (seperti yang tertera pada *Kesesuaian Metode Uji*) campur dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam.

Untuk menguji "*transdermal patches",* gunakan membran penyaring steril, saring sejumlah volume sampel yang sesuai dengan satu "*patch"* (lihat "*Transdermal Patches"* pada *Penyiapan Sampel* dalam *Uji Enumerasi Mikroba*) dan masukkan penyaring membran ke dalam 100 mL media *Soybean-Casein Digest Broth.* Inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 24 jam.

Seleksi dan Subkultur Lakukan subkultur pada cawan media *Mannitol Salt Agar* dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 18 - 72 jam.

Interpretasi Pertumbuhan koloni berwarna kuning atau putih dikelilingi zona kuning menunjukkan adanya *S.aureus* yang di konfirmasi dengan uji identifikasi.

Sediaan memenuhi syarat uji jika pertumbuhan koloni tidak seperti diuraikan atau jika hasil uji konfirmasi identifikasi negatif.

Clostridia

Penyiapan Sampel dan Perlakuan Panas Siapkan sampel menggunakan 1 dalam 10 volume pengencer (dengan total volume minimum 20 mL) tidak kurang dari 2 g atau 2 mL sediaan untuk diuji seperti tertera pada *Uji Enumerasi Mikroba.* Pisahkan sampel menjadi dua bagian, sekurang-kurangnya 10

mL. Panaskan satu bagian pada 80° selama 10 menit, dinginkan dengan cepat. Satu bagian lainnya tidak dipanaskan.

Seleksi dan Subkultur Gunakan 10 mL atau jumlah yang sesuai dengan 1 g atau 1 mL kemudian keduanya diinokulasi ke dalam sejumlah *Reinforced Medium for Clostridia* yang sesuai, (seperti tertera pada *Kesesuaian Metode Uji*). Inkubasi pada kondisi anaerob pada suhu 30° - 35° selama 48. Sesudah inkubasi buat subkultur dari tiap wadah pada *Columbia Agar* dan inkubasi pada kondisi anaerob pada suhu 30° - 35° selama 48 - 72 jam.

Interpretasi Pertumbuhan koloni anaerob bentuk batang (dengan atau tanpa endospora) memberikan reaksi katalase negatif, menunjukkan adanya *Clostridia* yang dikonfirmasi dengan uji identifikasi.

Sediaan memenuhi syarat uji jika tidak ada koloni yang tumbuh atau jika hasil uji konfirmasi identifikasi negatif.

Candida albicans

Penyiapan Sampel dan Pra-Inkubasi Siapkan sediaan yang akan diuji seperti tertera pada *Uji Enumerasi Mikroba*. Gunakan 10 mL atau jumlah yang sesuai tidak kurang dari 1 g atau 1 mL, inokulasi ke dalam 100 mL media *Sabouraud Dextrose Broth*, campur dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 3 - 5 hari.

Seleksi dan Subkultur Lakukan subkultur pada cawan *Sabouraud Dextrose Agar*, dan inkubasi pada suhu 30° - 35° selama 24 - 48 jam.

Interpretasi Adanya pertumbuhan koloni berwarna putih menunjukkan adanya *C.albicans*. yang dikonfirmasi dengan uji identifikasi.

Sediaan memenuhi syarat uji jika tidak ada pertumbuhan koloni seperti diuraikan di atas atau jika hasil uji konfirmasi identifikasi negatif.

LARUTAN DAN MEDIA KULTUR YANG DISARANKAN

[Catatan Bagian ini sebagai informasi.]

Larutan dan media kultur berikut memenuhi tujuan seperti tertera pada uji kontaminasi mikroba dalam Farmakope. Media lain mungkin dapat digunakan setelah kesesuaiannya dibuktikan.

Larutan Dapar Persediaan Timbang 34 g *Kalium Dihidrogen Fosfat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000 mL, larutkan dalam 500 mL air, atur pH menjadi 7,2 ± 0,2, tambahkan air sampai tanda, dan campur homogen.

Masukkan ke dalam wadah, dan sterilisasi. Simpan pada suhu 2° - 8°.

Larutan Dapar Fosfat pH 7,2 Siapkan campuran air dan *Larutan Dapar persediaan* (800:1 v/v), kemudian sterilisasi.

Larutan Dapar Natrium Klorida – Pepton pH 7,0	
Kalium dihidrogen fosfat	3,6 g
Dinatrium hidrogen fosfat dihidrat	7,2 g (setara 0,067 M fosfat)
Natrium klorida	4,3 g
Pepton (daging atau kasein)	1,0 g
Air	1000 mL

Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

Soybean-Casein Digest Broth	
Pancreatic digest of casein	17,0 g
Papaic digest of soybean	3,0 g
Natrium klorida	5,0 g
Dibasa hidrogen fosfat	2,5 g
Glukosa monohidrat	2,5 g
Air	1000 mL

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi 7,3 ± 0,2 pada suhu 25°. Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

Soybean-Casein Digest Agar	
Pancreatic digest of casein	15,0 g
Papaic digest of soybean	5,0 g
Natrium klorida	5,0 g
Agar	15,0 g
Air	1000 mL

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi 7,3 ± 0,2 pada suhu 25°. Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

Sabouraud Dextrose Agar	
Dekstrosa	40,0 g
Mixture peptic digest of animal tissue and pancreatic digest of casein (1:1)	10,0 g
Agar	15,0 g
Air	1000 mL

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi 5,6 ± 0,2 pada suhu 25°. Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

Potato Dextrose Agar	
Infusion from potatoes	200 g
Dekstrosa	20,0 g
Agar	15,0 g
Air	1000 mL

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi 5,6 ± 0,2 pada suhu 25°. Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

Sabouraud Dextrose Broth	
Dekstrosa	20,0 g
Mixture Peptic Digest of Animal Tissue and Pancreatic Digest of Casein (1:1)	10,0 g
Air	1000 mL

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi 5,6 ± 0,2 pada suhu 25°. Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

Enterobacteria Enrichment Broth Mossel	
Pancreatic digest of gelatin	10,0 g
Glukosa monohidrat	5,0 g
Dehydrated ox bile	20,0 g
Kalium dihidrogen fosfat	2,0 g
Dinatrium hydrogen fosfat dihidrat	8,0 g
Brilliant green	15 mg
Air	1000 mL

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi 7,2 ± 0,2 pada 25°. Panaskan hingga 100º selama 30 menit dan dinginkan segera.

Violet Red Bile Glucose Agar	
Yeast extract	3,0 g
Pancreatic digest of gelatin	7,0 g
Bile salts	1,5 g
Natrium klorida	5,0 g
Glukosa monohidrat	10,0 g
Agar	15,0 g
Merah netral	30 mg
Kristal violet	2 mg
Air	1000 mL

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi 7,4 ± 0,2 pada 25°. Panaskan hingga mendidih, jangan dipanaskan menggunakan otoklaf.

MacConkey Broth	
Pancreatic digest of gelatin	20,0 g
Laktosa monohidrat	10,0 g
Dehydrated ox bile	5,0 g
Ungu bromokresol	10 mg
Air	1000 mL

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi 7,3 ± 0,2 pada 25°. Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

MacConkey Agar	
Pancreatic digest of gelatin	17,0 g
Peptones (meat and casein)	3,0 g
Laktosa monohidrat	10,0 g
Natrium klorida	5,0 g
Bile salts	1,5 g
Agar	13,5 g
Merah netral	30,0 mg
Kristal violet	1 mg
Air	1000 mL

Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi 7,1 ± 0,2 pada suhu 25º. Didihkan selama 1 menit dengan pengadukan konstan, kemudian sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

Rappaport Vassiliadis Salmonela Enrichment Broth	
Soya peptone	4,5 g
Magnesium klorida heksahidrat	29,0 g
Natrium klorida	8,0 g
Dikalium fosfat	0,4 g
Kalium dihidrogen fosfat	0,6 g
Malachite green	0,036 g
Air murni	1000 mL

Larutkan dalam keadaan agak hangat. Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi, pada suhu tidak lebih dari 115º. Setelah disterilisasi menggunakan otoklaf pH menjadi 5,2 ± 0,2 pada suhu 25º.

Xylose Lysine Deoxycholate Agar	
Xylose	3,5 g
L-lysine	5,0 g
Laktosa monohidrat	7,5 g
Sukrosa	7,5 g
Natrium klorida	5,0 g
Yeast extract	3,0 g
Merah fenol	80 mg
Agar	13,5 g
Sodium deoksikolat	2,5 g
Sodium tiosulfat	6,8 g
Besi (III) ammonium sitrat	0,8 g
Air	1000 mL

Atur pH sehingga setelah pemanasan menjadi 7,4± 0,2 pada suhu 25°. Panaskan hingga mendidih, dinginkan hingga 50°, tuang ke dalam cawan Petri. Jangan disterilisasi menggunakan otoklaf.

Cetrimide Agar	
Pancreatic digest of gelatin	20,0 g
Magnesium klorida	1,4 g
Dikalium sulfat	10,0 g
Setrimid	0,3 g
Agar	13,6 g
Air	1000 mL
Gliserol	10,0 mL

Panaskan hingga mendidih selama 1 menit dengan pengocokan. Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi 7,2 ± 0,2 pada 25°. Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

Mannitol Salt Agar	
Pancreatic digest of casein	5,0 g
Peptic digest of animal tissue	5,0 g
Beef extract	1,0 g
D-manitol	10,0 g

Natrium klorida	75,0 g
Agar	15,0 g
Merah fenol	0,025 g
Air	1000 mL

Panaskan hingga mendidih selama 1 menit dengan pengocokan. Atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi 7,4 ± 0,2 pada suhu 25°. Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

Reinforced Medium for Clostridia	
Beef extract	10,0 g
Pepton	10,0 g
Yeast extract	3,0 g
Soluble starch	1,0 g
Glukosa monohidrat	5,0 g
Sistein hidroklorida	0,5 g
Natrium klorida	5,0 g
Natrium asetat	3,0 g
Agar	0,5 g
Air	1000 mL

Basahi dan larutkan agar menggunakan air murni, dan panaskan hingga mendidih dengan pengadukan secara terus menerus. Jika diperlukan, atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi 6,8 ± 0,2 pada suhu 25°. Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi.

Columbia Agar	
Pancreatic digest of casein	10,0 g
Meat peptic digest	5,0 g
Heart pancreatic digest	3,0 g
Yeast extract	5,0 g
Maized starch	1,0 g
Natrium klorida	5,0 g
Agar, tergantung pada daya pembentukan gel	10,0-15,0 g
Air murni	1000 mL

Basahi dan larutkan agar menggunakan air murni, dan panaskan hingga mendidih dengan pengadukan secara terus menerus. Jika diperlukan, atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi 7,3±0,2 pada suhu 25°. Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi. Dinginkan hingga mencapai 45-50°, bila perlu tambahkan gentamisin sulfat yang setara dengan 20 mg gentamisin basa, dan tuang ke dalam cawan Petri.

UJI EFEKTIVITAS ANTIMIKROBA <61>

PENDAHULUAN

Pengawet antimikroba adalah zat antimikroba yang ditambahkan pada sediaan farmasi non-steril bentuk larutan. Dosis pengawet yang ditambahkan adalah untuk melindungi sediaan terhadap pertumbuhan mikroba yang ada atau yang masuk secara tidak sengaja selama ataupun sesudah proses produksi. Pada sediaan steril dosis ganda, pengawet ditambahkan untuk menghambat pertumbuhan mikroba yang mungkin masuk pada pengambilan berulang. Satu jenis atau lebih pengawet diperbolehkan pada semua sediaan steril dosis ganda.

Pengawet tidak boleh digunakan sebagai pengganti cara produksi yang baik atau semata-mata untuk menurunkan populasi mikroba viabel dari produk tidak steril atau mengendalikan *bioburden* pra-sterilisasi dari formulasi sediaan dosis ganda pada waktu diproduksi. Pengawet sesuai bentuk sediaan dalam farmakope memenuhi syarat untuk *Bahan Tambahan* dalam *Ketentuan Umum.*

Semua zat antimikroba yang digunakan bersifat toksik. Untuk melindungi konsumen secara maksimum, kadar pengawet yang efektif dalam kemasan akhir produk hendaknya di bawah tingkat toksik bagi manusia berdasarkan dosis obat yang dianjurkan. Kadar pengawet yang ditambahkan dapat dikurangi apabila bahan aktif dalam formulasi secara intrinsik mempunyai aktivitas antimikroba. Untuk semua produk injeksi dosis ganda atau produk lain yang mengandung pengawet, harus menunjukkan adanya efektivitas antimikroba baik sebagai sifat bawaan dalam produk maupun yang dibuat dengan penambahan pengawet.

Efektivitas antimikroba juga harus ditunjukkan untuk semua produk dosis ganda berbasis air pada sediaan topikal, oral dan sediaan lain seperti tetes mata, telinga, hidung, irigasi dan cairan dialisis. Untuk pengujian, sediaan bentuk larutan dengan aktivitas air lebih dari 0,6.

Mikroba tantang digunakan umumnya berdasarkan pada cemaran yang mungkin ada pada produk obat dengan mempertimbangkan sifat fisika, formulasi dan tujuan penggunaan. Mikroba tantang yang tercantum dalam pengujian ini tidak membatasi digunakannya mikroba spesies lain jika dianggap perlu untuk mengukur aktivitas biologi dari sistem pengawetan suatu sediaan. Mikroba tantang tambahan ini tidak masuk pembahasan dalam bab ini, tetapi mungkin dapat ditambahkan pada penjelasan mikroba uji.

PROSEDUR UMUM

Lampiran ini dimaksudkan untuk menunjukkan efektivitas pengawet antimikroba yang ditambahkan. Pengawet antimikroba tersebut harus dinyatakan pada etiket. Prosedur dan kriteria keberterimaan pada lampiran ini hanya berlaku pada produk dalam wadah asli, bersegel, yang didistribusikan oleh produsen (lihat *Tabel 1* untuk katagori produk). Uji efektivitas antimikroba tidak dilakukan pada wadah, tetapi diperlukan kehati-hatian untuk mencegah penggunaan bahan wadah yang dapat berinteraksi dengan pengawet.

PROSEDUR UJI FERTILITAS DAN KESESUAIAN METODE PEROLEHAN KEMBALI

KETENTUAN UMUM

Kemampuan prosedur untuk mendeteksi mikroba tantang dalam sediaan uji yang telah dinetralkan harus ditetapkan. Kesesuaian prosedur harus dipastikan kembali jika ada perubahan bahan atau metode atau perubahan sediaan yang berasal dari akibat kontak langsung bahan dan berpengaruh pada hasil pengujian.

Kemampuan media yang digunakan untuk menumbuhkan mikroba dalam prosedur ini juga harus ditetapkan.

PENYIAPAN GALUR UJI

Gunakan suspensi mikroba baku atau yang disiapkan dengan teknik pemeliharaan biakan lot benih sehingga mikroba viabel untuk inokulasi tidak melebihi 5 pasase dari biakan induk. Tumbuhkan mikroba uji bakteri dan kapang secara terpisah (lihat *Tabel 2*).

Gunakan biakan mikroba berikut: *Candida albicans* (ATCC No. 10231), *Aspergillus brasiliensis* (ATCC No. 16404), *Escherichia coli* (ATCC No. 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC No. 9027) dan *Staphylococcus aureus* (ATCC No. 6538).

Mikroba viabel yang digunakan dalam prosedur ini sebaiknya merupakan biakan segar (sebagai contoh dalam fase pertumbuhan logaritma) kecuali untuk spora biakan *A. brasiliensis*. Kondisi biakan untuk biakan inokula dalam media yang sesuai yaitu *Soybean-Casein Digest* atau *Sabouraud Dextrose Agar* (lihat *Tabel 2*).

Untuk memanen biakan bakteri dan *C.albicans* gunakan larutan *salin LP* steril sebagai pencuci pertumbuhan di permukaan dan kumpulkan dalam wadah steril yang sesuai. Untuk memanen spora *A. brasiliensis* gunakan larutan *salin LP* steril yang mengandung *polisorbat 80 P* 0,05%. Pembuatan suspensi spora sebaiknya secara aspetik misal disaring melalui wol kaca steril untuk memisahkan hifa. Seluruh suspensi mikroba sebaiknya disiapkan untuk memastikan bebas dari residu media pertumbuhan dari inokula misal disentrifus kemudian diresuspensi dalam larutan steril yang sesuai.

Cara lain, biakan mikroba persediaan dapat ditumbuhkan dalam media cair yang sesuai misal *Soybean-Casein Digest Broth* atau *Sabouraud Dextrose Broth*, sel dipanen dengan disentrifus, dicuci dan diresuspensi dalam larutan steril yang sesuai. Suspensi mikroba yang digunakan untuk inokulasi sebaiknya diatur untuk mendapatkan jumlah mikroba lebih kurang 1 x 10^8 koloni per mL. Gunakan suspensi bakteri dan khamir dalam waktu 2 jam atau 24 jam bila disimpan pada suhu antara 2° dan 8°. Suspensi spora yang stabil dapat disiapkan dan dipelihara pada suhu antara 2° dan 8° sampai 7 hari. *[Catatan Perkiraan kadar inokula dapat dilakukan dengan pengukuran turbidimetri untuk mikroba tantang kemudian dikonfirmasi dengan angka lempeng.]*

FERTILITAS MEDIA

Media yang digunakan dalam prosedur ini harus mampu menunjang pertumbuhan mikroba. Setiap bets media jadi dan setiap bets media yang disiapkan dari media kering atau yang dibuat sendiri berdasarkan komposisi media harus diuji.

Untuk media padat, jumlah koloni yang ditumbuhkan harus sedikitnya 50% dari nilai perhitungan inokula yang telah dibakukan. Untuk inokula segar yang baru disiapkan, pertumbuhan mikroba sebanding dengan pertumbuhan mikroba dari bets media yang telah teruji.

KESESUAIAN METODE PENGHITUNGAN DALAM SEDIAAN

Siapkan pengenceran 10^{-1} dengan menambahkan 1 mL sediaan (bentuk cair) pada 9 mL *salin LP* atau pengencer penetral lain. Lanjutkan ke tingkat pengenceran 10^{-2} dan 10^{-3}. Tambahkan sejumlah mikroba tantang pada setiap pengenceran sediaan, campur dan kemudian tambahkan sejumlah volume yang sesuai ke dalam lempeng media untuk menghasilkan pertumbuhan kurang dari 250 koloni per lempeng bakteri dan khamir (antara 25 dan 250 koloni) atau kurang dari 80 koloni per lempeng untuk *A. brasiliensis* (antara 8 dan 80 koloni). Lempeng sebaiknya dilakukan minimal duplo (makin besar replikat dapat meminimalkan variabilitas perkiraan jumlah koloni). Pada prosedur ini, sebagai kontrol positif dimasukkan inokula ke dalam *salin LP*. Pindahkan volume *salin LP* yang sama tanpa inokula pada lempeng agar. Perkiraan perolehan kembali pertumbuhan koloni dari suspensi kontrol positif ini sedikitnya 50% (dari rata-rata).

Jika sediaan yang diencerkan menunjukkan adanya antimikroba, perlu ditambahkan penetral khusus ke dalam media perolehan kembali.

Kemampuan prosedur untuk mengukur efektivitas pengawet dapat dikompromikan jika metode mempersyaratkan kesesuaian tingkat pengenceran (10^{-2} atau 10^{-3}) koloni perolehan kembali (misal kesulitan mengukur 3log reduksi untuk inokula 10^5-10^6). Jika tidak diperoleh penetral atau metode yang sesuai dan kesesuaian metode mempersyaratkan tingkat pengenceran yang nyata, maka dapat digunakan inokula tingkat kerapatan lebih tinggi (misal 10^7-10^8), sehingga 3log reduksi dapat diukur. Perolehan kembali tidak dapat dilaporkan kurang dari

1 koloni per lempeng dari rata-rata (atau 100 koloni per mL jika digunakan 1 mL inokula pada pengenceran 10^{-2} untuk lempeng yang dibuat duplo).

Penyaring membran dapat digunakan untuk menyaring volume pengenceran lebih besar guna mengatasi kesulitan tersebut atau menetralisasi daya antimikroba.

PENGUJIAN SEDIAAN

KATEGORI SEDIAAN

Untuk tujuan pengujian, sediaan dibagi menjadi empat kategori (Lihat *Tabel 1*). Kriteria efektivitas antimikroba untuk sediaan tergantung cara pemberiannya. Formulasi yang mengandung pengawet diharapkan dapat memenuhi standar efikasi minimal baik pada kemasan dosis ganda atau dosis tunggal.

Tabel 1. Kategori Sediaan

Kategori	Uraian Sediaan
1	Injeksi, sediaan parenteral lain termasuk emulsi, sediaan tetes telinga, sediaan tetes hidung steril , dan sediaan tetes mata yang dibuat dengan dasar atau pembawa air.
2	Sediaan topikal yang dibuat dengan dasar atau pembawa air, sediaan tetes hidung non-steril, dan emulsi, termasuk sediaan yang dioleskan pada membran mukosa.
3	Sediaan oral selain antasida, dibuat dengan dasar atau pembawa air.
4	Antasida yang dibuat dengan pembawa air

PROSEDUR

Pengujian dapat dilakukan dalam tiap lima wadah asli bila volume sediaan tiap wadahnya mencukupi dan wadah sediaan dapat ditusuk secara aseptik (dengan jarum dan alat suntik melalui tutup karet elastomerik), atau dalam lima wadah bakteriologi bertutup steril, berukuran mencukupi untuk volume sediaan yang dipindahkan. Inokulasi tiap wadah dengan satu inokula baku yang telah disiapkan dan diaduk. Volume suspensi inokula yang digunakan antara 0,5% dan 1,0% dari volume sediaan untuk meminimalkan efek potensial pada sediaan. Kadar mikroba uji yang ditambahkan pada sediaan (Kategori 1, 2, atau 3) seperti halnya kadar akhir sediaan uji setelah diinokulasi antara 1×10^5 dan 1×10^6 koloni per mL sediaan. Untuk sediaan Kategori 4 (antasida) kadar akhir sediaan uji setelah inokulasi antara 1×10^3 dan 1×10^4 koloni per mL sediaan.

Kadar awal mikroba viabel dalam setiap sediaan uji diperkirakan berdasarkan kadar mikroba dalam inokula baku yang ditetapkan dengan metode ALT. Inkubasi wadah yang sudah diinokulasi pada suhu 22,5º±2,5º. Ambil sampel dari setiap wadah pada interval yang sesuai seperti tertera pada *Tabel 3*. Amati dan catat setiap perubahan yang terjadi pada interval tersebut. Tetapkan dengan prosedur ALT jumlah koloni yang ada dari setiap sediaan uji untuk interval yang digunakan seperti tertera pada lampiran *Uji Batas Mikroba* <51>. Angka Lempeng Total menggunakan replika lempeng minimal, dengan menghitung rata-rata jumlah koloni sebelum penetapan kesimpulan koloni per mL. Jika digunakan penyaring membran, lakukan duplikasi membran penyaring untuk setiap perkiraan.

Dengan menggunakan penghitungan kadar koloni per mL pada pengujian awal, hitung perubahan nilai kadar koloni per mL dalam $\log_{10}$ untuk tiap mikroba pada interval pengujian dan nyatakan perubahan kadar sebagai log reduksi. Log reduksi adalah perbedaan antara nilai $\log_{10}$ koloni per mL kadar awal dalam suspensi dan $\log_{10}$ koloni per mL yang bertahan hidup pada saat itu.

KRITERIA EFEKTIVITAS ANTIMIKROBA

Persyaratan untuk efektivitas antimikroba dipenuhi jika kriteria yang tertera pada *Tabel 3* dipenuhi (Lihat *Hasil Uji* pada *Ketentuan Umum*): Tidak terjadi peningkatan lebih tinggi dari 0,5 $\log_{10}$ unit terhadap nilai log mikroba awal.

Tabel 2. Kondisi Biakan untuk Penyiapan Inokula

Mikroba	Media yang sesuai	Suhu inkubasi	Waktu inkubasi inokulum	Waktu inkubasi perolehan kembali mikroba
Escherichia coli ATCC No.8739	*Soybean-Casein Digest Broth*; *Soybean-Casein Digest Agar*	32,5º ± 2,5º	18 – 24 jam	3 – 5 hari
Pseudomonas aeruginosa ATCC No. 9027	*Soybean-Casein Digest Broth*; *Soybean-Casein Digest Agar*	32,5º ± 2,5º	18 – 24 jam	3 – 5 hari

Mikroba	Media yang sesuai	Suhu inkubasi	Waktu inkubasi inokulum	Waktu inkubasi perolehan kembali mikroba
Staphylococcus aureus ATCC No. 6538	*Soybean-Casein Digest Broth*; *Soybean-Casein Digest Agar*	32,5º ± 2,5º	18 – 24 jam	3 – 5 hari
Candida albicans ATCC No. 10231	*Sabouraud Dextrose Broth; Sabouraud Dextrose Agar*	22,5º ± 2,5º	44 – 52 jam	3 – 5 hari
Aspergillus brasiliensis ATCC No. 16404	*Sabouraud Dextrose Agar; Sabouraud Dextrose Broth*	22,5º ± 2,5º	6 – 10 hari	3 – 7 hari

Tabel 3. Kriteria untuk Mikroba Uji

	Untuk Sediaan Kategori 1
Bakteri	Koloni tidak kurang dari 1,0 log reduksi dari jumlah hitungan awal pada hari ke-7, tidak kurang dari 3,0 log reduksi dari hitungan awal pada hari ke-14, dan tidak meningkat sampai dengan hari ke-28.
Kapang dan khamir	Koloni tidak meningkat dari jumlah hitungan awal sampai hari ke-7, 14 dan 28.
	Untuk Sediaan Kategori 2
Bakteri	Koloni tidak kurang dari 2,0 log reduksi dari jumlah hitungan awal pada hari ke-14, dan tidak meningkat pada hari ke-14 sampai hari ke-28.
Kapang dan khamir	Koloni tidak meningkat dari jumlah hitungan awal sampai hari ke-14 dan 28.
	Untuk Sediaan Kategori 3
Bakteri	Koloni tidak kurang dari 1,0 log reduksi dari jumlah hitungan awal pada hari ke-14, dan tidak meningkat pada hari ke-14 sampai hari ke-28.
Kapang dan khamir	Koloni tidak meningkat dari jumlah hitungan awal sampai hari ke-14 dan 28.
	Untuk Sediaan Kategori 4
Bakteri, kapang dan khamir	Koloni tidak meningkat dari jumlah hitungan awal pada hari ke-14 dan 28.

UJI KINERJA RESISTENSI INDIKATOR BIOLOGI <65>

PENGHITUNGAN ANGKA SPORA

Untuk indikator biologi dengan pembawa kertas, lepaskan tiga buah indikator biologi yang relevan dari masing-masing wadahnya. Dispersikan kertas pembawa dengan memasukkan ke dalam 250 mL "*blender"* steril berisi 100 mL *Air Murni* dingin, campurkan hingga terbentuk suspensi homogen. Umumnya pencampuran dilakukan selama 15 menit atau lebih untuk memperoleh perolehan kembali yang optimal. Pindahkan sejumlah 10 mL alikuot suspensi ke dalam 16 x 125 mm tabung bertutup ulir steril. Untuk *Indikator Biologi Sterilisasi Uap Basah* dengan *Pembawa Kertas*, panaskan tabung berisi suspensi dalam tangas air pada 95º – 100º selama 15 menit (syok panas) dimulai setelah suhu mencapai 95º. Untuk *Indikator Biologi Sterilisasi Panas Kering* dengan *Pembawa Kertas* dan *Indikator Biologi Sterilisasi Etilen Oksida*, dengan *Pembawa Kertas*, panaskan tabung berisi suspensi dalam tangas air pada 80º – 85º selama 10 menit dimulai setelah suhu mencapai 80º. Dinginkan secara cepat dalam tangas air-es pada 0º - 4º. Pindahkan 1 mL alikuot masing-masing ke dalam dua tabung yang sesuai, dan lakukan seri pengenceran secukupnya dalam *Air Murni* steril, pengenceran dipilih dengan hasil penghitungan 30 – 300 koloni, tetapi tidak kurang dari 6, pada tiap pasangan lempeng dengan perlakuan sebagai berikut ini. Bila indikator biologi mempunyai kadar spora rendah, mungkin seri pengenceran perlu dimodifikasi dan menggunakan lempeng lebih banyak untuk tiap pengenceran. Siapkan seri terpisah lempeng untuk tiap alikuot. Masukkan 1,0 mL suspensi dari tingkat

pengenceran yang dipilih ke dalam masing-masing dua cawan Petri 15 – 100 mm. Dalam waktu 20 menit tambahkan pada tiap cawan 20 mL media *Soybean-Casein Digest Agar* cair dan telah didinginkan 45º – 50º. Campur dengan memutar cawan hingga suspensi homogen, dan kemudian dibiarkan memadat. Inkubasikan lempeng dengan posisi dibalik pada 55º – 60º, untuk *Indikator Biologi Sterilisasi Uap Basah* dengan *Pembawa Kertas*, dan pada 30º–35º *Indikator Biologi Sterilisasi Etilen Oksida*, dengan *Pembawa Kertas* dan *Indikator Biologi Sterilisasi Panas Kering* dengan *Pembawa Kertas* atau pada suhu optimal perolehan kembali ditentukan dari pabrik. Amati lempeng setelah 24 dan 48 jam, catat jumlah koloni tiap lempeng; dan gunakan jumlah koloni yang diamati setelah 48 jam untuk menghitung hasil. Hitung jumlah rata-rata spora tiap indikator dari hasil penghitungan, menggunakan faktor pengenceran yang sesuai. Pengujian dinyatakan absah bila log jumlah spora per (kertas) pembawa pada 48 jam sama atau lebih besar dari log jumlah setelah 24 jam dalam tiap wadah. Untuk *Indikator Biologi Sterilisasi Uap Basah, Self-Contained* lepaskan secara aseptik tiga buah pembawa dari masing-masing wadahnya, dan perlakukan langsung seperti pada *Indikator Biologi Sterilisasi Uap Basah* dengan *Pembawa Kertas.*

Untuk *Indikator Biologi Sterilisasi Pemanasan Basah*, *Pemanasan Kering, dan Gas*, dengan *Pembawa Non-Kertas*, lepaskan secara aseptik tiga buah pembawa dari masing-masing kemasan asli atau wadahnya. Masukkan tiap pembawa ke dalam wadah steril yang sesuai berisi 100 mL *Air Murni* dingin, dan sonikasi atau kocok dengan *pengocok-resiprok* secukupnya. Lima belas menit atau lebih mungkin diperlukan untuk perolehan kembali yang optimal. Sebaiknya telah dilakukan studi pendahuluan untuk memastikan bahwa metode perolehan kembali menghasilkan sedikitnya 50%-300% perolehan kembali angka spora hidup. Pindahkan sejumlah 10 mL alikuot suspensi ke dalam 16x125 mm tabung bertutup ulir steril. Panaskan tabung berisi suspensi *Bacillus atrophaeus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus coagulans* pada 80º – 85º selama 10 menit. Panaskan tabung berisi suspensi *Geobacillus stearothermophilus* pada 95º – 100º selama 15 menit. Penghitungan waktu dimulai pada saat tiap rentang suhu pemanasan mencapai yang terendah. Dinginkan segera dalam tangas air es pada 0º - 4º. Pindahkan masing-masing 1 mL alikuot ke dalam dua tabung yang sesuai, dan lakukan seri pengenceran secukupnya dalam *Air Murni* steril, pengenceran dipilih dengan hasil penghitungan 30 – 300 koloni, tetapi tidak kurang dari 6, pada tiap pasangan lempeng dengan perlakuan sebagai berikut ini.

Bila indikator biologi mempunyai kadar spora rendah, mungkin seri pengenceran perlu dimodifikasi dan menggunakan lempeng lebih banyak untuk tiap pengenceran. Siapkan seri terpisah lempeng untuk tiap alikuot. Masukkan 1 mL suspensi dari tingkat pengenceran yang dipilih ke dalam masing-masing dua cawan Petri 15–100 mm. Dalam waktu 20 menit tambahkan pada tiap cawan 20 mL media *Soybean-Casein Digest Agar* cair dan telah didinginkan 45° – 50º. Campur dengan memutar cawan hingga suspensi homogen.

Untuk *G.stearothermophilus, B.atrophaeus, B.subtilis,* dan *B.coagulans*, gunakan media *Soybean-Casein Digest Agar* dan inkubasikan lempeng secara aerob dengan posisi dibalik pada suhu berturut-turut untuk tiap mikroba sebagai berikut: 55º – 60º, 30º – 35º, 48º–52º, atau pada suhu optimum khusus sesuai dengan indikator biologi pabrik. Amati lempeng setelah 24 dan 48 jam. Catat jumlah koloni tiap lempeng. Hitung rata-rata jumlah spora tiap indikator dari hasil penghitungan, menggunakan faktor pengenceran yang sesuai. Pengujian dinyatakan absah bila log jumlah spora per pembawa pada 48 jam sama atau lebih besar dari log jumlah setelah 24 jam dalam tiap wadah.

Untuk *Indikator Biologi Sterilisasi Pemanasan Basah, Pemanasan Kering, dan Gas, Suspensi Spora Cair,* menggunakan *G.stearothermophilus, B.atrophaeus, B.subtilis, dan B.coagulans* sebagai indikator biologi, disiapkan seri pengenceran secukupnya, suspensi asli spora dengan *Air Murni* dingin steril dalam tabung bertutup ulir 16 x 125 mm menggunakan prosedur khusus penghitungan angka spora dengan *Indikator Biologi Sterilisasi Pemanasan Basah*, *Pemanasan Kering, dan Gas*, dengan *Pembawa Non-Kertas.*

PENETAPAN NILAI-D

Lakukan seluruh pengujian seperti dijelaskan dalam bagian ini di bawah kondisi aseptik, menggunakan peralatan steril untuk mikroba non-termofilik. Penetapan Nilai-D untuk *G.stearothermophilus* dan *B.coagulans* dapat dilakukan di lingkungan tidak diklasifikasi tetapi terkendali.

Peralatan

Peralatan uji untuk menetapkan resistensi mikrobiologi yang dijelaskan secara rinci dalam ISO 18472, *Sterilisasi Produk Kesehatan-Indikator Biologi dan Kimia-Peralatan Uji*. Rincian *Resistometer Evaluasi Indikator Biologi* (REIB) secara individu bervariasi dengan rancangan spesifik dan proses sterilisasi utama bersama dengan yang digunakan. Tetapkan bahwa kinerja bejana REIB sesuai dengan persyaratan standar ISO untuk paparan indikator biologi, dengan perbedaan rancangan yang dapat diterima.

Prosedur

Lakukan pengujian Nilai-D pada setiap pengaturan kondisi sterilisasi, paket indikator biologi diberi tanda (label) untuk digunakan. Ambil kelompok spesimen indikator biologi sejumlah yang cukup dalam wadah asli masing-masing, setiap kelompok terdiri dari tidak kurang 5 spesimen. Jumlah kelompok menyediakan rentang pengamatan dari tidak kurang dari satu label nilai-D di bawah tanda waktu bertahan hidup (”*survival time”*) sampai tidak kurang dari satu label nilai-D di atas tanda waktu mematikan (”*kill time”*). Letakkan setiap kelompok pada tempat spesimen (“*specimen holder”*) terpisah yang sesuai yang memungkinkan setiap spesimen terpapar kondisi sterilisasi yang telah ditentukan pada lokasi khusus dalam bejana sterilisasi REIB. Periksa alat REIB untuk parameter pengoperasian menggunakan “*specimen holder”* tanpa spesimen. Pilih seri tambahan waktu sterilisasi dari waktu terpendek untuk spesimen yang diuji. Perbedaan pada seri waktu sterilisasi, sedapat mungkin konstan dan perbedaan antara waktu yang berdekatan tidak lebih besar dari 75% nilai-D label.

Prosedur uji penggunaan bejana REIB untuk evaluasi resistensi mikroba ditetapkan dalam standar ISO seri 11138. Indikator biologi sebaiknya mengikuti standar yang sesuai. Metode uji dan penggunaan pembawa dengan REIB mungkin dapat disesuaikan untuk indikator biologi khusus. Metode dan peralatan yang digunakan untuk pembawa kertas dapat berbeda dengan pembawa lain dan secara substansial berbeda dari penggunaan suspensi indikator biologi.

Kondisi pemaparan nilai-D untuk pembawa bahan alternatif sama dengan kondisi yang digunakan untuk menetapkan nilai-D pembawa kertas. Jika label pabrik membolehkan penggunaan pembawa dengan berbagai metode sterilisasi, maka data nilai-D, ”*survival time”*, “*kill time”* disediakan oleh pabrik untuk setiap metode sterilisasi. Hal ini memungkinkan indikator biologi yang diinokulasi pada pembawa selain kertas disterilisasi/ dekontaminasi dengan metoda gas atau uap seperti fase uap hidrogen peroksida dan klorin dioksida.

Standar kondisi fisik evaluasi indikator biologi untuk penggunaan dengan fase uap hidrogen peroksida dan klorin dioksida belum ditetapkan. Dalam hal klorin dioksida, kadar gas, kelembaban relatif, dan suhu merupakan pengendali kondisi proses yang penting, yang dapat diukur dengan akurat. Pabrik penghasil indikator biologi menggunakan klorin dioksida harus menyatakan kondisi yang harus dilakukan di bawah penetapan nilai-D, sehingga pengguna dapat paling tidak melihat resistensi banyak indikator biologi sebagai pembanding untuk mengantisipasi kondisi yang digunakan. Situasi dengan fase uap hidrogen peroksida lebih kompleks, berbagai peralatan pabrik menawarkan dekontaminasi atau kondisi sterilisasi yang berbeda. Jadi tidak ada proses standar untuk melakukan dekontaminasi dengan fase uap hidrogen peroksida atau sterilisasi permukaan. Hal ini diikuti tidak adanya metode evaluasi standar industri indikator biologi, walaupun mungkin tidak berhubungan langsung antara kadar uap dan kecepatan ataupun keefektivan inaktivasi indikator biologi. Sebagai tambahan, sulit untuk mengases kelembaban relatif secara akurat, yang sering ditetapkan sebagai parameter proses kritis dengan adanya uap hidrogen peroksida. Untuk alasan ini lebih masuk akal untuk menetapkan resistensi indikator biologi menjadi relatif atau ukuran relatif pabrik daripada nilai-D sebenarnya. Selanjutnya tergantung peralatan dan proses yang dikerjakan, dan ini menjadi tidak mungkin bagi pengguna mengulangi uji resistensi biologi yang telah dilakukan oleh pabrik.

Untuk *Indikator Biologi Sterilisasi Uap Basah, Pemanasan Kering, dan Gas, Suspensi Spora Cair,* dilakukan penetapan nilai-D untuk tiap mikroba untuk menyediakan suspensi hasil panen spora cair. Uji dilakukan dengan seri pengenceran berdasarkan status titer spora dari suspensi dengan *Air Murni* dalam tabung steril.

Bila suspensi dimasukkan pada atau dalam substrat misal tutup elastomerik atau produk formulasi, resistensinya mungkin berbeda dari yang ditetapkan dalam *Air Murni*. Perbedaan itu mungkin bermakna untuk penggunaan indikator biologi dan pengukuran yang sesuai sebelumnya untuk digunakan dalam aktivitas validasi sterilisasi.

Perolehan Kembali

Setelah melengkapi prosedur sterilisasi Indikator Biologi *untuk Sterilisasi Panas Kering* dengan *Pembawa Kertas* dan *Indikator Biologi untuk Sterilisasi Etilen Oksida,* dengan *Pembawa Kertas;* atau *Indikator Biologi untuk Sterilisasi Uap* dengan *Pembawa Kertas* yang dapat diterapkan dan dalam catatan waktu tidak lebih dari 4 jam, buka secara aseptik dan tambahkan tiap strip ke dalam media sesuai (lihat *Media* di bawah *Uji Sterilitas* <71>) untuk merendam indikator biologi dalam tabung yang sesuai. Untuk tiap *Indikator Biologi untuk Sterilisasi Uap Basah, Self-Contained* spesimen, strip kertas direndam dalam media *self-contained* menurut petunjuk pabrik, dalam catatan waktu tidak lebih dari 4 jam. Inkubasi tiap tabung pada suhu optimal perolehan kembali yang ditetapkan pabrik. Amati tiap tabung berisi media yang diinokulasi pada interval yang cukup untuk total 7 hari setelah inokulasi. (Bila terjadi pertumbuhan pada saat pengamatan maka inkubasi tidak perlu dilanjutkan). Catat jumlah spesimen yang tidak tumbuh pada tiap waktu.

Untuk *Indikator Biologi untuk Sterilisasi Uap Basah, Pemanasan Kering, dan Sterilisasi Gas, Pembawa Bukan kertas,* perolehan kembali spora dari pembawa indikator biologi akan mengikuti prosedur yang dijelaskan dalam prosedur *Angka Total Spora Hidup.* Metode penetapan nilai-D indikator biologi dengan pembawa kertas dapat digunakan untuk menghitung nilai-D untuk pembawa bukan kertas. Kondisi inkubasi mikroba yang akan digunakan untuk indikator biologi dengan pembawa bukan kertas dijelaskan dalam bab *Angka Total Spora Hidup*.

Untuk *Indikator Biologi untuk Sterilisasi Uap Basah, Pemanasan Kering, dan Gas, Suspensi Spora Cair,* metode perolehan kembali setelah kondisi pemaparan sterilisasi adalah metode yang dijelaskan dalam bab *Angka Total Spora Hidup* suspensi spora cair, dan jika penetapan nilai-D pemanasan kering dibuat dari suspensi *B. atrophaeus*, prosedur perolehan kembali sama seperti dijelaskan dalam *Indikator Biologi untuk Sterilisasi Uap Basah* dengan *Pembawa Kertas*.

Ketika digunakan *Clostridium sporogenes* sebagai indikator biologi, metode persiapan, inokulasi, metode perolehan kembali dan media harus diadaptasikan untuk dapat mengakomodasi penggunaan pembentukan spora anaerob.

Penghitungan

Penetapan nilai-D indikator biologi dapat dilakukan menggunakan Metode *Spearman-Karber Terbatas*, Kurva Survival atau prosedur Sumbu-*Murphy-Cochran*. Lebih baik menggunakan metode sama dengan yang ditetapkan oleh pabrik indikator biologi untuk menetapkan nilai-D. Penggunaan metode berbeda akan memberikan hasil berbeda lebih kepada sebagai alat dari pada variasi kinerja indikator biologi.

"*Survival time*" dan "*Kill time*"

Gunakan dua kelompok, masing-masing terdiri dari 10 indikator biologi yang relevan, dalam wadah asli. Tempatkan spesimen tiap kelompok dalam rak spesimen yang memungkinkan tiap spesimen terpapar kondisi sterilisasi pada lokasi khusus dalam bejana REIB.

Lakukan pemaparan spesimen untuk *"survival time"* yang disyaratkan, masukkan ke dalam bejana, dan pisahkan wadah yang berisi 10 spesimen. Ulangi prosedur di atas segera, atau panaskan sebelumnya bila selang waktu yang cukup telah dilampaui, sehingga wadah yang berisi 10 spesimen kedua diperlakukan sama seperti yang pertama kecuali untuk persyaratan *"kill time"*.

"Survival time" dan *"kill time"* untuk seluruh monografi indikator biologi dijelaskan dalam masing-masing monografi.

UJI STERILITAS <71>

Prosedur farmakope ini didesain bukan untuk menjamin bahwa satu bets produk adalah steril atau telah disterilkan. Hal ini terutama harus disertai dengan validasi proses sterilisasi atau prosedur proses aseptik.

Pengujian digunakan untuk bahan, sediaan, alat sesuai dengan farmakope yang dipersyaratkan harus steril. Hasil yang diterima menunjukkan bahwa tidak ada kontaminasi mikroba ditemukan dalam sampel di bawah kondisi pengujian.

TINDAKAN PENCEGAHAN TERHADAP KONTAMINASI MIKROBA

Pengujian sterilitas dilaksanakan pada kondisi aseptik. Untuk mencapai kondisi tersebut, lingkungan pengujian harus dibuat sama seperti ketika uji sterilitas dilakukan. Tindakan pencegahan untuk mencegah kontaminasi tidak boleh mempengaruhi mikroba yang ada dalam pengujian. Kondisi pengerjaan, ketika uji dilakukan dimonitor secara berkala dengan melakukan sampling yang sesuai pada area kerja dan kontrol yang sesuai.

MEDIA DAN SUHU INKUBASI

Media untuk pengujian dapat dibuat seperti tertera di bawah ini atau setara dengan media komersil yang memenuhi syarat *Uji Fertilitas Aerob, Anaerob dan Kapang.*

Media berikut adalah media yang sesuai untuk uji sterilitas. Media Cair Tioglikolat terutama digunakan untuk pertumbuhan bakteri anaerob, termasuk juga untuk mendeteksi bakteri aerob. "*Soybean-Casein Digest Medium"* sesuai untuk pertumbuhan kapang dan bakteri aerob.

Media Cair Tioglikolat

L-Sistin P	0,5 g
Natrium klorida P	2,5 g
Dekstrosa monohidrat/anhidrat P	5,5/5,0 g
Agar P	0,75 g
Yeast extract (larut dalam air)	5,0 g
Pancreatic digest of casein	15,0 g
Natrium tioglikolat P atau	0,5 g
Asam tioglikolat P	0,3 mL
Larutan *natrium resazurin P* (1 dalam 1000) dibuat segar	1,0 mL
Air murni	1000 mL

pH setelah sterilisasi 7,1 ± 0,2

Campur dan panaskan hingga larut *L-sistin P*, *natrium klorida P*, dekstrosa, *yeast extract* dan *pancreatic digest of casein* dalam air murni. Larutkan

natrium tioglikolat P atau *asam tioglikolat P* ke dalam larutan dan atur pH hingga setelah sterilisasi 7,1 ± 0,2 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Jika diperlukan penyaringan, panaskan kembali larutan tanpa mendidih, dan saring selagi panas melalui kertas saring yang telah dibasahkan. Tambahkan larutan *natrium resazurin P*, campur dan tempatkan media dalam tabung yang sesuai, yang memberikan perbandingan permukaan dengan kedalaman media sedemikian rupa sehingga tidak lebih dari setengah bagian atas media yang mengalami perubahan warna sebagai indikasi masuknya oksigen pada akhir masa inkubasi. Sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi. Jika media disimpan, maka simpan pada suhu antara 2º dan 25º dalam wadah steril tertutup rapat. Jika lebih dari sepertiga bagian atas media terjadi warna merah muda, media dapat diperbaiki kembali dengan pemanasan diatas tangas air atau dalam uap air yang mengalir bebas hingga warna merah muda hilang, dan dinginkan secepatnya, cegah masuknya udara tidak steril ke dalam wadah. Media tidak boleh digunakan lebih lama dari waktu penyimpanan yang telah tervalidasi.

Media Cair Tioglikolat diinkubasi pada suhu 30° - 35°. Untuk sediaan yang mengandung pengawet raksa yang tidak dapat diuji menggunakan metode Penyaringan membran, Media Cair Tioglikolat diinkubasi pada suhu 20° - 25° sebagai pengganti "*Soybean Casein Digest Medium"* yang telah tervalidasi yang tertera pada *uji Fertilitas Anaerob, Aerob dan Kapang*. Media Tioglikolat Alternatif dapat digunakan jika sudah disetujui. Buat campuran menggunakan komposisi sama seperti Media Cair Tioglikolat tetapi tidak menggunakan *agar P* dan larutan *natrium resazurin P*. Sterilkan sama seperti di atas. pH setelah sterilisasi 7,1 ± 0,2. Panaskan dalam tangas air sebelum digunakan dan inkubasi pada suhu 30° - 35° dalam kondisi anaerob.

Soybean-Casein Digest Medium

Pancreatic digest of casein	17,0 g
Papaic digest of soybean meal	3,0 g
Natrium klorida P	5,0 g
Kalium fosfat dibasa P	2,5 g
Dekstrosa monohidrat/anhidrat P	2,5/2,3 g
Air murni	1000 mL

pH setelah sterilisasi 7,3 ± 0,2

Larutkan semua bahan padat dalam air murni, hangatkan hingga larut. Dinginkan larutan hingga suhu ruang, dan jika perlu atur pH larutan hingga setelah sterilisasi 7,3 ± 0,2 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N. Jika perlu saring hingga jernih, bagikan dalam wadah-wadah yang sesuai dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi. Simpan pada suhu antara 2º dan 25º dalam wadah steril dan tertutup baik, kecuali jika segera digunakan. Media tidak boleh digunakan lebih lama dari waktu penyimpanan yang telah tervalidasi.

Soybean Casein Digest Medium diinkubasi pada 22,5 ± 2,5º.

Media untuk Golongan Penisilin dan Sefalosporin

Jika media uji sterilitas akan digunakan pada metode *Inokulasi langsung ke dalam Media Uji* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas Sediaan*, modifikasi pembuatan media, baik Media Cair Tioglikolat maupun "*Soybean Casein Digest Medium*" sebagai berikut: Masukkan secara aseptik pada setiap wadah media sejumlah β-laktamase untuk menginaktifkan sejumlah antibiotik dalam zat uji. Tetapkan jumlah β-laktamase yang diperlukan untuk menginaktifkan antibiotik menggunakan sediaan β-laktamase yang sebelumnya sudah diuji inaktivasi daya hambat dari penisilin atau sefalosporin. *[Catatan Media yang telah mengandung ß-laktamase dapat juga digunakan untuk pengujian dengan metode penyaringan membran].*

Sebagai alternatif (Lakukan uji di daerah yang benar-benar terpisah dari tempat uji sterilitas), tetapkan jumlah β-laktamase yang diperlukan di dalam media seperti yang tertera pada *Uji kesesuaian metode* menggunakan *Staphylococcus aureus* kurang dari 100 koloni (lihat *Tabel 1*) sebagai bakteri tantang. Amati pertumbuhan mikroba yang khas sebagai konfirmasi bahwa kadar β-laktamase sudah tepat.

Tabel 1 Galur Mikroba Uji yang sesuai untuk penggunaan Uji Fertilitas dan Uji kesesuaian metode

Bakteri Aerob	
Staphylococcus aureus	ATCC 6538; CIP 4.83; NCTC 10788; NCIMB 9518; NBRC 13276
Bacillus subtilis	ATCC 6633; CIP 52.62; NCIMB 8054; NBRC 3134
Pseudomonas aeruginosa[1]	ATCC 9027; NCIMB 8626; CIP 82.118; NBRC 13275
Bakteri anaerob	
Clostridium sporogenes[2]	ATCC 19404; CIP 79.3; NCTC 532 atau ATCC 11437; NBRC 14293
Kapang	
Candida albicans	ATCC 10231; IP 48.72; NCPF 3179; NBRC 1594
Aspergillus brasiliensis (Aspergillus niger)	ATCC 16404; IP 1431.83; IMI 149007; NBRC 9455

1. Alternatif untuk *Pseudomonas aeruginosa* adalah *Kocuria rhizophila* (*Micrococcus luteus*) ATCC 9341
2. Alternatif untuk *Clostridium sporogenes*, jika diinginkan mikroba yang bukan pembentuk spora adalah *Bacteroides vulgatus* ATCC 8482.

Media yang digunakan sesuai dengan uji di bawah ini. Pengujian dilakukan sebelum atau bersamaan dengan pengujian sediaan.

Sterilitas

Inkubasi sebagian dari media pada suhu yang sesuai selama 14 hari. Tidak boleh ada pertumbuhan mikroba.

Uji Fertilitas untuk Bakteri Aerob, Bakteri Anaerob dan Kapang

Lakukan uji fertilitas terhadap tiap lot media siap pakai dan tiap bets dari media yang dibuat menggunakan media kering atau dari bahannya. Galur mikroba yang sesuai dapat dilihat pada *Tabel 1*.

Inokulasikan sejumlah Media Cair Tioglikolat dengan sejumlah mikroba berikut (tidak lebih dari 100 koloni), menggunakan sejumlah media terpisah untuk setiap spesies mikroba: *Clostridium sporogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Staphylococcus aureus.* Inokulasikan sejumlah Media Tioglikolat Alternatif dengan sejumlah *Clostridium sporogenes* (tidak lebih dari 100 koloni). Inokulasikan sejumlah "*Soybean Casein Digest Medium*" dengan sejumlah mikroba berikut (tidak lebih dari 100 koloni) menggunakan sejumlah media terpisah untuk setiap spesies mikroba: *Aspergillus brasiliensis*, *Bacillus subtilis* dan *Candida albicans*. Inkubasi tidak lebih dari 3 hari untuk bakteri dan tidak lebih dari 5 hari untuk kapang. Teknik pemeliharaan lot benih kultur (sistem lot benih) untuk mikroba viabel yang diinokulasikan tidak lebih dari 5 pasase yang diturunkan dari lot benih master asli.

Media dapat digunakan jika terlihat pertumbuhan mikroba dengan jelas.

CAIRAN PENGENCER DAN PEMBILAS UNTUK PENYARINGAN MEMBRAN

Cairan A

Cara pembuatan Larutkan 1 g *peptic digest of animal tissue* dalam air hingga 1 liter, jika perlu saring atau sentrifus hingga jernih, atur pH hingga 7,1 ± 0,2. Bagikan ke dalam wadah-wadah, dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi.

Cara Pembuatan untuk Golongan Penisilin atau Sefalosporin Jika perlu tambahkan secara aseptik pada larutan diatas, sejumlah *ß*-laktamase steril yang cukup untuk menginaktifkan aktivitas residu antibiotik pada membran setelah larutan uji disaring (lihat *Media untuk Golongan Penisilin dan Sefalosporin.*).

Cairan D

Untuk setiap liter *Cairan A* tambahkan 1 mL *polisorbat 80 P*, atur pH hingga 7,1 ± 0,2, bagikan ke dalam wadah-wadah, dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi. Gunakan cairan ini untuk bahan uji yang mengandung lesitin atau minyak, atau untuk alat kesehatan yang beretiket lumen steril.

Cairan K

Larutkan 5,0 g *peptic digest of animal tissue*; 3,0 g *beef extract* dan 10,0 g *polisorbat 80 P*, dalam air hingga 1 liter. Atur pH hingga setelah sterilisasi pH 6,9 ± 0,2. Bagikan ke dalam wadah-wadah, dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi.

UJI KESESUAIAN METODE

Lakukan uji seperti tertera pada *Uji Sterilitas Produk* menggunakan metode yang sama, kecuali untuk modifikasi berikut ini:

Penyaringan Membran

Setelah isi wadah atau isi beberapa wadah yang diuji disaring melalui membran, tambahkan inokulum dari sejumlah kecil mikroba *"viable"* (tidak lebih dari 100 koloni) ke dalam pembilas steril terakhir yang digunakan untuk membilas penyaring.

Inokulasi langsung

Setelah isi wadah atau isi beberapa wadah yang diuji (gunakan helaian untuk benang bedah dan alat-alat bedah yang digunakan dokter hewan) dimasukkan ke dalam media, tambahkan sejumlah kecil inokulum mikroba *"viable"* (tidak lebih dari 100 koloni) ke dalam media.

Pada kedua cara diatas, gunakan mikroba yang sama seperti yang tertera pada *Uji Fertilitas untuk Aerob, Anaerob dan Kapang*. Lakukan uji fertilitas sebagai kontrol positif. Inkubasi semua wadah yang berisi media selama tidak lebih dari 5 hari.

Jika setelah masa inkubasi terlihat pertumbuhan mikroba dengan jelas secara visual dibandingkan dengan tabung yang tidak berisi sampel, maka sampel tidak mempunyai sifat antimikroba pada kondisi uji atau aktivitasnya telah dihilangkan dengan sempurna. Uji sterilitas kemudian dapat dilakukan tanpa modifikasi lebih lanjut.

Jika tidak terlihat pertumbuhan mikroba dengan jelas pada tabung yang berisi sampel secara visual, dibandingkan dengan tabung yang tidak berisi sampel, maka sampel mempunyai aktivitas antimikroba yang tidak dapat dihilangkan pada kondisi pengujian. Modifikasi kondisi ini untuk menghilangkan daya aktivitas antimikroba dan ulangi *Uji Kesesuaian Metode*.

Uji Kesesuaian Metode dilakukan untuk a) uji sterilitas pada sediaan baru; b) ada perubahan yang dilakukan pada konidsi pengujian, *Uji Kesesuaian Metode* dapat dilakukan secara simultan dengan *Uji Sterilitas Sediaan*.

UJI STERILITAS SEDIAAN

Jumlah Bahan yang Diuji

Kecuali dinyatakan lain pada bab ini atau masing-masing monografi, gunakan jumlah wadah seperti tertera pada *Tabel 3*. Jika isi tiap wadah mencukupi (lihat *Tabel 2*) isi wadah dapat dibagi sama banyak dan ditambahkan pada media yang sesuai. *[Catatan Lakukan uji sterilitas menggunakan dua atau lebih media yang sesuai]*. Jika isi wadah tidak cukup untuk masing-masing media, gunakan jumlah dua kali dari yang tertera pada *Tabel 3*.

Pengujian terhadap contoh uji dapat dilakukan menggunakan teknik *Penyaringan Membran* atau *Inokulasi Langsung ke dalam Media Uji*. Gunakan juga kontrol negatif yang sesuai. Teknik *Penyaringan Membran* digunakan apabila sifat contoh sesuai, yaitu untuk sediaan yang mengandung air dan dapat disaring, sediaan yang mengandung alkohol atau minyak, dan sediaan yang dapat dicampur dengan atau yang larut dalam pelarut air atau minyak, dengan ketentuan bahwa pelarut tidak mempunyai efek antimikroba pada kondisi pengujian.

Tabel 2 Jumlah Minimum yang Digunakan untuk Tiap Media

Isi per wadah	Jumlah minimum yang digunakan (Kecuali dinyatakan lain)
Larutan	
Kurang dari 1 mL	Seluruh isi tiap wadah
1 – 40 mL	setengah isi tiap wadah, tetapi tidak kurang dari 1 mL
Lebih dari 40 mL, tidak lebih dari 100 mL	20 mL
Lebih dari 100 mL	10% isi wadah, tetapi tidak kurang dari 20 mL
Larutan antibiotik	1 mL
Sediaan larut dalam air lainnya atau dalam isopropil miristat	Seluruh isi tiap wadah, sebanding dengan tidak kurang dari 200 mg
Sediaan yang tidak larut, krim, dan salep, yang tersuspensi atau teremulsi	Gunakan isi tiap wadah yang sebanding dengan tidak kurang dari 200 mg
Zat Padat	
Kurang dari 50 mg	Seluruh isi tiap wadah
50 mg atau lebih, tetapi kurang dari 300 mg	Setengah isi tiap wadah, tetapi tidak kurang dari 50 mg
300 mg – 5 g	150 mg
Lebih besar dari 5 g	500 mg
Benang bedah dan peralatan bedah lainnya untuk penggunaan dokter hewan	3 potongan untuk helai (panjang tiap potong 30 cm)
Pembalut/ kapas/perban (dalam kemasan)	100 mg per kemasan
Benang bedah dan bahan sejenis yang dikemas untuk penggunaan sekali pakai	Seluruh alat
Alat Kesehatan lainnya	Seluruh alat, potong kecil-kecil atau diuraikan

Tabel 3 Jumlah Minimum Bahan yang diuji sesuai dengan Jumlah Bahan dalam Bets

Jumlah wadah dalam Bets*	Jumlah Minimum wadah yang diuji tiap media (Kecuali dinyatakan lain**)
Sediaan parenteral	
Tidak lebih dari 100 wadah	10% atau 4 wadah, diambil yang lebih besar
Lebih dari 100, tetapi tidak lebih dari 500 wadah	10 wadah
Lebih dari 500 wadah	2% atau 20 wadah, diambil yang lebih kecil
Untuk sediaan volume besar	2% atau 10 wadah, diambil yang lebih kecil
Zat Padat antibiotik	
Produk ruahan dalam kemasan <5g	20 wadah
Produk ruahan dalam kemasan ≥5g	6 wadah
Produk ruahan dan campuran	lihat *Produk ruahan padat*

Sediaan mata dan sediaan lain yang tidak disuntikkan	
Tidak lebih dari 200 wadah	5% atau 2 wadah, diambil yang lebih besar
Lebih dari 200 wadah	10 wadah
Jika sediaan dalam bentuk wadah dosis tunggal, gunakan skema diatas untuk sediaan parenteral	
Benang bedah dan peralatan bedah lainnya untuk penggunaan dokter hewan	2% atau 5 kemasan, diambil yang lebih besar, sampai total maksimum 20 kemasan
Tidak lebih dari 100 bahan	10% atau 4 bahan, diambil yang lebih besar
Lebih dari 100, tetapi tidak lebih dari 500 bahan	10 bahan
Lebih dari 500 bahan	2% atau 20 bahan, diambil yang lebih kecil
Produk ruahan padat	
Sampai 4 wadah	Tiap wadah
Lebih dari 4 wadah, tetapi tidak lebih dari 50 wadah	20% atau 4 wadah, diambil yang lebih besar
Lebih dari 50 wadah	2% atau 10 wadah, diambil yang lebih besar

*Jika besarnya bets tidak diketahui, gunakan jumlah maksimum

**Jika isi satu wadah cukup untuk diinokulasikan ke dalam dua media, kolom ini menyatakan jumlah wadah yang diperlukan untuk kedua media.

Penyaringan Membran

Gunakan penyaring membran dengan porositas tidak lebih dari 0,45 µm yang telah terbukti efektif menahan mikroba. Sebagai contoh, penyaring selulosa nitrat digunakan untuk larutan yang mengandung air, minyak dan larutan mengandung alkohol berkadar rendah; dan penyaring selulosa asetat digunakan untuk larutan mengandung alkohol berkadar tinggi. Penyaring khusus yang sesuai mungkin diperlukan untuk sediaan tertentu (misal: untuk antibiotik).

Teknik pengujian di bawah ini menggunakan membran berdiameter lebih kurang 50 mm. Jika digunakan penyaring dengan diameter yang berbeda, volume larutan pengencer dan pembilas harus disesuaikan. Peralatan penyaring dan membran disterilisasi dengan cara yang sesuai. Peralatan dirancang hingga larutan uji dapat dimasukkan dan disaring pada kondisi aseptik, membran dapat dipindahkan secara aseptik ke dalam media, atau dapat dilakukan inkubasi setelah media dimasukkan ke dalam alat penyaring itu sendiri.

Larutan dalam air

Jika perlu pindahkan sejumlah kecil pengencer steril yang sesuai seperti *Cairan A* ke dalam membran dan saring. Pengencer dapat mengandung bahan penetral dan/atau bahan inaktifator yang sesuai, misalnya pada kasus antibiotik.

Pindahkan isi wadah atau beberapa wadah yang akan diuji ke dalam satu membran atau beberapa membran, jika perlu diencerkan dengan pengencer steril yang dipilih sesuai volume yang digunakan pada *Uji Kesesuaian Metode*, tetapi jumlah yang digunakan tidak kurang dari yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Saring segera. Jika sediaan mempunyai daya antimikroba, cuci membran tidak kurang dari tiga kali dengan cara menyaring tiap kali dengan sejumlah volume pengencer yang digunakan pada *Uji Kesesuaian Metode*. Setiap pencucian tidak lebih dari 5 kali 100 mL per membran, meskipun jika selama uji kesesuaian metode ditemukan pencucian tersebut tidak dapat menghilangkan daya antimikroba secara sempurna.

Pindahkan seluruh membran utuh ke dalam media atau potong menjadi dua bagian yang sama secara aseptik dan pindahkan masing-masing bagian ke dalam dua media yang sesuai. Gunakan volume yang sama pada tiap media seperti pada *Uji Kesesuaian Metode*. Sebagai pilihan lain, pindahkan media ke dalam membran pada alat penyaring. Inkubasi media selama tidak kurang dari 14 hari.

Zat Padat yang Dapat Larut

Gunakan untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah sediaan seperti yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*, larutkan dalam pelarut yang sesuai, air steril untuk injeksi, natrium klorida steril, atau larutan steril yang sesuai seperti *Cairan A* dan lakukan uji seperti yang tertera pada *Larutan dalam Air* menggunakan penyaring membran yang sesuai untuk pelarut yang telah dipilih.

Minyak dan Larutan Minyak

Gunakan untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah sediaan seperti tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Minyak dan larutan minyak viskositas rendah dapat disaring melalui membran kering tanpa pengenceran. Minyak kental dapat diencerkan dengan pengencer steril seperti *isopropil miristat P* yang tidak

mempunyai daya antimikroba pada kondisi pengujian. Biarkan minyak menembus membran dengan gaya gravitasi, kemudian saring dengan menggunakan tekanan atau penghisapan secara bertahap.

Cuci membran tidak kurang dari tiga kali dengan cara menyaring, tiap kali dengan 100 mL larutan steril yang sesuai, seperti *Cairan A* yang mengandung bahan pengemulsi yang sesuai dengan kadar yang sesuai seperti pada *Uji Kesesuaian Metode*, misalnya *polisorbat 80 P* dengan kadar 10 g per liter (*Cairan K*).

Pindahkan membran atau beberapa membran ke dalam media seperti yang tertera pada *Larutan dalam Air*, dan inkubasi pada suhu dan waktu yang sama.

Salep dan Krim

Gunakan untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah sediaan seperti yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Salep dengan basis lemak dan emulsi air dalam minyak dapat diencerkan sampai 1% dalam *isopropil miristat P* seperti metode diatas, jika perlu dengan pemanasan tidak lebih dari 40º. Pada kasus tertentu, mungkin diperlukan pemanasan tidak lebih dari 44º. Saring sesegera mungkin, dan lakukan seperti pada *Minyak dan Larutan minyak*.

Alat Suntik Terisi

Untuk alat suntik terisi tanpa jarum steril, keluarkan isi dari tiap alat suntik ke dalam satu atau dua tabung penyaring membran yang terpisah atau ke dalam tabung pengumpul yang terpisah untuk dipindahkan lagi.

Jika jarum steril menyatu dengan alat suntik, keluarkan langsung isi tiap alat suntik seperti diatas dan lakukan uji seperti yang tertera pada *Larutan dalam Air*. Uji sterilitas jarum menggunakan prosedur *Inokulasi Langsung* seperti yang tertera pada *Uji Kesesuaian Metode*.

Zat Padat untuk Injeksi Selain Antibiotik

Konstitusi bahan uji seperti tertera pada etiket dan lakukan pengujian seperti yang tertera pada *Larutan dalam Air* atau *Larutan Minyak*. *[Catatan Jika perlu, dapat ditambahkan pengencer berlebih untuk membantu konstitusi dan penyaringan]*.

Zat Padat Antibiotik untuk Injeksi

Produk ruahan yang dikemas <5 g Dari 20 wadah, pindahkan secara aseptik masing-masing lebih kurang 300 mg zat padat ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 mL, larutkan dalam lebih kurang 200 mL *Cairan A*; atau konstitusi masing-masing dari 20 wadah, seperti tertera pada etiket dan pindahkan sejumlah larutan atau suspensi setara dengan 300 mg zat padat ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 mL, larutkan dalam lebih kurang 200 mL *Cairan A*. Lakukan uji seperti tertera pada *Larutan dalam Air* atau *Minyak dan Larutan Minyak*.

Produk ruahan yang dikemas ≥ 5 g Dari 6 wadah pindahkan secara aseptik masing-masing lebih kurang 1 g zat padat ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 mL, larutkan dalam lebih kurang 200 mL *Cairan A* dan campur; atau konstitusi masing-masing dari 6 wadah seperti tertera pada etiket, pindahkan sejumlah larutan yang setara dengan lebih kurang 1 g zat padat ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 mL, larutkan dalam lebih kurang 200 mL *Cairan A*. Lakukan uji seperti tertera pada *Larutan dalam Air*.

Zat Padat Antibiotik, Ruahan dan Campuran

Secara aseptik ambil secukupnya zat padat dari sejumlah wadah yang sesuai (lihat *Tabel 2*), campur hingga diperoleh komposit yang setara dengan lebih kurang 6 g zat padat, dan pindahkan ke dalam labu Erlenmeyer steril 500 mL, larutkan dalam lebih kurang 200 mL *Cairan A*. Lakukan uji seperti tertera pada *Larutan Air*.

Sediaan Aerosol Steril

Untuk sediaan cair dalam bentuk aerosol bertekanan, bekukan wadah dalam campuran *etanol P*-es kering pada suhu minimal -20° selama lebih kurang 1 jam. Jika memungkinkan, biarkan propelan menguap sebelum wadah dibuka secara aseptik, dan pindahkan isinya ke dalam labu pengumpul steril, tambahkan 100 mL *Cairan D* ke dalam labu pengumpul, dan campur perlahan-lahan. Lakukan uji seperti yang tertera pada *Larutan dalam Air* atau *Minyak dan Larutan Minyak.*

Alat Kesehatan Dengan Lumen Beretiket Steril

Secara aseptik alirkan *Cairan D* sejumlah tidak kurang dari 10 kali volume lumen alat yang akan diuji. Kumpulkan cairan ke dalam labu steril yang sesuai, dan lakukan uji seperti tertera pada *Larutan dalam Air* atau *Minyak dan Larutan Minyak.*

Pada kasus alat suntik steril kosong, ambil pengencer steril melalui jarum, jika jarum terpasang pada alat, atau melalui jarum steril yang khusus dipasangkan untuk pengujian ini, dan tekan isi ke dalam labu pengumpul steril. Lakukan uji seperti diatas.

Inokulasi Langsung ke dalam Media

Pindahkan sejumlah sediaan uji seperti tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3* langsung ke dalam media hingga

volume sediaan tidak lebih dari 10% volume media, kecuali dinyatakan lain.

Jika sediaan uji mempunyai aktivitas antimikroba, lakukan uji setelah dinetralisasi dengan bahan penetral yang sesuai atau dengan cara mengencerkan dalam sejumlah media yang cukup. Jika diperlukan penggunaan volume besar dari sediaan, maka lebih baik digunakan media yang lebih pekat dan dilakukan pengenceran bertahap. Jika sesuai, media pekat dapat ditambahkan langsung ke dalam sediaan dalam wadah.

Larutan Minyak

Gunakan media yang telah ditambahkan bahan pengemulsi yang sesuai dengan kadar seperti yang tertera pada *Uji Kesesuaian Metode*, misalnya *polisorbat 80 P* dengan kadar 10 g per liter.

Salep dan Krim

Siapkan dengan mengencerkan lebih kurang 1 dalam 10 dengan bahan pengemulsi yang sudah dipilih ke dalam pengencer steril yang sesuai, seperti *Cairan A*. Pindahkan sediaan yang telah diencerkan ke dalam media yang tidak mengandung bahan pengemulsi.

Inkubasi media yang telah diinokulasi selama tidak kurang dari 14 hari. Amati biakan beberapa kali, selama masa inkubasi. Pada saat pengamatan, kocok secara perlahan biakan pada sediaan yang mengandung minyak setiap hari. Jika digunakan *Media Cair Tioglikolat* untuk mendeteksi mikroba anaerob, tidak boleh dikocok atau campur perlahan dengan maksud untuk mempertahankan kondisi anaerob.

Benang Bedah dan Alat Bedah Lain untuk Penggunaan Dokter Hewan

Gunakan untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah sediaan seperti yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Buka kemasan tersegel secara aseptik, dan masukkan tiga bagian helaian pada tiap media, lakukan seperti yang tertera pada *Larutan dalam Air*. Lakukan uji terhadap tiga bagian, panjang masing-masing 30 cm, yang dipotong dari awal, tengah dan ujung helaian. Gunakan seluruh helaian dari kemasan yang baru dibuka.

Pindahkan tiap bagian helaian ke dalam media yang sesuai. Gunakan media yang cukup untuk bahan yang diuji (20 - 150 mL).

Zat Padat

Ambil sejumlah sediaan dalam bentuk kering padat (atau yang terlebih dahulu dibuat suspensi dalam pengencer steril dalam kemasan langsung), sesuai dengan jumlah yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Pindahkan bahan yang diperoleh ke dalam 200 mL Media Cair Tioglikolat, dan campur. Dengan cara sama, pindahkan sejumlah sama ke dalam 200 mL *Soybean Casein Digest Medium*, dan campur. Lakukan uji seperti diatas.

Kapas Murni, Perban, Pembalut Bedah dan Bahan Sejenisnya

Dari setiap kemasan kapas, perban gulung, atau pembalut bedah yang besar, ambil secara aseptik dua bagian atau lebih masing-masing 100 sampai 500 mg dari bagian paling dalam. Untuk bahan dengan kemasan tunggal, ambil secara aseptik seluruh bahan. Rendam bagian dari bahan ke dalam tiap media, dan lakukan uji seperti diatas.

Alat Kesehatan Steril

Bahan dapat direndam langsung atau diuraikan. Untuk menjamin bahwa lumen juga kontak dengan media, rendam sejumlah unit yang sesuai ke dalam sejumlah volume media yang cukup untuk merendam alat dengan sempurna, dan lakukan uji seperti diatas.

Untuk alat kesehatan yang sangat besar, rendam bagian alat yang kontak langsung dengan pasien ke dalam sejumlah volume media secukupnya yang dapat membasahi seluruh bagian tersebut.

Untuk kateter yang mempunyai lumen dan bagian luarnya harus steril, potong menjadi bagian-bagian sehingga media dapat kontak dengan keseluruhan lumen atau isi lumen dengan media, dan kemudian rendam unit yang utuh.

PENGAMATAN DAN PENAFSIRAN HASIL UJI

Pada interval waktu tertentu dan akhir periode inkubasi, amati secara visual adanya pertumbuhan mikroba dalam media. Jika bahan uji menimbulkan kekeruhan pada media sehingga tidak dapat ditetapkan secara visual ada atau tidaknya pertumbuhan mikroba, 14 hari sejak mulai inkubasi, pindahkan sejumlah media (tiap tabung tidak kurang dari 1 mL) ke dalam media segar yang sama, kemudian inkubasi bersama-sama tabung awal selama tidak kurang dari 4 hari.

Jika tidak terjadi pertumbuhan mikroba, maka bahan uji memenuhi syarat sterilitas. Jika terbukti terjadi pertumbuhan mikroba, maka bahan uji tidak memenuhi syarat sterilitas, kecuali dapat ditunjukkan bahwa uji tidak absah disebabkan oleh hal yang tidak berhubungan dengan bahan uji. Uji dikatakan tidak absah jika satu atau lebih kondisi dibawah ini dipenuhi:

a. Data pemantauan mikrobiologi terhadap fasilitas uji sterilitas menunjukkan ketidaksesuaian

b. Pengkajian prosedur uji yang digunakan selama pengujian menunjukkan ketidaksesuaian
c. Pertumbuhan mikroba ditemukan pada kontrol negatif
d. Setelah dilakukan identifikasi mikroba yang diisolasi dari hasil uji, pertumbuhan mikroba (beberapa mikroba) dapat dianggap berasal dari kesalahan pada bahan uji, atau teknik pengujian yang digunakan pada prosedur uji sterilitas.

Jika pengujian dinyatakan tidak absah, lakukan uji ulang dengan jumlah bahan yang sama dengan uji awal. Jika tidak terbukti terjadi pertumbuhan mikroba pada uji ulang, maka contoh memenuhi syarat uji sterilitas. Jika ditemukan pertumbuhan mikroba pada uji ulang, maka contoh tidak memenuhi syarat uji sterilitas.

APLIKASI UJI UNTUK SEDIAAN INJEKSI, SEDIAAN OBAT MATA, DAN SEDIAAN BUKAN INJEKSI YANG HARUS MEMENUHI SYARAT UJI STERILITAS

Jika menggunakan teknik penyaringan membran, bila memungkinan gunakan seluruh isi wadah, tetapi tidak kurang dari sejumlah yang tertera pada *Tabel 2*, encerkan jika perlu dengan larutan steril yang sesuai, seperti *Cairan A*, hingga lebih kurang 100 mL

Jika menggunakan teknik *Inokulasi Langsung* ke dalam media, gunakan sejumlah seperti yang tertera pada *Tabel 2*, kecuali dinyatakan lain. Uji untuk bakteri dan kapang pada uji sterilitas dilakukan terhadap sediaan uji yang sama. Jika volume atau jumlah isi dalam satu wadah tidak cukup untuk pengujian, gunakan isi dari dua atau lebih wadah untuk diinokulasikan ke dalam media berbeda.

JUMLAH MINIMUM SEDIAAN UJI

Jumlah minimum sediaan yang diuji yang berhubungan dengan ukuran satu bets, tertera pada *Tabel 3*.

DESAIN DAN ANALISIS PENETAPAN HAYATI <81>

Umum

Potensi beberapa obat farmakope harus ditetapkan dengan uji hayati. Faktor kendali dalam desain pengujian dan analisis adalah variabilitas sistem uji hayati, yang respons rata-ratanya dapat bervariasi antar laboratorium dan dari waktu ke waktu dalam laboratorium yang sama. Untuk mengendalikan jenis variasi ini, respons obat farmakope dibandingkan terhadap *Baku Pembanding Farmakope Indonesia* atau baku pembanding lain yang sesuai. Untuk mudahnya, setiap baku pembanding tersebut disebut “Baku” dan setiap sediaan yang diuji atau contoh disebut “Uji” dan masing-masing akan dinyatakan dengan simbol *S* dan *U*.

Setelah variabel terusut dari pembandingan Baku dan Uji ditiadakan, variansi kesalahan dihitung dari variasi yang masih ada, yang meskipun tidak terkendali namun dapat diukur. Variansi kesalahan diperlukan dalam menghitung interval keyakinan dari potensi yang diuji. interval keyakinan juga disebut interval fidusial, dihitung sedemikian sehingga batas tertinggi dan batas terendah dari 20 pengujian, diharapkan 19 mendekati potensi sebenarnya sediaan uji. Banyak prosedur pengujian menetapkan rentang interval keyakinan yang dapat diterima, dan mungkin diperlukan dua atau lebih pengujian independen untuk memenuhi batas yang disyaratkan. Batas keyakinan dari masing-masing pengujian komponen umumnya tumpang tindih.

Tujuan dari bab ini ialah menyajikan perhitungan yang ringkas dari prosedur biometri untuk uji hayati Farmakope Indonesia, dengan berbagai bagiannya saling berhubungan. Meskipun prosedur dirancang terutama untuk pengujian sediaan tunggal, persamaan untuk pengujian gabungan dari beberapa sampel diberikan dalam bab ini dan disimpulkan dalam bagian akhir. Bukti bahwa pengujian potensi memenuhi syarat batas keyakinan, juga dapat didasarkan pada metode biometri lain yang mempunyai presisi sama dengan metode yang tertera disini.

Tabel istilah dalam persamaan yang digunakan diberikan pada akhir bab ini.

Langkah-langkah yang diperlukan untuk Perhitungan Potensi

Desain untuk memperkecil variansi kesalahan
Variasi respons sedapat mungkin dikurangi dengan pembatasan bobot badan, umur, penanganan awal, lingkungan dan faktor-faktor sejenis. Pada sejumlah pengujian, hewan percobaan atau yang setara ditempatkan secara acak tetapi dalam jumlah sama untuk dosis-dosis berbeda dari Baku dan Uji. Hal ini dilakukan melalui proses acak yang objektif. Penyusunan jumlah individu yang sama pada tiap perlakuan menyederhanakan perhitungan-perhitungan berikutnya, dan umumnya mengarahkan ke interval keyakinan yang terpendek untuk sejumlah pengamatan yang telah ditentukan.

Pada beberapa pengujian, respons potensial dapat dihimpun dalam kelompok homogen di awal perlakuan. Perbedaan diantara kelompok, kemudian dipisah sehingga tidak berpengaruh buruk terhadap potensi maupun interval keyakinan. Satu unit dalam setiap kelompok yang diambil secara acak mengalami tiap perlakuan. Contoh kumpulan acak adalah daerah-daerah bening di dalam satu lempeng pada pengujian

antibiotik, dan 4 pembacaan berpasangan berurutan pada tikus yang sama dalam pengujian injeksi vasopresin. Dua kelompok diperoleh jika setiap hewan percobaan digunakan dua kali, seperti pada penetapan potensi injeksi tubokurarin klorida dan injeksi insulin. Dalam hal ini baik perbedaan rata-rata di antara individu maupun urutan perlakuan tidak dapat menyebabkan penyimpangan potensi atau presisi. Pada penetapan aktivitas vitamin B_{12} dan kalsium pantotenat secara mikrobiologi, tabung replikasi ditempatkan pada dua atau lebih kelompok lengkap yang terpisah, disusun secara acak dalam tiap kelompok. Hal ini membatasi variasi yang disebabkan posisi atau urutan dalam satu kelompok menjadi perbedaan dalam setiap replikat lengkap.

Peniadaan data pengamatan yang menyimpang Respons yang menyimpang karena tidak memenuhi prosedur selama penetapan, dikeluarkan. Nilai menyimpang yang lain mungkin ditemukan setelah respons ditabulasi, tetapi kemudian dapat dihubungkan dengan ketidakteraturan uji, yang membenarkan peniadaan nilai tersebut. Peniadaan respons yang tampak menyimpang dapat menjadi sumber bias. Secara umum, peniadaan data pengamatan hanya berdasarkan besaran relatif adalah prosedur yang sebaiknya dihindari. Jika hal ini tidak dapat dihindarkan, maka tiap respons yang dicurigai menyimpang dapat diuji dengan salah satu dari dua kriteria:

1. Kriteria pertama berdasarkan pada variasi di dalam kelompok tunggal dengan respons yang diduga setara. Secara umum, satu data pengamatan yang absah dari 25 atau 50 kali percobaan akan ditolak, sepanjang respons yang identik dalam kelompok relatif sedikit. Mulai dengan nilai yang diduga menyimpang, susun respons dalam urutan besaran dari y ke y_N, N adalah banyaknya pengamatan di dalam kelompok. Hitung perbedaan relatif

$$G_1 = \frac{(y_2 - y_1)}{(y_N - y_1)}$$

jika N = 3 hingga 7,

$$G_1 = \frac{(y_3 - y_1)}{(y_{N-1} - y_1)}$$

jika N = 8 hingga 13 atau

$$G_3 = \frac{(y_3 - y_1)}{(y_{N-2} - y_1)}$$

jika N = 14 hingga 24

Jika G_1, G_2 atau G_3 melampaui nilai kritis dalam *Tabel 1* untuk N yang diamati, maka secara statistik nilai menyimpang dapat ditiadakan.

Kriteria ini juga dapat diterapkan dalam penetapan mikrobiologi yang tiap perlakuan ditunjukkan oleh transmitans dalam tiap dua kelompok lengkap terpisah. Kurangi tiap transmitans dalam kelompok pertama dengan nilai pasangannya dalam kelompok kedua, dan rekam tiap perbedaan dengan tanda positif atau negatif. Mulai dari perbedaan yang paling besar, susun N perbedaan dalam urutan besaran dari y_1 hingga y_N dan hitung perbedaan relatif G_1, G_2 atau G_3. Jika melampaui nilai kritis dalam *Tabel 1*, maka satu dari dua transmitans memberikan perbedaan yang diduga menyimpang dan dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan atau membandingkan dengan nilai yang diharapkan (lihat kolom berikut). Ulangi proses dengan perbedaan yang masih tersisa bila suatu nilai yang menyimpang diperkirakan ada di pasangan kedua.

2. Kriteria kedua membandingkan rentang dari satu seri k = 2 kelompok atau lebih. Kelompok yang berbeda dapat mengalami perlakuan yang berbeda, tetapi semua f respons dalam tiap kelompok mewakili perlakuan yang sama. Hitung rentang tiap kelompok dengan cara respons tertinggi dikurangi respons terendah dalam masing-masing dari k kelompok. Nilai rentang k terbesar dibagi dengan jumlah semua rentangan yang ada dalam seri adalah R^*. Rujuk R^* ini kepada *Tabel 2*. Jika k tidak lebih besar dari 10, gunakan nilai dari bagian atas *Tabel 2*; bila k lebih besar dari 10, kalikan R^* dengan (k + 2) dan bila perlu interpolasikan di antara nilai-nilai dari bagian bawah *Tabel 2*. Jika R^* melebihi nilai tabel atau hasil interpolasinya, kelompok dengan rentang terbesar dicurigai dan pemeriksaan komponennya biasanya akan mengidentifikasi pengamatan yang diperkirakan menyimpang. Proses dapat diulangi dengan rentangan yang tersisa apabila diduga ada yang menyimpang di kelompok kedua.

Penggantian nilai yang hilang Sebagaimana disebutkan dalam monografi dan pada bab ini, perhitungan potensi dan interval keyakinan dari respons total untuk tiap dosis sediaan memerlukan jumlah pengamatan yang sama dalam tiap respons total. Jika pengamatan hilang atau diperoleh respons tambahan dari baku, maka kesetimbangan dapat diperbaiki dengan satu dari prosedur berikut hingga dapat digunakan persamaan yang biasa.

1. Kurangi jumlah pengamatan dalam kelompok yang lebih besar sehingga jumlah respons sama untuk tiap perlakuan. Jika hewan ditetapkan secara acak pada tiap kelompok perlakuan, maka tiadakan satu atau lebih respons yang dipilih secara acak dari tiap kelompok yang lebih besar, atau kurangkan harga rata-rata tiap kelompok yang lebih besar dari total awal bila diperlukan. Teknik yang disebut terakhir lebih disukai jika dengan sengaja menambahkan hewan berlebih ke dalam kelompok baku. Bila penetapan terdiri dari kumpulan acak, maka gunakan hanya kumpulan yang lengkap.

2. Sebagai alternatif kadang-kadang kelompok yang lebih kecil dapat digunakan bila jumlah respons yang hilang tidak lebih dari satu dalam suatu perlakuan atau 10% dalam keseluruhan penetapan. Penggantian untuk setiap nilai yang hilang dapat diperkirakan dengan metode *a* atau metode *b*. Satu derajat bebas (n) dihilangkan dari variansi kesalahan s^2 untuk tiap penggantian dengan metode manapun kecuali pada penetapan mikrobiologi yang setiap respons berdasarkan pada jumlah dari dua transmitans atau lebih dan hanya satu transmitants yang diganti.

(a) Jika hewan telah digunakan untuk perlakuan secara acak, tambahkan rata-rata respons sisa dalam kelompok yang tidak lengkap kepada totalnya. Pada penetapan mikrobiologi, bila satu dari dua transmitans hilang pada suatu perlakuan, tambahkan perbedaan rata-rata di antara kelompok, dihitung dari semua pasangan yang lengkap, kepada transmitans yang tersisa untuk memperoleh pengganti.

(b) Jika penetapan terdiri dari kumpulan acak, ganti nilai yang hilang dengan:

$$y' = \frac{fT_r' + kT_t' - T'}{(f-1)(k-1)'} \quad (1)$$

f adalah banyaknya kelompok; *k* adalah banyaknya perlakuan atau dosis dan T'_r, T'_t dan *T'* berturut-turut adalah nilai total untuk kumpulan acak, perlakuan dan penetapan yang didalamnya ada pengamatan yang hilang.

Jika penetapan terdiri dari *n'* kuadrat Latin dengan *k* baris yang bersamaan, nilai yang hilang diganti dengan:

$$y' = \frac{k(n'T_c' + T_r' + T_t') - 2T'}{(k-1)(n'k-2)} \quad (1a)$$

n' adalah banyaknya kuadrat Latin dengan *k* baris yang bersamaan, *k* adalah jumlah perlakuan atau dosis dan *Tc', Tr', Tt'* dan *T'* berturut-turut adalah total tidak lengkap untuk kolom, baris, perlakuan dan penetapan yang di dalamnya ada pengamatan yang hilang.

Jika lebih dari satu nilai yang hilang, substitusi rata-rata perlakuan untuk sementara pada semua tempat kecuali dari tempat kosong, dan hitung *y'* untuk yang lainnya dengan *persamaan 1*. Ganti tiap subtitusi awal dengan *persamaan 1* dan ulangi proses dengan perkiraan berturut-turut hingga diperoleh *y'* yang tetap untuk tiap pengamatan yang hilang

Tabel 1

Uji untuk nilai penyimpangan. Dalam contoh dari populasi normal, perbedaan sama atau lebih besar dari nilai G_1, G_2 dan G_3 dengan probabilitas P = 0,02 nilai yang menyimpang dapata terjadi hanya pada satu ujung atau dengan P = 0,04 nilai-nilai yang menyimpang dapat terjadi pada kedua ujung.

N	3	4	5	6	7						
G_1	0,976	0,846	0,729	0,644	0,586						
N	8	9	10	11	12	13					
G_2	0,780	0,725	0,678	0,638	0,586	0,578					
N	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
G_3	0,602	0,579	0,559	0,542	0,527	0,514	0,502	0,491	0,481	0,472	0,464

Tabel 2

Uji untuk kumpulan yang mengandung nilai penyimpangan. Hitung rentang dari *f* pengamatan dalam tiap *k* kelompok, semua kelompok dalam suatu seri sama ukurannya. Perbandingan R* dari rentang terbesar terhadap jumlah *k* rentangan yang diamati akan sama atau lebih besar dari nilai-nilai kritik berikut pada probabilitas P = 0,0.

Jumlah rentang	R* kritis untuk rentangan masing-masing dari *f* pengamatan								
k	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	0,962	0,862	0,803	0,764	0,736	0,717	0,702	0,691	0,682
3	0,813	0,667	0,601	0,563	0,539	0,521	0,507	0,498	0,489
4	0,681	0,538	0,479	0,446	0,425	0,410	0,398	0,389	0,382
5	0,581	0,451	0,398	0,369	0,351	0,338	0,328	0,320	0,314
6	0,508	0,389	0,342	0,316	0,300	0,288	0,280	0,273	0,267
7	0,451	0,342	0,300	0,278	0,263	0,253	0,245	0,239	0,234
8	0,407	0,305	0,267	0,248	0,234	0,225	0,218	0,213	0,208
9	0,369	0,276	0,241	0,224	0,211	0,203	0,197	0,192	0,188
10	0,339	0,339	0,220	0,202	0,193	0,185	0,179	0,174	0,172

Jumlah rentang	*(k + 2)* R* kritis untuk rentangan masing-masing dari *f* pengamatan								
k	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10	4,06	3,04	2,65	2,44	2,30	2,21	2,14	2,09	2,05
12	4,06	3,03	2,63	2,42	2,29	2,20	2,13	2,07	2,04
15	4,06	3,02	2,62	2,41	2,28	2,18	2,12	2,06	2,02
20	4,13	3,03	2,62	2,41	2,28	2,18	2,11	2,05	2,01
50	4,26	3,11	2,67	2,44	2,29	2,19	2,11	2,06	2,01

Perhitungan Potensi dari Penetapan Tunggal

Petunjuk untuk perhitungan potensi dari data penetapan tunggal tertera pada masing-masing monografi. Dalam penetapan yang menekankan pada interpolasi dari kurva dosis-respons dan memenuhi kondisi untuk keabsahan uji yang ditetapkan berikut, potensi dapat dihitung dengan metode yang sesuai dengan bab ini.

Perencanaan penetapan meliputi perkiraan potensi sediaan uji agar dapat digunakan dosis yang setara dengan baku. Semakin dekat kebenaran perkiraan asal dengan hasil penetapan, semakin tepat perhitungan potensi. Perbandingan dosis tertentu dari baku, dalam µg atau unit FI terhadap dosis sediaan uji yang bersangkutan dihitung seperti tertera pada monografi, secara seragam dinyatakan sebagai *R*. Log potensi relatif dalam jumlah perkiraan awal sama dengan baku dinyatakan sebagai *M'*. Secara ideal, *M'* tidak berbeda secara signifikan dari nol. Log potensi adalah:

$$M = M' + \log R \qquad (2)$$

atau

$$\text{Potensi} = P^* = \text{antilog } M = (\text{antilog } M')R$$

Penetapan dari Penentuan Langsung Dosis Ambang Perbandingan dosis ambang rata-rata baku dan sediaan uji memberikan potensi secara langsung. Dosis ambang ditetapkan dua kali pada setiap hewan, satu kali dengan baku dan satu kali dengan sediaan uji. Tiap dosis dikonversi kepada harga logaritmanya, perbedaan (x) antara kedua log-dosis ditetapkan untuk setiap hewan, dan potensi dihitung dari rata-rata perbedaan tersebut.

Pada Uji *Endotoksin Bakteri* <201>, rata-rata geometrik titik akhir pengenceran untuk sediaan uji sesuai baku (dikalikan dengan faktor pengenceran, bila dapat digunakan), memberikan kadar endotoksin dalam sediaan uji.

Pada penetapan ini, interval fidusial tergantung pada variabilitas dosis ambang.

Penetapan tidak langsung dari hubungan antara log dosis dan respons Umumnya dosis ambang tidak dapat diukur secara langsung; oleh karena itu, potensi ditetapkan secara tidak langsung dengan membandingkan respons dari dosis baku yang diketahui dengan satu atau lebih dosis yang sama dari sediaan uji. Dalam rentang dosis yang terbatas, biasanya suatu respons yang sesuai dapat digambar sebagai suatu garis lurus terhadap log-dosis, merupakan kondisi yang menyederhanakan perhitungan potensi dan interval keyakinan. Kemiringan dan posisi hubungan log-dosis respons ditentukan dalam setiap penetapan dengan menggunakan dua atau lebih tingkat dosis baku atau lebih baik dikehendaki meliputi baku maupun sediaan uji.

Pada penetapan heparin natriun, interval antara dosis yang menghasilkan penjedalan dan yang tidak adalah sedemikian kecil sehingga kurva dosis-respons tidak ditentukan secara tegas. Rata-rata yang bergerak digunakan sebagai ganti intepolasi log-dosis yang menyebabkan 50% penjendalan baik pada baku maupun sediaan uji yang menuntun ke log potensi (seperti tertera pada perhitungan Heparin Natrium). Presisi potensi diperkirakan dari kesuaian diantara penetapan yang berdiri sendiri dari kesediaan uji yang sama.

Untuk obat yang ditetapkan secara hayati, kurva respons terhadap log-dosis pada rentang dosis yang memadai, harus berupa garis lurus. Jika diperlukan uji pendahuluan atau penetapan tergantung pada interpolasi dari kurva multi-dosis baku, gambarkan di kertas koordinat kurva respons rata-rata baku tiap tingkat dosis pada ordinat terhadap log-dosis x pada absis. Jika secara prinsip garis cenderung linier dalam rentang dosis yang ditentukan, maka unit respons awal dapat digunakan langsung sebagai *y*; jika garis jelas merupakan lengkungan, transformasi yang sesuai tiap pembacaan awal dapat menghasilkan linieritas.

Salah satu transformasi yang mungkin ialah logaritma; cara lain pada penetapan mikrobiologi cara tabung, y = (100 - % transmitans) yang terhadap log-dosis *x* tidak membentuk garis linier, maka diubah ke nilai probit. Dalam hal ini bila serapan tidak dapat dibaca langsung, maka % transmitans untuk tiap tabung atau larutan uji lebih dulu diubah menjadi serapan: A = 2- log (% transmitans). Setiap nilai

serapan kemudian diubah menjadi % pengurangan pertumbuhan bakteri sebagai:

$$\%pengurangan = \frac{100(\bar{A}_C - A)}{\bar{A}_C}$$

$\bar{A}_c$ adalah kerapatan rata-rata untuk tabung kontrol (tanpa antibiotik atau dengan vitamin berlebih) dalam kelompok atau rak tabung yang sama. Persentase pengurangan kemudian diubah ke dalam nilai probit seperti tertera pada *Tabel 3* hingga diperoleh harga *y* yang baru untuk semua perhitungan selanjutnya. Transformasi probit memberikan keuntungan dalam hal memperlebar rentang kerja dari linieritas, bahkan bila sebagian dari hubungan dosis-respons tidak linier dalam unit asal dari 100% transmitans, asalkan masa inkubasi tidak diperpanjang melewati fasa logaritma pertumbuhan dalam tabung kontrol.

LD_{50} pada *Uji keamanan* injeksi besi dekstran dihitung menggunakan log-dosis dan probit. Keempat dosis injeksi dalam mg besi per kg bobot badan diubah menjadi x_1 = 2,574, x_2 = 2,699, x_3 = 2,875 dan x_4 = 3000. Nilai probit sesuai jumlah kematian yang diamati dalam tiap kelompok 10 tikus dinyatakan berturut-turut sebagai y_1, y_2, y_3 dan y_4 dan diberikan pada *Tabel 3* untuk kematian dari 10% hingga 90%. Untuk kematian yang diamati dari 0 dan 10 terdekat ke dosis yang menyebabkan separuh kematian gunakan pendekatan probit berturut-turut 3,02 dan 6,98; hilangkan nilai akhir (pada x_1 atau x_4) bila tidak berdekatan dengan separuh kematian. Oleh karena informasi dalam probit bervariasi dengan yang diharapkan, tetapkan pendekatan bobot relatif *w* tiap probit, untuk menghitung LD_{50} injeksi seperti diperlihatkan pada tabel berikut.

Tabel 3
Probit (deviasi normal + 5) sesuai dengan persentase dalam margin

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	-	2,67	2,95	3,12	3,25	3,36	3,45	3,52	3,59	3,66
10	3,72	3,77	3,82	3,87	3,92	3,96	4,01	4,05	4,08	4,12
20	4,16	4,19	4,23	4,26	4,29	4,33	4,36	4,39	4,42	4,45
30	4,48	4,50	4,53	4,56	4,59	4,61	4,64	4,67	4,69	4,72
40	4,75	4,77	4,80	4,82	4,85	4,87	4,90	4,92	4,95	4,97
50	5,00	5,03	5,05	5,08	5,10	5,13	5,15	5,18	5,20	5,23
60	5,25	5,28	5,31	5,33	5,36	5,39	5,41	5,44	5,47	5,50
70	5,52	5,55	5,58	5,61	5,64	5,67	5,71	5,74	5,77	5,81
80	5,84	5,88	5,92	5,95	5,99	6,04	6,08	6,13	6,18	6,23
90	6,28	6,34	6,41	6,48	6,55	6,64	6,75	6,88	7,05	7,33
99	0,0 7,33	0,1 7,37	0,2 7,41	0,3 7,46	0,4 7,51	0,5 7,58	0,6 7,65	0,7 7,75	0,8 7,88	0,9 8,09

Tabel 4
Koefisien x_* untuk menghitung respons Y_L dan Y_H diperkirakan oleh kuadrat terkecil pada *k* log-dosis nilai terendah dan tertinggi jika ditempatkan pada interval yang sama.

Jumlah Dosis	Y akhir yang diperkirakan	1	2	3	4	5	6	Pembagi
3	Y_L	5	2	-1				6
	Y_H	-1	2	5				6
4	Y_L	7	4	1	-2			10
	Y_H	-2	1	4	7			10
5	Y_L	3	2	1	0	-1		5
	Y_H	-1	0	1	2	3		5
6	Y_L	11	8	5	2	-1	-4	21
	Y_H	-4	-1	2	5	8	11	21

Jumlah kematian	0 atau 10	1 atau 9	2 atau 8	3 atau 6	4 atau 6
Bobot, *w*	0,3	0,7	1,0	1,2	1,3

Hitung rata-rata yang tertimbang

$$\bar{x} = \frac{\sum(wx)}{\sum w}$$

dan

$$\bar{y} = \frac{\sum(wy)}{\sum w} \qquad (2a)$$

dari jumlah bobot, Σw, empat (atau tiga) respons yang dapat diterima dalam jumlah log-dosis tertimbang yang sama, Σ(wx), dan dari probit, Σ(wy). Dari jumlah produk tertimbang, Σ(wxy) dan kuadrat tertimbang, $\Sigma(wx^2)$, hitung kemiringan b dari garis log-dosis probit dengan rumus:

$$b = \frac{\sum(wxy) - \bar{x}\sum(wy)}{\sum(wx^2) - \bar{x}\sum(wx)} \qquad (2b)$$

LD_{50} untuk uji keamanan ini, dalam mg besi per kg bobot tubuh, dihitung dengan rumus:

$$LD_{50} = anti\log[\bar{x} + (5 - \bar{y})/b] \qquad (2c)$$

Pada penetapan kuantal yang tidak termasuk dalam Farmakope ini, seperti penetapan insulin dengan mencit, perhitungan dengan probit meliputi pengaturan lain yang tidak tercantum di sini.

Jika kurva respons rata-rata $\bar{y}_t$ dari tiap dosis baku terhadap log-dosis berbentuk linier, dan *k* dosis ditempatkan dalam interval yang sama pada skala logaritma, respons yang diperkirakan (Y_L dan Y_H) pada ujung dari garis yang paling sesuai dapat langsung dihitung dengan koefisien x_* dari *Tabel 4*, yang sesuai dengan *k* log-dosis yang berturutan, dengan rumus:

$$Y_L = \frac{\sum(x_*\bar{y}_t)}{pembagi}$$

dan

$$Y_H = \frac{\sum(x_*\bar{y}_t)}{pembagi} \qquad (3)$$

Σ berarti jumlah dari nilai-nilai yang mengikutinya. Jika dibuat kurva Y_L dan Y_H terhadap log-dosis rendah dan tinggi, X_L dan X_H, nilai-nilai tersebut dapat dihubungkan dengan suatu garis lurus dengan kemiringan:

$$b = \frac{(Y_H - Y_L)}{(X_H - X_L)} \qquad (4)$$

Pada suatu log-dosis *x* baku yang dipilih respons yang diperkirakan adalah:

$$Y = \bar{y} + b(x - \bar{x}) \qquad (5)$$

$\bar{x} = (\sum x)/k$, dan $\bar{y} = (Y_L + Y_H)/2$ atau untuk perkiraan di dalam suatu kumpulan, *y* adalah respons rata-rata untuk baku dalam kumpulan.

Jika hubungan log-dosis respons adalah linier, tetapi *k* dosis (dinyatakan dalam mL) terletak dalam urutan arimatik seperti dalam *Tabel 5* (yang merujuk pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>, kemiringan b dari garis lurus yang paling sesuai dapat dihitung dengan ketentuan dalam *Tabel 5* dan respons rata-rata pada tiap dosis $\bar{y}_{t'}$ atau $T_t = f\,\bar{y}_{t'}$ yang jumlah y's(*f*) adalah tetap untuk tiap dosis, sebagai:

$$b = \frac{\sum(x_1\bar{y}_t)}{e_b{}'i} = \frac{\sum(x_1 T_t)}{e_b{}'i} \qquad (6)$$

Koefisien x_1 adalah faktor pengali yang baik dari pembedaan $(x - \bar{x})$ di sekitar log-dosis rata-rata $\bar{x}$, dan *eb'i* adalah faktor pengali yang sesuai dari $\sum(x - \bar{x})^2$. Respon *Y* perkiraan pada suatu log-dosis x dapat dihitung dengan mensubtitusi kemiringan penetapan *b* dalam *persamaan 5* dan rata-rata $\bar{y}$ baik dari semua respons baku pada seluruh penetapan ataupun dari tiap kumpulan secara terpisah.

Tabel 5

Koefisien x_1 untuk menghitung kemiringan b dari kurva log-dosis respons jika dosis ditempatkan pada skala arimetik

Jumlah dosis	Koefisien x_1 untuk menghitung *b* dari respons *y* pada dosis, dalam mL						Pembagi $e_b{}'i$	Log dosis rata-rata
	1	1,5	2	3	4	5		
4	-	-29	-12	12	29	-	14,4663	0,38908
5	-34	-	-9	5	15	23	24,7827	0,41584
5	-	-20	-11	2	11	18	13,3249	0,45105
6	-15	-8	-3	4	9	13	14,1017	0,37588

POTENSI YANG DIINTERPOLASI DARI KURVA BAKU

Jika kurva log-dosis respons baku suatu penetapan merupakan garis lengkung dan secara grafik menghubungkan titik-titik, jumlah baku yang diharapkan menghasilkan tiap respons *y* yang diamati dari sediaan uji diperkirakan dengan jalan interpolasi dari kurva dan kemudian ditentukan kadar dari larutan uji tersebut.

Jika respons baku dapat dibuat linier terhadap log-dosis, maka secara numerik dihubungkan oleh garis lurus, seperti dijelaskan pada bagian terdahulu untuk penetapan dalam kumpulan acak, kurva baku dihitung dengan *b* untuk penetapan dan untuk $\bar{y}$ untuk tiap kumpulan dan respons y_U dalam tiap tabung sediaan uji dalam kumpulan tersebut diubah ke log-potensi relatif perkiraan.

$$X = \frac{(y_U - Y_S)}{b} \qquad (7)$$

Y_S adalah respons yang diperkirakan dengan kurva baku pada log-dosis *x* perkiraan sediaan uji. Rata-rata perkiraan terpisah setiap *f* kumpulan, $M' = \sum X/f$ adalah log-potensi relatif sediaan uji.

Tabel 6

Koefisien faktorial x_1 untuk analisis uji hayati tertimbang, log-dosis baku yang berturutan (Si) dan sediaan uji (U_i) dipilah sama, masing-masing dengan banyaknya respons yang sama (*f*) yang mempunyai jumlah keseluruhan T_t

		Koefisien faktorial x_1 untuk tiap dosis									
Desain	Baris	S_1	S_2	S_3	S_4	U_1	U_2	U_3	U_4	*ei*	T_i
2,2	*a*	-1	-1			1	1			4	T
	b	-1	1			-1	1			4	T^a
	ab	1	-1			-1	1			4	T^b_{ab}
3,3	*a*	-1	-1	-1		-1	-1	1		6	T
	b	-1	0	1		1	0	1		4	T^a
	ab	1	0	-1		-1	0	1		4	T^b
	q	1	-2	1		1	-2	1		12	T^{ab}
	aq	-1	2	-1		-1	-2	1		12	T^q_{aq}
4,4	*a*	-1	-1	-1	-1	-1	1	1	1	8	T
	b	-3	-1	1	3	-3	-1	1	3	40	T^a
	ab	3	1	-1	-3	-3	-1	1	3	40	T^b
	q	1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	8	T^{ab}
	aq	-1	1	1	-1	1	-1	-1	1	8	T^q_{aq}

Untuk menghitung	Persamaan No.	Tetapan	Nilai tetapan untuk Desain		
			2,2	3,3	4,4
M'	8,10	*c*	1	4/3	5
L	26,29	*c'*	1	8/3	5

Penetapan faktorial dari respons tiap perlakuan

Jika beberapa fungsi dari respons dapat dibuat linier terhadap log-dosis, potensi yang diuji dihitung dari respons total untuk tiap perlakuan dan presisinya diukur berdasarkan interval keyakinan. Hal ini memerlukan (1) dalam unit yang sesuai respons *y* bergantung secara linier pada log-dosis dalam rentang dosis penetapan dan (2) banyaknya (*f*) respons adalah sama pada setiap tingkat dosis, baik baku maupun sediaan uji. Nilai *y'* dijumlah pada tiap tingkat dosis setiap sediaan. Pada kombinasi yang berbeda, total keseluruhan, T_t, menunjukkan secara langsung log-potensi relatif dan keabsahan penetapan uji. Koefisien faktorial pada *Tabel 6, 7* dan *8* menunjukkan cara penggabungannya. Dalam suatu baris tertentu tiap T_t dikalikan dengan koefisien yang bersangkutan dan hasil kali dijumlahkan untuk memperoleh T_i, T_i dalam baris-baris berikutnya mempunyai arti yang sama dalam semua penetapan.

T_a dalam baris pertama mengukur perbedaan dalam respons rata-rata baku dalam sediaan uji. T_b dalam baris kedua mengantarkan secara langsung kepada kemiringan gabungan dari kurva dosis-respons untuk baku dan sediaan uji. Baris ketiga sampai kelima (ab, q dan aq) digunakan untuk menguji keabsahan penetapan, seperti diterangkan pada bagian lebih lanjut. Dari total T_a dan T_b, hitung log-potensi relatif sediaan uji, sebelum disesuaikan untuk potensi perkiraannya sebagai:

$$M' = ciT_a / T_b \qquad (8)$$

i adalah interval dalam logaritma antara log-dosis yang berurutan baik baku maupun sediaan uji dan

tetapan *c* diberikan terpisah dbagian bawah tiap *Tabel* . Setiap *M'* dikoreksi menjadi log-potensi *M* dengan *persamaan 2*. Jika dosis-dosis ditempatkan tidak sama pada skala log seperti dalam *Tabel 8*, sebagai gantinya gunakan tetapan *ci* pada bagian bawah *Tabel*.

Dalam penetapan kadar yang seimbang, seperti pada penetapan kortikotropin, hitung *M'* dengan koefisien dalam *Tabel 6*. Jika satu sediaan mempunyai kurang satu dosis dari yang lainnya tetapi log-dosis yang berturutan

dari baku dan sediaan uji keduanya mempunyai selisih sebesar tetapan *interval i*, gunakan koefisien faktorial pada *Tabel 7*, untuk koreksi perbedaan sebenarnya diantara log-dosis rata-rata yang diamati, hitung dengan rumus:

$$M' = x_S - x_U + M' \qquad (9)$$

Tabel 7

Koefisien faktorial x_1 untuk menganalisis penetapan tertimbang pasrsial log-dosis baku yang berturutan *(S)* dan sediaan uji (U_1) dipilah sama, masing-masing dengan banyaknya (*f*) respons yang sama dengan jumlah keseluruhan T_t. Jika banyaknya dosis yang berurutan dari sediaan uji lebih satu dari banyaknya pada baku, tukar tempat S_1 dan U_1 dalam judul dibalikkan semua tanda dalam baris a, ab dan aq.

		Koefisien faktorial x_1 untuk tiap dosis								
Desain	Baris	S_1	S_2	S_3	S_4	U_1	U_2	U_3	*ei*	T_i
2,1	*a*	*-1*	*-1*			*2*	*1*		*6*	T_a
	b	*-1*	*1*			*0*	*1*		*2*	T_b
3,2	*a*	*-1*	*-1*	*-1*		*-1*	*-1*	*1*	*6*	*T*
	b	*-1*	*0*	*1*		*1*	*0*	*1*	*4*	T^a
	ab	*1*	*0*	*-1*		*-1*	*0*	*1*	*4*	T^b
	q	*1*	*-2*	*1*		*1*	*-2*	*1*	*12*	T^a
4,3	*a*	*-3*	*-3*	*-3*	*-3*	*4*	*4*	*4*	*84*	*T*
	b	*-3*	*-1*	*1*	*3*	*-2*	*0*	*2*	*28*	T^a
	ab	*3*	*1*	*-1*	*-3*	*-5*	*0*	*5*	*70*	T^b
	q	*3*	*-3*	*-3*	*3*	*2*	*-4*	*2*	*60*	T^{ab}
	aq	*-1*	*1*	*1*	*-1*	*1*	*-2*	*1*	*10*	$T^q{}_{aq}$

Untuk	Persamaan	Tetapan	Nilai tetapan untuk Desain		
menghitung	No.		2,1	3,2	4,3
M'	8,10	*c*	1/2	5/6	7/6
L	26,29	*c'*	¾	25/12	49/12

Pada penetapan dengan dosis yang berturutan tidak ditempatkan dalam log-interval yang sama, log-potensi relatif dari sediaan uji tunggal dapat dihitung dengan *persamaaan 8* dengan koefisien faktorial dan e_i pada *Tabel 8*.

Pada penetapan dengan dua atau lebih sediaan uji menggunakan baku yang sama, dengan garis dosis-respons yang sejajar di dalam kesalahan eksperimental, tiap log-potensi relatif dapat dihitung dengan kemiringan penetapan yang sama sebagai berikut: Untuk tiap sediaan, tentukan faktor kemiringan $Tb' = \sum(x_1 T_t)$ atau $\sum(x_1 Y)$, harga-harga x_1 adalah koefisien faktorial untuk baku dalam baris yang sesuai *b* dari *Tabel 6* atau *Tabel 8*. Log-potensi relatif dari tiap sediaan uji adalah:

$$M' = cih'T_a / 2\sum T_b' \qquad (10)$$

h' adalah banyaknya harga-harga T_b', yang dijumlahkan dalam denominator.

Penetapan dari perbedaan respons Jika dosis baku dan sediaan uji dibuat berpasangan dan perbedaan respons dihitung untuk tiap pasangan, perbedaan ini tidak dipengaruhi oleh variasi dalam kepekaan rata-rata pembacaan pasangan. Penetapan insulin dengan 2 dosis yang dibuat berpasangan, sesuai dengan desain pertama dalam *Tabel 6*, dan memerlukan empat kumpulan kelinci yang sama, masing-masing disuntik dua kali seperti yang tertera pada *Penetapan Potensi Insulin* <161>. Perbedaan (*y*) dalam respons gula darah dari tiap kelinci terhadap kedua perlakuan mengarah ke log-potensi relatif M' (lihat dua paragraph pertama dari bab *Perhitungan potensi dari penetapan tunggal*). Injeksi Oktositosin ditetapkan berdasarkan perubahan tekanan darah pada hewan percobaan tunggal setelah penyuntikan bergantian dari dosis tunggal baku dan satu dari dua dosis sediaan uji. Perhitungan potensi dari perbedaan respons sedian uji dan rata-rata dari dua respons yang berdekatan baku adalah setara dengan desain pertama pada *Tabel 7* dengan membalikkan S dan U, I adalah log-interval di antara dua tingkat dosis sediaan uji.

Tabel 8

Koefisien faktorial x_1 untuk menganalisis penetapan dengan sekuen 3- atau 4-dosis sebesar 1,5; 2,0; 3,0 dan 4,0 tiap dosis mempunyai banyak respons (*f*) yang sama

		Dosis Baku				Dosis sediaan Uji					
Desain	Baris	*1,5*	*2,0*	*3,0*	*4,0*	*1,5*	*2,0*	*3,0*	*4,0*	e_i	T_i
4,4	*a*	*-1*	*-1*	*-1*	*-1*	*-1*	*1*	*1*	*1*	8	*T*
	b	*-29*	*-12*	*12*	*29*	*-29*	*-12*	*12*	*29*	3940	T^a
	ab	*29*	*12*	*-12*	*-29*	*-29*	*12*	*12*	*29*	3940	T^b
	q	*1*	*-1*	*-1*	*1*	*1*	*-1*	*-1*	*1*	8	T^{ab}
	aq	*-1*	*1*	*1*	*-1*	*1*	*-1*	*-1*	*1*	8	$T^q{}_{aq}$
3,3	*a*	*-1*	*-1*	*-1*		*1*	*1*	*1*		*6*	T_i
	b	*-25*	*-3*	*28*		*-25*	*-3*	*28*		2836	*T*
	ab	*25*	*3*	*-28*		*-25*	*-3*	*28*		2836	T^a
	q	*31*	*-53*	*22*		*31*	*-53*	*22*		8508	T^b
	aq	*-31*	*53*	*-22*		*31*	-53	*22*		8508	T^{ab}
											$T^q{}_{aq}$
3,3	*a*		*-1*	*-1*	*-1*		*1*	*1*	*1*	*6*	*T*
	b		*-28*	*3*	*25*		*-28*	*3*	*25*	2836	T^a
	ab		*28*	*-3*	*-25*		*-28*	*3*	*25*	2836	T^b
	q		*22*	*-53*	*31*		*22*	*-53*	*31*	8508	T^{ab}
	aq		*-22*	*53*	*-31*		*22*	*-53*	*31*	8508	$T^q{}_{aq}$

Kesalahan Eksperimental dan Uji Keabsahan Penetapan Istilah yang digunakan di sini, "kesalahan eksperimental", merujuk ke variasi sisa dalam respons dari indikator biologik, bukan untuk kesalahan dalam prosedur atau untuk nilai menyimpang yang memerlukan penggantian. Kesalahan eskperimental diukur berkenaan dengan variansi kesalahan pada respons tunggal atau unit lain, yang dinyatakan secara seragam sebagai s^2, meskipun ada perbedaan dalam definisi unit. Hal ini diperlukan dalam uji keabsahan penetapan dan dalam menghitung interval keyakinan.

Variansi Kesalahan Dosis Ambang Masing-masing dosis ambang diukur secara langsung dalam beberapa penetapan. Pada penetapan Digitalis masing-masing dosis ambang dinyatakan dengan simbol z, banyaknya atau frekuensi *z* oleh *f*, dan jumlah dari z untuk tiap sediaan oleh *T*, dengan subskrip *S* dan *U* masing-masing untuk baku dan sediaan uji. Hitung variansi kesalahan dari *z* sebagai:

$$s^2 = \frac{\left[\sum z^2 - \frac{T_S^2}{f_S} - \frac{T_U{}^2}{f_U}\right]}{n} \qquad (11)$$

$n = f_S + f_U - 2$ derajat bebas. Dalam penetapan lain, tiap log-dosis ambang sediaan uji yang diinjeksikan dikurangi log-dosis baku yang bersangkutan pada kelinci yang sama untuk memperoleh perbedaan individual *x*. Karena tiap *x* mungkin positif atau negatif (+ atau −), maka perlu diperhatikan tanda yang benar pada semua penjumlahan. Nyatakan total *x* untuk hewan yang diinjeksi dengan baku pada hari kedua sebagai T_2. Hitung variansi kesalahan dari *x* dengan n = *N – 2* derajat bebas sebagai:

$$s^2 = \frac{\left[\sum x^2 - \frac{T_S^2 + T_2{}^2}{f}\right]}{n} \qquad (12)$$

N adalah total jumlah kelinci untuk menyelesaikan penetapan, tidak termasuk penggantian nilai hilang untuk menyelamatkan ukuran dari dua kumpulan.

Variasi kesalahan dari Respons Individual Pada penetapan di farmakope, perbedaan dalam dosis yang mengubah respons rata-rata diperkirakan tidak mempengaruhi variabilitas dalam respons. Perhitungan variansi kesalahan tergantung pada desain penetapan dan bentuk pengaturan untuk setiap nilai yang hilang. Tiap respons lebih dulu diubah ke dalam unit *y* yang digunakan dalam menghitung potensi. Tentukan variansi kesalahan tunggal dari kombinasi deviasi *y* sekitar rata-rata untuk tiap tingkat dosis, jumlahkan untuk setiap tingkat. Nilai *y* yang meragukan dapat diuji seperti dijelaskan pada *Peniadaan data pengamatan yang menyimpang*, dan nilai menyimpang yang telah terbukti dapat diganti

sebagai nilai yang seperti yang tertera pada *Penggantian nilai yang hilang.*

Dalam desain yang paling sederhana, unit respons diatur secara acak untuk tiap tingkat dosis, seperti pada penetapan kortikotropin. Jika nilai yang hilang diganti dengan menambahkan rata-rata *y* yang tersisa pada suatu tingkat dosis kepada totalnya, maka derajat bebas (*n*) pada variansi kesalahan dikurangi dengan satu untuk tiap penggantian, tetapi tidak diperlukan perubahan lain dalam perhitungan. Dengan menganggap bahwa *f* sama untuk semua dosis atau kelompok, hitung variansi kesalahan dari variasi dalam dosis untuk semua nilai *y* sebagai berikut:

$$s^2 = \frac{\left[\sum y^2 - \frac{T_t^2}{f}\right]}{n} \qquad (13)$$

T_t adalah total pada tiap dosis dari nilai *f* dari *y*, terdapat sebanyak *k* total T_t dan derajat bebas $n = \sum f - k$, dengan $\sum f$ dikurangi 1 untuk penggantian.

Jika variasi dalam *f* diatur dengan mengurangkan nilai rata-rata kelompok dari total kelompok, hitung variansi kesalahan dari *y* yang diamati dan total T_t yang tidak diatur sebagai:

$$s^2 = \frac{\left[\sum y^2 - \sum\left(\frac{T_t^2}{f}\right)\right]}{n} \qquad (14)$$

$n = f - k$

Dalam perhitungan hasil penetapan menggunakan koefisien dari *Tabel 6* atau *Tabel 8*, s^2 dapat dihitung dari respons *y* untuk tiap *h* sediaan, meliputi *h* sediaan uji dan tingkat dosis baku yang berkaitan. Untuk tiap sediaan, hitung $T^1 = \sum y$ dan faktor kemiringan $T_b = (x_1 y)$, nilai dari x_1 adalah kooefisien faktorial untuk baku pada baris *b* yang sesuai *Tabel 6* atau *Tabel 8*. Variansi kesalahan penetapan adalah:

$$s^2 = \frac{\left[\sum y^2 - \frac{\sum T'^2}{k} - \frac{2(\sum T_b)^2}{h' e_b f}\right]}{n} \qquad (15)$$

derajat bebas $n = h'(k-1) - 1$, dan e_b adalah e_i dari *Tabel* dan baris yang sama sebagai koefisien x_1.

Variasi kesalahan pada Desain Terbatas Pada beberapa penetapan, respons individual terjadi dalam tiga atau lebih kumpulan acak. Contoh kumpulan adalah pasangan hewan dalam penetapan vitamin D, daerah-daerah bening dalam tiap lempeng pada penetapan antibiotik. Masing-masing nilai *y* dari penetapan ini disusun dalam Tabel dua arah, tiap kolom menunjukkan perlakuan atau dosis yang berbeda dan tiap baris menunjukkan kumpulan acak. Nilai-nilai yang hilang dapat diganti seperti yang dijelaskan pada *Penggantian nilai-nilai yang hilang*. Total kolom *k* adalah T_t yang diperlukan untuk analis desain tertimbang. Total baris $f(T_r)$ menunjukkan sumber variasi yang tidak mempengaruhi potensi yang diperkirakan dan oleh sebab itu dikeluarkan dari kesalahan penetapan. Hitung perkiraan variansi kesalahan dari kuadrat masing-masing y dan jumlah marginal, sebagai:

$$s^2 = \frac{\left[\sum y^2 - \frac{\sum T_t^2}{k} - \frac{\sum T_t^2}{f} - \frac{T^2}{N}\right]}{n} \qquad (16)$$

$T = \sum T_y = \sum T_{t'}$ dan $n = (k-1)(f-1)$ derajat bebas harus dikurangi dengan satu untuk tiap perbedaan dalam tabel asal yang telah diisi dengan perhitungan.

Jika urutan perlakuan merupakan sumber variasi tambahan yang penting, pengaruhnya dapat dikoreksi dengan rejim dosis untuk suatu seri dari *n'* kuadrat Latin dengan *k* baris secara bersama. Buat *Tabel* pengamatan respons *y* dari tiap hewan penetapan dalam kolom yang terpisah menurut urutan dosis. Respons dari tiap *k* dosis terjadi sering kali sama dalam tiap *k* baris dan dalam *n'k* kolom, *n* adalah banyaknya kuadrat Latin. Jumlahkan respons *y* dalam tiap baris (T_r) dalam tiap kolom (T_c), dan dalam *Tabel* yang terpisah, untuk tiap dosis atau perlakuan (T_t). Suatu pengamatan yang hilang dapat diganti menggunakan persamaan *1a* seperti dijelaskan pada *Penggantian nilai yang hilang*. Hitung variasi kesalahan dari kuadran masing-masing *y* dan dari total marginal dan perlakuan sebagai:

$$s^2 = \frac{\left[\sum y^2 - \frac{\sum T_t^2}{n'k} - \frac{\sum T_c^2}{k} - \frac{\sum T_t^2}{n'k} - \frac{2T^2}{N}\right]}{n} \qquad (16a)$$

$T = \sum y_y = \sum T_r = \sum T_c = \sum T_{t'}$ dan $N = (k-1)(nk-2)$

derajat bebas harus dikurangi dengan satu untuk tiap perbedaan dalam tabel asal yang telah diisi dengan perhitungan.

Pada penetapan dengan reaksi yang terjadi dalam pasangan, perbedaan di antara hewan penetapan atau reaksi pasangan secara otomatis dipisah-pisah dengan menghitung penetapan dari perbedaan dalam suatu pasangan sebagai respons. Pada insulin, respons adalah perbedaan *y* dalam gula darah pada kelinci tunggal setelah dua kali penyuntikan seperti tertera pada *Penetapan Potensi Insulin* <161>. Setelah pengaturan untuk kehilangan kelinci selama

penetapan, hitung variansi kesalahan dan respons pada semua empat kelompok dan dari total kelompok $T_i = T_1$ hingga T_4 sebagai :

$$s^2 = \frac{\left[\sum y^2 - \frac{\sum T_i^2}{f}\right]}{n} \qquad (17)$$

banyaknya kelinci *f* adalah sama dalam tiap kelompok dan derajat bebas *n = 4 (f – 1)*, dikurangi dengan satu untuk setiap penggantian kelinci yang hilang selama penetapan. Pada penetapan *Injeksi Oksitosin*, setiap *y* menunjukkan perbedaan antara respons tekanan darah terhadap suatu dosis sediaan uji dan respons rata-rata untuk dua dosis baku yang berdekatan. Hitung variansi kesalahan dari *y* sebagai:

$$s^2 = \frac{\left[\sum y^2 - \frac{T_i^2 - T_2^2}{f}\right]}{n} \qquad (18)$$

n = 2(f – 1) derajat bebas; T_1 adalah total *y* untuk dosis rendah sediaan uji dan T_2 untuk dosis tinggi.

Pada penetapan secara mikrobiologi yang dihitung dengan interpolasi dari suatu kurva baku, ubah tiap perbedaan antara respons pasangan terhadap unit log-dosis, *X*, menggunakan *persamaan 7*. Dengan setiap perbedaan *X* sebagai unit, suatu komposit s^2 dihitung dari variasi nilai-nilai *X* dalam *f* untuk tiap sediaan uji, dijumlahkan dari semua *h* sediaan uji dalam penetapan sebagai:

$$s^2 = \frac{\left[\sum X^2 - \sum\left(\frac{T_x^2}{f}\right)\right]}{n} \qquad (19)$$

$T_x = \sum X$ untuk sediaan uji tunggal dan derajat bebas $n^x = \sum f - h$.

Pengujian Keabsahan Penetapan Sebagai tambahan pada persyaratan yang khusus dalam tiap monografi dan kombinasi kurva log-dosis respons dengan kemiringan yang signifikan seperti yang tertera pada *statistik C* dalam bagian selanjutnya, dua kondisi menentukan keabsahan dari masing-masing penetapan faktorial: (1) kurva log-dosis respons sediaan uji harus sejajar dengan kurva baku di dalam kesalahan eksperimental, dan (2) kedua kurva tidak menyimpang secara signifikan dari garis lurus. Jika penetapan sudah dibuat secara acak sempurna atau terdiri dari kumpulan acak, pengujian yang diperlukan adalah menghitung dengan koefisien faktorial untuk *ab*, *q*, dan *aq* dari *Tabel 6* sampai *Tabel 8* dan total perlakuan T_t. Jumlahkan hasil kali koefisien dalam tiap baris yang bersangkutan dengan T_t untuk mendapatkan total hasil kali T_i, yang subskrip *i* masing-masing berlaku untuk *ab*, *q*, dan *aq*. Masing-masing dari ketiga perbandingan T_i^2/ef dihitung dengan nilai e_i yang sesuai dari tabel dan dengan *f* yang sama dengan banyaknya *y* dalam tiap T_t. Pada baris *ab* diuji kesejajaran garis dosis-respons dan ini adalah satu-satunya pengujian yang ada pada penetapan dengan 2 dosis. Dengan tiga atau lebih dosis dari kedua sediaan, dalam baris *q* adalah pengujian lengkungan yang dikombinasi pada arah yang sama, dan dalam baris *aq* pengujian lengkungan yang terpisah pada arah yang berlawanan. Jika tiap perbandingan dalam penetapan dengan 3 atau 4 dosis melebihi s^2 sebesar tiga kali lipat, hitung:

$$F_3 = \frac{\sum\left(\frac{T_i^2}{ef}\right)}{3s^2} \qquad (20)$$

Untuk penetapan dengan 2 dosis, hitung:

$$F_1 = \frac{T_{ab}^2}{e_{ab} f s^2} \qquad (21)$$

dan untuk penetapan 3,2 (*Tabel 7*) tentukan:

$$F_2 = \frac{\sum\left(\frac{T_i^2}{ef}\right)}{2s^2} \qquad (22)$$

Untuk suatu penetapan absah F_1, F_2 atau F_3 tidak melebihi nilai yang tertera pada *Tabel 9* (pada kemungkinan 1 dalam 20) untuk derajat bebas *n* dalam s^2.

Suatu penetapan dapat tidak memenuhi uji keabsahan dan masih digunakan untuk memperkirakan potensi yang kemudian dapat dikombinasi dengan hasil penetapan yang kedua untuk sediaan uji yang sama seperti diuraikan pada bagian lebih lanjut. Suatu tingkat dosis akhir baik baku maupun sediaan uji atau keduanya dapat berada di luar daerah linier. Dengan tiga atau lebih tingkat dosis dan nilai-nilai T_a T_{ab}, dan T_{aq}, yang relatif besar, total respons T_t pada suatu dosis akhir dari suatu sediaan dapat mendekati batas tertinggi atau terendah dan menjadi penyebab nilai-nilai yang besar T_{ab} dan T_{aq}. T_t dapat dihilangkan dan penetapan dihitung kembali dengan desain yang sesuai pada *Tabel 7*. Jika penetapan kemungkinan memenuhi pengujian dalam *persamaan 20* atau *22*, hasil potensi yang didapat , *M*, dapat dikombinasi dengan hasil dari penetapan kedua dalam menghitung log-potensi sediaan uji seperti yang yang tertera pada *Kombinasi dari penetapan yang berdiri sendiri*. Jika T_a tidak signifikan tetapi T_q menunjukkan garis lengkung kombinasi yang

signifikan, dosis yang terbesar (atau terkecil) dari kedua sediaan yang mungkin terlalu besar (atau terlalu kecil). Penghilangan nilai-nilai tersebut dapat menghasilkan penetapan yang absah dengan koefesien faktorial untuk desain yang lebih kecil berikutnya pada *Tabel 6* atau *Tabel 8*. T_q atau $\sum T_q$ yang signifikan secara statistik dapat diabaikan dan semua tingkat dosis dipakai tanpa menyebabkan bias log-potensi *M'* yang dihitung dari interval keyakinan lebih besar dari 5% apabila kesamaan berikut benar:

$$\frac{T_b^{\,2}}{e_b} \rangle \frac{100 T_q^{\,2}}{e_q}$$

atau

$$\frac{\left(\sum T'_b\right)^2}{e_b} \rangle \frac{100\left(\sum T'_q\right)^2}{e_q} \qquad (23)$$

tiap T_b' dan T_q', dihitung dengan T_t (atau *y*) untuk sediaan tunggal dikali koefisien untuk Baku dalam baris *b* dan *q* berurutan. Jika T_a dan T_{ab} keduanya signifikan pada penetapan dengan 2 dosis, satu T_t mungkin di luar daerah linier. Kadang-kadang perkiraan awal atau potensi perkiraan dapat dihitung dari nilai T_t yang tersisa dan desain pertama dalam *Tabel 7*. Pada penetapan insulin dan obat-obat lain yang responnya dibuat berpasangan, uji kesejajaran sedemikian tidak peka sehingga dihilangkan. Jika tabung-tabung dalam tiap kumpulan diatur secara sistematik sebagai ganti cara acak pada penetapan mikrobiologi, uji keabsahan dapat mempunyai bias dari pengaruh posisi.

INTERVAL DAN BATAS KEYAKINAN DARI POTENSI

Uji hayati memberikan suatu perkiraan dari potensi sebenarnya dari sediaan uji. Perkiraan tersebut terletak dalam suatu interval keyakinan, yang dihitung sedemikian rupa sehingga kemungkinan tidak lebih dari 1 dalam 20 (*P = 0,05*) bahwa potensi sebenarnya lebih besar dari batas tertinggi interval keyakinan atau lebih rendah dari batas terendah. Mengingat interval tersebut ditentukan oleh sejumlah faktor yang dapat mempengaruhi perkiraan potensi, presisi yang diperlukan untuk sebagian besar uji hayati diberikan dalam monografi dengan istilah interval keyakinan, yang berhubungan secara langsung dengan potensi atau logaritmanya.

Perhitungan umum Meskipun banyak bentuknya, uji hayati dapat digolongkan dalam dua kategori umum: (1) log-potensi dihitung langsung dari harga rata-rata atau perbedaan rata-rata, dan (2) dihitung dari rasio dua statistik.

(1) Bila log-potensi dari suatu penetapan dihitung sebagai rata-rata dari beberapa log-potensi yang diperkirakan mempunyai presisi lebih kurang sama, log-interval keyakinan adalah:

$$L = \frac{2\,st}{\sqrt{k}} \qquad (24)$$

s adalah deviasi baku dari log-potensi perkiraan tunggal, *t* dibaca dari *Tabel 9* dengan derajat bebas *n* dalam *s*, dan *k* adalah banyaknya perkiraan yang dirata-ratakan. Persamaan yang serupa digunakan dan log-potensi dihitung sebagai rata-rata *x* dari *k* perbedaan *x*, dengan deviasi baku *s* dari suatu *x* tunggal. Dalam hal manapun, log-potensi M perkiraan terletak ditengah interval keyakinan, sehingga internal keyakinan adalah:

$X_M = M + \frac{1}{2}L$ dan $M = M - \frac{1}{2}L$ atau $X_M = M \pm \frac{1}{2}L$ *(25)*

Batas-batas tertinggi dan terendah diubah menjadi antilogaritma untuk mendapatkan batas-batas potensi yang jelas.

(2) Lebih sering, log-potensi atau potensi dihitung dati suatu rasio dan dalam hal ini panjang dari interval keyakinan dinyatakan sebagai log-interval dalam persamaan

$$L = 2\sqrt{(C-1)\,(CM'^2 + c'i'^2)} \qquad (26)$$

Tabel 9

Nilai-nilai *t*, t^2, *Fi* dan X^2 untuk derajat bebas n yang berbeda yang akan dilebihi dengan suatu probabilitas P = 0,05 (atau 0,95 rentang keyakinan)*

n	*t*	$T^2 = F_1$	F_2	F_3	X^2	*n*	*t*	$T^2 = F_1$	F_2	F_3	X^2
1	12,706	161,45	-	-	3,84	19	2,093	4,381	3,52	3,13	30,1
2	4,303	18,51	19,00	19,16	5,99	20	2,086	4,351	3,49	3,10	31,4
3	3,182	10,128	9,55	9,28	7,82	21	2,080	4,325	3,47	3,07	32,7
4	2,776	7,709	6,94	6,59	9,49	22	2,074	4,301	3,44	3,05	33,9
5	2,571	6,608	5,79	5,41	11,07	23	2,069	4,279	3,42	3,03	35,2
6	2,447	5,987	5,14	4,76	12,59	24	2,064	4,260	3,40	3,01	36,4
7	2,365	5,591	4,74	4,35	14,07	25	2,060	4,242	3,38	2,99	37,7
8	2,306	5,318	4,46	4,07	15,51	26	2,056	4,225	3,37	2,98	38,9
9	2,262	5,117	4,26	3,86	16,92	27	2,052	4,210	3,35	2,96	40,1

10	2,228	4,965	4,10	3,71	18,31	28	2,048	4,196	3,34	2,95	41,3
11	2,201	4,844	3,98	3,59	19,68	29	2,045	4,183	3,33	2,93	42,6
12	2,179	4,747	3,89	3,49	21,03	30	2,042	4,171	3,32	2,92	43,8
13	2,160	4,667	3,81	3,41	22,36	40	2,021	4,085	3,23	2,84	55,8
14	2,145	4,600	3,74	3,34	23,68	60	2,000	4,001	3,15	2,76	79,1
15	2,131	4,543	3,68	3,29	25,00	120	1,980	3,920	3,07	2,68	146,6
16	2,120	4,494	3,63	3,24	26,30	α	1,960	3,841	3,00	2,60	-
17	2,110	4,451	3,59	3,20	27,59						
18	2,101	4,414	3,55	3,16	28,87						

* adopsi dari bagian-bagian Tabel III hingga IV dari "Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research", R.A. Fisher and F.Yates, Oliver and Boyd, Ltd., Edinburgh.

M' adalah log-potensi relatif seperti yang telah didefinisikan dalam *Perhitungan Potensi dari suatu Penetapan Tunggal*; *i* adalah log-interval dosis yang berurutan dan *c* adalah tetapan karakteristik dari prosedur penetapan. Istilah *C* tergantung pada ketepatan dengan kemiringan kurva dosis-respons telah ditentukan. (Hal ini kadang-kadang dinyatakan dalam istilah *g = (C – 1)/C)*. Dalam penetapan faktorial dihitung sebagai:

$$C = \frac{T_b^{\,2}}{\left(T_b^{\,2} - e_b f s^2 t^2\right)} \qquad (27)$$

s^2 adalah variansi kesalahan dari pengamatan tunggal, t^2 dibaca dari *Tabel 9* dengan derajat bebas dalam s^2; *f* adalah banyaknya respons dalam tiap T_t yang digunakan untuk menghitung T_b dan T_b serta e_b dihitung dengan koefisien faktorial untuk baris *b* dalam *Tabel 6* hingga *Tabel 8*. Variansi kesalahan s^2 dalam *persamaan 26* tergantung pada desain penetapan, seperti yang ditunjukkan untuk setiap obat pada bagian selanjutnya. Pada penetapan yang absah *C* merupakan bilangan positif.

Dalam penetapan dua atau lebih sediaan uji terhadap baku bersama, semuanya dengan kurva dosis-respons yang sejajar dalam batas kesalahan eksperimental, *C* dapat dihitung dengan variansi kesalahan s^2 untuk penetapan dan dengan kemiringan penetapan sebagai:

$$C = \frac{\left(\sum T'_b\right)^2}{\left(\sum T_b'\right)^2 - \frac{e_b f h' s^2 t^2}{2}} \qquad (28)$$

Faktor kemiringan $T_b' = \sum (x_1 T_t)$ atau $\sum (x_1 y)$ untuk tiap h' sediaan, termasuk baku, dihitung dengan koefisein faktorial x_1 untuk baku dalam baris *b* yang sesuai dari *Tabel 6* hingga *Tabel 8*. Jika total perlakuan T_t mencakup satu atau lebih penggantian untuk respons yang hilang, ganti $e_b f$ dalam *persamaan 27* atau $e_b fh/2$ dalam *persamaan 28* dengan $f^2 \sum(x_1^2/f')$, tiap x_1 adalah koefisien faktorial dalam baris *b* dari *Tabel 6* hingga *Tabel 8*, dalam bab ini, dan *f'* adalah banyaknya respons dalam T_t yang bersangkutan, sebelum menambahkan pengganti. Dengan *C* ini, hitung interval keyakinan sebagai :

$$L = 2\sqrt{(C-1)\left(CM^2 + \frac{c' i^2 h'}{2}\right)} \qquad (29)$$

Dalam penetapan yang dihitung dari suatu rasio, log-potensi *M* yang paling mungkin terletak tidak tepat di tengah interval keyakinan. Batas keyakinan tertinggi dan terendah dalam logaritma adalah :

$$X_M = logR + CM' + \tfrac{1}{2}L \text{ dan } logR = CM' - \tfrac{1}{2}L \qquad (30)$$

C sering kali agak lebih besar sedikit dari satuan, dan makin tepat cara penetapannya, harga *C* makin mendekati tepat 1. $R = z_s/z_u$ adalah perbandingan dosis baku dan sediaan uji yang bersesuaian atau potensi perkiraan dari sediaan uji. Batas keyakinan tertinggi dan terendah dalam log-potensi diubah secara terpisah menjadi antilogaritmanya untuk memperoleh potensi yang bersesuaian.

Interval Keyakinan untuk Penetapan Individual
Oleh karena interval keyakinan dapat berbeda dalam rincian dari pola-pola umum di atas, maka hitung untuk tiap penetapan dengan cara-cara khusus yang diberikan di bawah nama bahan pada paragraf berikut.

Penetapan Antibiotik Interval keyakinan dapat dihitung dengan *persamaan 24* dan *persamaan 25*.

Kalsium pantotenat Untuk log-potensi yang diperoleh dengan interpolasi dari kurva baku, interval keyakinan dapat dihitung dengan *persamaan 19* dan *persamaan 24*. Untuk log-potensi yang dihitung dengan *persamaan 8* dan *persamaan 10*, s^2 dapat dihitung dengan *persamaan 15*, *C* dengan *persamaan 27* atau *persamaan 28*, dan interval keyakinan *L* dengan *persamaan 26* dan *persamaan 29*.

Injeksi Kortikotropin Hitung log interval keyakinan dengan *persamaan 26* dan *persamaan 27*, koefisien dan tetapan dalam *Tabel 6* untuk penetapan 3 dosis, dan s^2 seperti yang ditentukan dengan *persamaan 13* atau *persamaan 14*.

Digitalis Hitung interval keyakinan sebagai :

$$L = 2\sqrt{(C-1)\,C\left(\frac{\bar{z}_s}{\bar{z}_u}\right)^2 + \left(\frac{f_u}{f_s}\right)} \qquad (31)$$

f_u dan f_s adalah banyaknya pengamatan pada sediaan uji dan pada bak, dan

$$C = \frac{\bar{z}_u{}^2}{\bar{z}_u{}^2 - \dfrac{s^2 t^2}{f_u}} \qquad (32)$$

ditentukan dengan s^2 dari *persamaan 11*. Batas keyakinan untuk potensi dalam unit F1 adalah :

$$X_{p^*} = R\left[C\left(\frac{\bar{z}_s}{\bar{z}_u}\right)^2 \pm \tfrac{1}{2}L\right] \qquad (33)$$

definisi *R* dapat dilihat pada daftar istilah simbol.

Gonadotropin Korionik Lakukan seperti untuk *Injeksi Korikotropin*.

Heparin Natrium Bila dua penentuan terpisah log-potensi *M* berbeda lebih dari 0,05; lakukan penetapan tambahan dan hitung variansi kesalahan dari *M* di antara nilai-nilai *N* sebagai :

$$s^2 = \frac{\left[\sum M^2 - \dfrac{\left(\sum M\right)^2}{N}\right]}{n} \qquad (34)$$

$n = N-1$ derajat kebebasan. Dengan nilai-nilai ini, tentukan interval keyakinan dalam logaritma *(L)* dengan *persamaan 24*.

Injeksi Insulin Hitung variasi kesalahan (s^2) dari *y* dengan *persamaan 16* dan *C* sebagai :

$$C = \frac{T_b{}^2}{\left(T_b{}^2 - s^2 t^2 N\right)} \qquad (35)$$

t^2 dari *Tabel 9* tergantung kepada $n = 4(f-1)$ derajat bebas dalam s^2 dan $N = 4\ f$ adalah jumlah dari perbedaan dalam empat kelompok. Dengan *persamaan 26* hitung interval keyakinan *L* dalam logaritma, dengan $c'i^2 = 0{,}09062$. Batas keyakinan tertinggi dan terendah dalam unit Insulin FI diperoleh dari antilogaritma dari X_M pada *persamaan 30*.

Injeksi Oksitosin Hitung perkiraan log interval keyakinan dengan *persamaan 26*, sebagai berikut :

$$C = \frac{(T_2 - T_1)^2}{\left[(T_2 - T_1)^2\right] - \dfrac{4(f+1)s^2 t^2}{3}} \qquad (36)$$

s^2 ditentukan dengan *persamaan 18* dan

$$c' = \frac{4f - 1}{8(f+1)} \qquad (37)$$

Aktivitas Vitamin B12 Lakukan seperti *Kalsium Pantotenat*.

Kombinasi dari Penetapan yang Berdiri Sendiri

Bila metodenya memungkinkan, tambahan hewan dapat ditambahkan pada penetapan yang kurang presisi hingga hasil-hasil yang digabungkan mengurangi interval keyakinan dalam batas yang ditentukan dalam monografi. Jika diperlukan dua atau lebih penetapan yang berdiri sendiri, masing-masing ditujukan kepada log-potensi *M*, harga *M* digabungkan untuk menentukan potensi rata-rata tertimbang dari sediaan uji. Kecuali pada penetapan *Heparin Natrium* yang log-potensi sama besar disetimbangkan, ketepatan relatif dua atau lebih *M* terpisah menentukan bobot yang ditentukan untuk setiap nilai dalam menghitung harga rata-rata dan interval keyakinannya.

Sebelum menggabungkan dua atau lebih *M* terpisah yang diperkirakan, konsistensi bersamanya harus diuji. Bila harga-harga *M* konsisten, masing-masing interval keyakinannya akan tumpang tindih atau bila tumpang tindihnya kecil, hitung harga pendekatan χ_M^2. Tentukan dari tiap *h* penetapan individual suatu bobot *w*, yang dinyatakan sebagai :

$$w = \frac{4t^2}{L^2} \qquad (38)$$

dengan panjang interval keyakinan *L* yang dihitung dengan persamaan yang sesuai dari bagian terdahulu, dan t^2 dibaca dari *Tabel 9* untuk derajat bebas *n* dalam variansi kesalahan pengujian. Jumlahkan masing-masing bobot untuk memperoleh $\sum w$. Kemudian suatu pendekatan x^2 dengan *h-1* derajat bebas ditentukan sebagai :

$$Pendeka\tan X_M{}^2 = \sum\left(wM^2\right) - \frac{\left\{\sum\left(wM\right)\right\}^2}{\sum w} \qquad (39)$$

Untuk dua penetapan dengan log-potensi M_1 dan M_2 dan bobot w_1 *dan* w_2, *persamaan 35* disederhanakan menjadi :

$$Pendeka\tan X_M{}^2 = \frac{w_1 w_2\left(M_1 - M_2\right)^2}{w_1 + w_2} \qquad (40)$$

dengan satu derajat bebas. Jika pendekatan χ_M^2 benar-benar terletak di bawah nilai kritis χ^2 dalam *Tabel 9*, gunakan bobot *w* dalam menghitung log-potensi rata-rata *M* dan interval keyakinan *L*. Jika χ_M^2 mendekati atau melebihi nilai kritis ini, sebagai gantinya gunakan semi-bobot *w'* (*persamaan 47* ketika menghitung M).

Hitung log-potensi rata-rata M dari dua atau lebih penetapan yang sama-sama konsisten sebagai:

$$\overline{M} = \frac{\sum(wM)}{\sum w} \qquad (41)$$

Ini adalah nilai tunggal yang paling mungkin di dalam interval keyakinan gabungan dengan panjang L_c ditetapkan sebagai akar dari:

$$L_C^{\,2} = \frac{4t_L^{\,2}}{\sum w}\left[1+\frac{4}{\sum^2 w}\sum\frac{w\{(\sum w)-w\}}{n'}\right] \qquad (42)$$

tiap $n' = n - 4(h-2)/(h-1)$ dan t_L^2 diinterpolasi dari *Tabel 9* dengan derajat bebas:

$$n_L = \frac{\sum^2 w}{\sum\left(w^2/n\right)}$$

Untuk dua penetapan (h = 2) dengan log-potensi M_1 dan M_2 dan bobot w_1 dan w_2, persamaan di atas dapat ditulis kembali sebagai:

$$L_C^{\,2} = \frac{4t_L^{\,2}}{\sum w}\left[1+\frac{4w_1w_2}{\sum^2 w}\left(\frac{1}{n_1}+\frac{1}{n_2}\right)\right] \qquad (43)$$

$\sum w = w_1 + w_2$. Apabila L_c interval keyakinan untuk suatu perkiraan kombinasi, tidak melebihi persyaratan dalam monografi, batas keyakinan tertinggi dan terendah dalam ½ L_c di atas dan di bawah *M*, untuk memperoleh interval keyakinan mendekati 95%.

Jika variasi potensi hasil penetapan anatara *h* penentuan terpisah, seperti diuji dengan χ_M^2, mencapai atau melebihi *P = 0,05*, beberapa perkiraan ditetapkan semi-bobot *w'*. Dari bobot *w*, hitung variansi dari tiap *M* sebagai:

$$V = \frac{1}{w} = \frac{L^2}{4t^2} \qquad (44)$$

Hitung variansi heterogenitas antara penetapan sebagai :

$$v = \frac{\sum M^2 - \dfrac{\sum(M)^2}{h}}{h-1} - \frac{\sum V}{h} \qquad (45)$$

Atau, bila h = 2

$$v = \frac{(M_1-M_2)^2}{2} - \frac{V_1+V_2}{2} \qquad (46)$$

Bila *V* bervariasi secara jelas hingga *v* yang dihitung seperti di atas merupakan angka negatif, sebagai gantinya hitung suatu perkiraan *v* dengan menghilangkan bagian setelah tanda minus pada *persamaan 45* dan *persamaan 46*.

Semi-bobot dinyatakan sebagai :

$$w' = \frac{1}{(V+v)} \qquad (47)$$

Substitusi *w'* dan $\sum w'$ untuk *w* dan $\sum w$ dalam *persamaan 41* untuk memperoleh rata-rata semi-bobot *M*. Hal ini terletak dekat dengan tengah interval keyakin-an dari perkiraan panjang L_c,

$$L_{c'}^{\,2} = \frac{4t^2}{\sum w'} \qquad (48)$$

dan t^2 dari *Tabel 9* mempunyai $\sum n$ derajat bebas.

Jika χ_M^2 pada *persamaan 39*, dari $h = 4$ atau lebih perkiraan *M*, melebihi tingkat kritis dalam *Tabel 9* lebih dari 50%, dan bobot *w* berbeda kurang dari 30%, *h* perkiraan dari *M* dapat diperiksa untuk nilai menyimpang dapat dihilangkan dalam menghitung *M* dengan *w'*.

Jika potensi obat ditetapkan berulang kali di suatu laboratorium dengan menggunakan metode uji hayati yang sama, penetuan berturutan dari kemiringan *b* dan variansi kesalahan s^2 dapat tersebar ecara acak di dalam kesalahan pengambilan contoh uji di sekitar nilai yang umum untuk setiap parameter. Dengan membuat kurva perkiraan dari penetapan yang berturutan pada suatu peta kendali mutu untuk masing-masing statistik dan menghitng nilai tengah dan batas kendali yang menyatakan variasi acak yang diperbo-lehkan, memungkinkan untuk memeriksa secara terus-menerus konsistensi dari suatu teknik penetapan secara terus-menerus.

Apabila perkiraan dari *b* dan *s* dari penetapan tunggal terletak dalam batas kendali, maka dapat diganti dengan rata-rata yang diperoleh laboratorium. Tolak tiap penetapan yang statistiknya berada di luar batas kendali, atau terima penetapan hanya setelah penelitian saksama validitasnya.

Penetapan Gabungan dari Beberapa Sediaan

Setiap monografi menguraikan penetapan dari sediaan uji tunggal terhadap baku. Meskipun tidak diberikan secara tegas, beberapa sediaan uji yang berbeda, sering dimasukkan dalam penetapan yang

sama dan masing-masing dibandingkan secara terpisah dengan respons yang sama terhadap baku. Kenyataan ini menjamin bertambahnya jumlah pengamatan dengan baku. Dengan *f* pengamatan pada tiap tingkat dosis dari masing-masing *h* sediaan uji yang berbeda, jumlah pengamatan pada tiap tingkat dosis baku dapat bertambah secara menguntungkan, bila *h* besar, menjadi f√*h*. Aturan ini hanya dapat digunakan sebagai pendekatan di mana perbedaan-perbedaan kecil atau kesetaraan harus dipisah-pisah, dan dalam hal manapun hanyalah bersifat anjuran.

Jika semua dari beberapa penetapan yang dilakukan bersamaan memenuhi persyaratan keabsahan, dan mempunyai kurva log-dosis respons yang linier dengan kemiringan *b* yang sama dan variansi kesalahan *s2* yang sama dari garis-garis tersebut, kedua nilai statistik tadi dapat dipandang sebagai karakteristik penetapan. Kombinasi semua bukti dari penetapan yang sama menjadi nilai tunggal kemiringan penetapan menghasilkan perkiraan *b* yang lebih stabil dan dapat dipercaya, dibandingkan jika setiap sediaan uji dianalisis secara terpisah. Demikian pula derajat bebas dan kehandalan dari variasi kesalahan s^2 dapat bertambah. Interval keyakinan yang dihitung dengan nilai-nilai gabungan untuk *b* dan s^2 lebih kecil dalam rata-rata dibandingkan bila berdasarkan hanya kepada bagian data yang relevan. Untuk perhitungan atau penggunaan perkiraan penetapan yang demikian lihat *persamaan 10, 15, 16, 19, 28* dan *29*. Potensi perkiraan dengan kemiringan yang dihitung dari sediaan uji tunggal dan baku terletak di dalam bagian dari interval keyakinan yang dihitung dari gabungan kemiringan untuk seluruh penetapan. Karena didasarkan pada bukti, cara yang terakhir dianggap merupakan perkiraan yang lebih baik.

DAFTAR ISTILAH

Simbol	Keterangan
A	serapan untuk menghitung % pengurangan pertumbuhan bakteri dari pengamatan kekeruhan
b	kemiringan dari garis lurus hubungan respons (y) dengan log-dosis (x) *[Persamaan 2b, 4, 5, 6]*
c	tetapan untuk menghitung M' dengan *persamaan 8* dan *10*
c'	tetapan untuk menghitung L dengan *persamaan 26* dan *29*
ci	tetapan untuk menghitung M' bila dosis ditempatkan seperti yang tertera pada *Tabel 8*.
$c'i^2$	tetapan untuk menghitung L bila dosis ditempatkan seperti yang tertera pada *Tabel 8*.
C	Simbol untuk menghitung ketepatan dari kemiringan dalam interval keyakinan *[Persamaan 27, 28, 35,36]*.
χ^2	Tetapan statistik untuk menguji kesignifikanan suatu ketidaksesuaian [*Tabel 9*].
χ_M^2	χ^2 untuk menguji ketidaksesuaian antara log-potensi perkiraan yang berbeda *[Persamaan 39, 40]*.
e_b	e_i dari baris *b* dalam *Tabel 6* hingga *Tabel 8*.
$e_b'i$	perkalian dari $\sum (x - x)^2$ {*tabel 5; Persamaan 6*]
e_i	jumlah kuadrat dari koefisien faktorial dalam tiap baris dari *Tabel 6* dan *Tabel 8*.
e_q	e_i dari baris q dalam *Tabel 6* dan *Tabel 8*
f	banyaknya respons pada tiap kali tingkat dosis dari suatu sediaan; banyaknya replikat atau kumpulan.
f_s	banyaknya pengmatan pada baku.
f_u	banyaknya pengamatan pada sediaan uji

Simbol	Keterangan
F_1 hingga F_3	rasio variansi yang diamati dengan derajat bebas 1 sampai 3 dalam pembilang *[Tabel 9]*.
G_1, G_2 dan G_3	perbedaan relatif dalam pengujian untuk nilai yang menyimpang *[Tabel 1]*.
h	banyaknya sediaan uji dalam penetapan ganda.
h'	banyaknya sediaan dalam penetapan ganda, termasuk baku dan h sediaan uji, $h' = h + 1$
i	interval dalam logaritma antara log dosis berurutan, sama untuk baku dan sediaan uji.
k	banyaknya log-potensi perkiraan dalam suatu rata-rata [*Persamaan 24;* banyaknya perlakuan atau dosis (*Tabel 4; Persamaan 1, 13, 15, 16)*; banyaknya rentang atau kelompok dalam suatu seri *[Tabel 2];* banyaknya baris, kolom, dan dosis dalam suatu kuadrat latin tunggal [*Persamaan 1a, 16a*].
L	panjangnya interval keyakinan dalam logaritma [*Persamaan 24, 26, 29, 38*], atau dalam pengertian ukuran dari potensi relatif dari pengenceran-pengenceran yang dibandingkan [*Persamaan 48*]
L_c	panjangnya interval keyakinan gabungan [*Persamaan 42, 43*]
L_c'	panjangnya interval keyakinan untuk rata-rata semi-bobot M [*Persamaan 48*]
LD_{50}	dosis letal yang diharapkan mematikan 50% dari hewan penetapan yang diuji [*Persamaan 2c*]
M	log-potensi [*Persamaan 2*]
M'	log potensi sediaan uji, relatif terhadap potensi perkiraannya.
$\overline{M}$	log potensi rata-rata
n	derajat bebas dalam suatu variansi perkiraan s^2 atau dalam statistik t atau χ^2
n'	banyaknya kuadrat Latin dengan baris-baris yang bersamaan [*Persamaan 1a, 16a*]
N	banyaknya; misalnya, pengamatan dalam suatu pengujian celah [*Tabel 1*], atau respons y pada suatu penetapan [*Persamaan 16*]
P	probabilitas dari pengamatan hasil tertentu, atau dari nilai-nilai tabel statistik, biasanya P=0,05 atau 0,95 untuk rentang keyakinan [*Tabel 1, 2, 9*].
P_*	potensi, P_* = antilog M atau dihitung secara langsung
R	perbandingan dari dosis tertentu sediaan baku terhadap dosis yang sesuai sediaan uji yang sesuai, atau potensi perkiraan sediaan uji [*Persamaan 2, 30, 33*]
R_*	perbandingan dari rentang yang terbesar pada k rentang dalam suatu seri terhadap jumlah rentang [*Tabel 2*]
$s = \sqrt{s^2}$	simpangan baku dari unit respons, juga dari log-potensi perkiraan tunggal dalam penetapan langsung [*Persamaan 24*]
s^2	variansi kesalahan dari unit respons.
S_i	log-dosis baku [*Tabel 6, 7*]

Simbol	Keterangan
Σ'	Jumlah dari.
t	*t* studen untuk *n* derajat bebas dan probabilitas *P* = 0,05 [*Tabel 9*].
T	jumlah dari *y* respons dalam satu penetapan [*Persamaan 16*]
T'	Jumlah yang tidak lengkap untuk suatu penetapan dalam kelompok acak dengan satu pengamatan yang hilang [*Persamaan 1*]
T_1	$\sum$ (*y)* untuk hewan percobaan yang disuntik dengan sediaan baku pada hari pertama [*Persamaan 18, 36*]
T_2	$\sum$ (*y)* untuk hewan percobaan yang disuntik dengan sediaan baku pada hari kedua [*Persamaan 18, 36*]
T_a	T_i untuk perbedaan dalam respons terhadap baku dan sediaan uji [*Tabel 6* hingga *Tabel 8*]
T_{ab}	T_i untuk untuk menguji perbedaan kemiringan antara sediaan baku dan sediaan uji [*Tabel 6* hingga *Tabel 8*]
T_b	T_i untuk untuk menguji kelengkungan yang berlawanan dalam kurva-kurva untuk baku dan sediaan uji [*Tabel 6* hingga *Tabel 8*]
T_b'	$\sum (X_1T_t)$ atau $\sum (X_1Y)$ untuk menghitung kemiringan dari kurva log-dosis respons [*Persamaan 10, 23, 28*].
T_i	Jumlah dari hasil kali T_t dengan koefisien faktorial yang sesuai dalam masing-masing baris dari *Tabel 6* hingga *Tabel 8*.
T_q	T_i untuk menguji kelengkungan yang serupa dalam kurva-kurva untuk baku dan sediaan uji [*Tabel 6* hingga *Tabel 8*]
T_r	baris atau total kumpulan dalam penetapan dengan kumpulan acak [*Persamaan 16*]
T_r'	total yang tidak lengkap untuk kumpulan acak dengan suatu pengamatan yang hilang dalam *Persamaan 1*.
T_t	total dari f respons y untuk dosis sediaan [*Tabel 6* hingga *Tabel 8*; *Persamaan 6, 13, 14, 16*].
T_t'	Total yang tidak lengkap untuk perlakuan dengan suatu pengamatan yang hilang dalam *Persamaan 1*.
U_i	log dosis sediaan uji [*Tabel 6* hingga *Tabel 8*]
v	Variansi untuk heterogenitas antara penetapan [*Persamaan 45*]
$T = \frac{1}{w}$	Variansi *M* individual [*Persamaan 44* hingga *persamaan 47*]
w	bobot yang ditetapkan untuk M untuk penetapan individual [*Persamaan 38*], atau untuk suatu probit untuk menghitung LD_{50} [*Persamaan 2a, 2b*]
w'	semi-bobot untuk tiap *M* dalam suatu seri penetapan [*Persamaan 47, 48*]
x	log-dosis obat dalam uji hayati [*Persamaan 5*]; juga perbedaan antara dua log-dosis ambang pada hewan yang sama [*Persamaan 12*]

Simbol	Keterangan
x_*	koefisien untuk menghitung respons terendah dan tertinggi yang diharapkan Y_L dan Y_H dalam kurva log-dosis respons [*Tabel 4; Persamaan 3*]
x_1	koefisien faktorial untuk perkalian ($x - \overline{x}$) untuk menghitung kemiringan dari garis lurus [*Tabel 5; Persamaan 6*]
$\overline{x}$	log-dosis rata-rata [*Persamaan 5*]
$\overline{x_s}$	log-dosis rata-rata untuk baku [*Persamaan 9*]
$\overline{x_u}$	log-dosis rata-rata untuk sediaan uji [*Persamaan 9*]
X	log-potensi dari suatu unit respons, sebagai interpolasi dari suatu kurva baku [*Persamaan 7a, 7b, 19*]
X_M	batas keyakinan untuk suatu log potensi *M* perkiraan [*Persamaan 25, 30*]
χ_{P^*}	batas keyakinan untuk potensi perkiraan langsung *P** seperti yang tertera pada penetapan *Digitalis* [*Persamaan 33*]
y	respons individual yang diamati terhadap dosis obat dalam unit yang digunakan dalam menghitung potensi dan variansi kesalahan [*Persamaan 13* hingga *Persamaan 16*]; perbedaan unit antara respons berpasangan dalam penetapan 2 dosis [*Persamaan 17, 18*]
$y_1.....y_N$	Respons yang diamati terdapat dalam daftar menurut urutan besarnya, untuk menghitung G_1, G_2 atau G_3 dalam *Tabel 1*.
y'	penggantian untuk nilai yang hilang [*Persamaan 1*]
$\overline{y}$	respons rata-rata dalam satu kelompok atau penetapan [*Persamaan 5*]
y_t	respons rata-rata terhadap perlakuan tertentu [*Persamaan 36*]
Y	respons perkiraan dari hubungan dosis respons sering dengan penilaian subskrip [*Persamaan 3* hingga *Persamaan 5*]
z	Penetapan dosis ambang secara langsung dengan titrasi (seperti yang tertera pada penetapan *Digitalis*) [*Persamaan 11*]
$\overline{z}$	Dosis ambang rata-rata dalam suatu kumpulan seperti yang tertera pada penetapan *Digitalis* [*Persamaan 31, 32, 33*].

PENETAPAN AKTIVITAS VITAMIN B12 <91>

Baku pembanding *Sianokobalamin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Lakukan penetapan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah terlindung cahaya dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopis.

Larutan uji Ukur atau timbang saksama sejumlah zat uji, bila perlu telah diserbukhaluskan, masukkan ke dalam wadah yang sesuai berisi larutan pengekstraksi. Untuk tiap g atau mL zat uji diperlukan 25 mL larutan pengekstraksi yang dibuat segar. Tiap 100 mL pengekstraksi mengandung 1,29 g *dinatrium fosfat P*, 1,1 g *asam sitrat anhidrat P* dan 1,0 g *natrium metabisulfit P* dalam air. Campuran dipanaskan dalam otoklaf pada suhu 121° selama 10 menit. Biarkan partikel yang tidak larut mengendap, saring atau sentrifus jika perlu. Encerkan sejumlah alikot jernih dengan air hingga larutan uji akhir mengandung vitamin B_{12} dengan aktivitas lebih kurang setara dengan aktivitas *Larutan baku sianokobalamin*, yang dimasukkan ke dalam tabung penetapan kadar.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Sianokabalamin BPFI*, larutkan dalam *etanol P* 25% hingga kadar 1,0 µg per mL. Simpan dalam lemari pendingin.

Larutan baku Encerkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* dengan air hingga volume sedemikian rupa hingga setelah masa inkubasi seperti tertera pada *Prosedur*, perbedaan transmitans antara blangko terinokulasi dan aras 5,0 mL *Larutan baku* tidak kurang dari yang setara dengan perbedaan 1,25 mg bobot sel kering. Kadar ini biasanya antara 0,01 ng dan 0,04 ng per mL *Larutan baku*. Buat larutan baku segar untuk setiap penetapan kadar.

Larutan persediaan media basal Buat media sesuai formula dan cara berikut: Campuran dehidrat yang mengandung komponen sama dapat digunakan dengan syarat ketika dikonstitusi menurut ketentuan yang tercantum pada etiket, memberikan suatu media yang sebanding dengan yang diperoleh dari formula berikut ini. Tambahkan menurut urutan dalam daftar, larutkan secara hati-hati *L-sistin P* dan *L-triptofan P* dalam *asam hidroklorida P* sebelum penambahan delapan larutan berikutnya dalam larutan yang diperoleh. Tambahkan 100 mL air, campur, dan larutkan *dekstrosa anhidrat P*, *natrium asetat P* dan *asam askorbat P*. Saring jika perlu, tambahkan *Larutan polisorbat 80*, atur pH larutan antara 5,5 dan 6,0 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N dan tambahkan air murni hingga 250 mL.

L-Sistin P	0,1	g
L-Triptofan P	0,05	g
Asam hidroklorida 1 N	10	mL
Larutan adenin-guanin-urasil	5	mL
Larutan xantin	5	mL
Larutan vitamin I	10	mL
Larutan vitamin II	10	mL
Larutan garam A	5	mL
Larutan garam B	5	mL
Larutan asparagin	5	mL
Larutan kasein terhidrolisis asam	25	mL
Dekstrosa anhidrat P	10	g
Natrium asetat anhidrat P	5	g
Asam askorbat P	1	g
Larutan polisorbat 80	5	mL

Larutan kasein terhidrolisis asam Buat seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar Kalsium Pantotenat* <121>.

Larutan asparagin Larutkan 2,0 g *L-asparagin P* dalam air hingga 200 mL. Simpan di bawah lapisan toluena dalam lemari pendingin.

Larutan adenin-guanin-urasil Buat seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar Kalsium Pantotenat* <121>.

Larutan xantin Suspensikan 200 mg xantin dalam 30 mL hingga 40 mL air, panaskan hingga suhu lebih kurang 70º, tambahkan 6,0 mL *amonium hidroksida 6 N*, aduk sampai zat padat melarut. Dinginkan dan tambahkan air hingga 200 mL. Simpan di bawah lapisan toluena dalam lemari pendingin.

Larutan garam A Larutkan 10 g *kalium fosfat monobasa P* dan 10 g *kalium fosfat dibasa P* dalam air hingga 200 mL. Tambahkan 2 tetes *asam hidroklorida P* dan simpan di bawah lapisan toluena.

Larutan garam B Larutkan 4,0 g *magnesium sulfat P*; 0,20 g *natrium klorida P*; 0,20 g *besi(II) sulfat P* dan 0,20 g *mangan sulfat P* dalam air hingga 200 mL. Tambahkan 2 tetes *asam hidroklorida P* dan simpan di bawah lapisan toluena.

Larutan polisorbat 80 Larutkan 20 g *polisorbat 80 P* dalam *etanol P* hingga 200 mL. Simpan dalam lemari pendingin.

Larutan vitamin I Larutkan 10 mg *riboflavin P*, 10 mg *tiamin hidroklorida P*, 100 µg *biotin P* dan 20 mg *niasin P* dalam asam asetat glasial 0,02 N hingga 400 mL. Simpan terlindung dari cahaya dan di bawah lapisan toluena dalam lemari pendingin.

Larutan Vitamin II Larutkan 20 mg asam *para-amino benzoat P*, 10 mg *kalsium pantotenat P*, 40 mg *piridoksin hidroklorida P*, 40 mg *piridoksal hidroklorida P*, 8 mg *piridoksamin dihidroklorida P* dan 2 mg *asam folat P* dalam larutan *etanol netral P* (1 dalam 4) hingga 400 mL. Simpan terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Sediaan sari tomat Sentrifus dari tomat dalam kaleng yang dapat diperoleh di perdagangan hingga hampir seluruh daging buah terpisah. Suspensikan bahan penyaring analitik lebih kurang 5 g per liter ke dalam beningan dan saring dengan bantuan pengurangan tekanan melalui lapisan bahan penyaring. Ulangi jika perlu, hingga diperoleh filtrat jernih berwarna jerami. Simpan di bawah lapisan toluena dalam lemari pendingin.

Media Biakan *[Catatan Campuran dehidrat yang mengandung komponen sama dapat digunakan dengan syarat jika dikonstitusi menurut ketentuan yang tercantum pada etiket memberikan suatu media yang sebanding dengan yang diperoleh dari formula berikut ini]*. Larutkan 0,75 g *ekstrak ragi P* larut-air; 0,75 g *pepton kering P*; 1,0 g *dekstrosa anhidrat P* dan 0,20 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 60 mL hingga 70 mL air. Tambahkan 10 mL *Larutan sari tomat* dan 1 mL *Larutan polisorbat 80*. Atur pH larutan 6,8 dengan natrium hidroksida 1 N dan tambahkan air hingga 100 mL. Masukkan 10 mL larutan dalam tabung reaksi dan tutup dengan kapas, sterilkan tabung dan isinya dalam otoklaf pada suhu 121º selama 15 menit. Dinginkan secepat mungkin untuk menghindarkan pembentukan warna akibat panas berlebih.

Media suspensi Encerkan sejumlah volume *Larutan persediaan media basal*, dengan air sama banyak. Masukkan 10 mL larutan ke dalam tabung reaksi. Sterilkan dan dinginkan seperti tertera pada *Media biakan*.

Biakan persediaan *Lactobacillus leichmannii* Tambahkan 1,0 g hingga 1,5 g agar ke dalam 100 mL *Media biakan* panaskan diatas tangas uap, sambil diaduk hingga agar melarut. Masukkan lebih kurang 10 mL larutan panas dalam tabung reaksi, tutup dan sterilkan pada suhu 121º selama 15 menit dalam otoklaf (dengan pengatur suhu) dan biarkan tabung dingin dengan posisi tegak. Inokulasi dengan cara tusukan tiga atau lebih tabung dengan biakan murni *Lactobacillus leichmannii* (sebelum menggunakan pertama kali biakan segar dalam penetapan ini, lakukan pemindahan biakan paling sedikit 10 kali berturut-turut selama 2 minggu). Inkubasi selama 16 - 24 jam pada suhu yang dipilih antara 30º dan 40º, usahakan tetap dalam ± 0,5º dan akhirnya simpan dalam lemari pendingin. Buat biakan segar dalam agar tegak paling sedikit 3 kali tiap minggu dan tidak boleh digunakan untuk pembuatan inokulum jika berumur lebih dari 4 hari. Aktivitas jasad renik dapat ditingkatkan dengan memindahkan biakan tegak tiap hari atau tiap 2 hari, untuk mencapai tingkat dimana ruahan dalam inokulum cair dapat diamati 2 jam sampai 4 jam setelah inokulasi. Biakan yang tumbuh lambat, jarang memberikan kurva respons yang sesuai dan dapat memberikan hasil yang salah.

Inokulum *[Catatan Suspensi beku Lactobacillus leichmannii dapat digunakan sebagai biakan induk, dengan syarat menghasilkan inokulum seperti biakan segar.]* Pindahkan sel dari biakan induk *Lactobacillus leichmannii*, ke dalam 2 tabung steril masing-masing berisi 10 mL media biakan. Inkubasi biakan selama 16 hingga 24 jam pada suhu yang dipilih antara 30º dan 40º; pertahankan suhu tetap dalam ±0,5º. Secara aseptik sentrifus biakan dan enaptuangkan beningan. Suspensikan sel dari biakan dalam 5 mL *Media suspensi* steril dan campur. Tempatkan volume dengan media suspensi steril sedemikian rupa hingga enceran (1 dalam 20) dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% memberikan transmitrans 70% jika diukur pada panjang gelombang lebih kurang 530 nm menggunakan larutan *natrium klorida P* 0,9% sebagai blangko. Buat pengenceran (1 dalam 400) suspensi yang telah diukur menggunakan *Larutan persediaan media basal* dan gunakan untuk inokulum uji (Enceran ini dapat diubah bila perlu hingga diperoleh respons uji yang diinginkan).

Kalibrasi spektrofotometer Tera panjang gelombang spektrofotometer secara berkala, menggunakan sel panjang gelombang baku atau alat yang sesuai. Sebelum membaca setiap pengujian, kalibrasi spektrofotometer untuk transmitans 0% dan 100% menggunakan air dengan panjang gelombang yang diatur pada 530 nm.

Prosedur Bersihkan semua alat secermat mungkin, sebaiknya dilanjutkan dengan pemanasan pada suhu 250º selama 2 jam untuk tabung reaksi kaca tahan panas dengan ukuran lebih kurang 20 mm x 150 mm dan alat kaca lainnya, karena kepekaan yang tinggi dari jasad renik uji terhadap spora bahan pencuci. Tambahkan dalam tiap tabung dari 2 seri tabung reaksi berturut-turut 1,0 mL; 1,5 mL; 2,0 mL; 3,0 mL; 4,0 mL dan 5,0 mL *Larutan baku*. Pada tiap tabung ini dan 4 tabung kosong yang serupa tambahkan 5,0 mL *Larutan persediaan media basal* dan air hingga 10 mL. Letakkan 1 seri tabung berisi *Larutan baku* dan *Larutan uji* di dalam satu rak dan seri kedua dalam rak lain atau bagian dari rak, sebaiknya letakkan urutan tabung secara acak. Tutup tabung untuk menghindarkan kontaminasi bakteri dan sterilkan dalam otoklaf pada suhu 121º selama 5 menit, bila perlu atur supaya suhu tersebut tercapai tidak lebih dari 10 menit dengan cara memanaskan otoklaf seberlumnya. Dinginkan secepat mungkin untuk menghindarkan pembentukan warna media akibat panas berlebih. Lakukan upaya untuk mempertahankan sterilitas dan pendinginan secara seragam selama penetapan kadar, karena letak tabung yang terlalu berdekatan dalam otoklaf dapat menyebabkan kecepatan pemanasan yang bervariasi.

Secara aseptik tambahkan ke dalam tiap tabung 0,5 mL *Inokulum* kecuali 2 dari 4 tabung yang tidak berisi *Larutan baku* (blangko tidak terinokulasi). Inkubasi tabung pada suhu antara 30º dan 40º pertahankan suhu tetap dalam ± 0,5º selama 16 sampai 24 jam.

Hentikan pertumbuhan dengan cara pemanasan pada suhu tidak kurang dari 80º selama 5 menit. Dinginkan hingga suhu ruang. Goyangkan isinya, dan ukur transmitans dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 530 nm. Pengamatan dilakukan beberapa detik setelah digoyang, bila transmitans tetap selama 30 detik atau lebih. Lakukan pembacaan untuk tiap tabung dalam selang waktu yang hampir sama.

Dengan mengatur transmitans pada 100 untuk blangko tidak terinokulasi, baca transmitans dari blangko terinokulasi. Jika perbedaan lebih besar dari 5% atau jika terkontaminasi dengan jasad renik lain abaikan hasil penetapan.

Dengan mengatur transmitans pada 100% untuk blangko tidak terinokulasi, baca transmitans tiap tabung lain. Abaikan hasil penetapan bila kemiringan kurva baku menunjukkan masalah sensitivitas.

Perhitungan Buat kurva baku antara konsentrasi dan respons dengan cara berikut. Periksa dan abaikan tiap transmitans yang menyimpang. Untuk tiap tingkat kadar baku, hitung respons dari jumlah harga duplikasi transmitans (Σ) sebagai selisih, $y = 2{,}00 - \Sigma$. Buat kurva dengan respons pada ordinat kertas grafik terhadap logaritma volume dalam mL dari *Larutan baku* dalam mL tiap tabung pada absis menggunakan ordinat baik skala aritmetika atau logaritmik, sehingga diperoleh garis mendekati lurus yang lebih baik. Gambar garis lurus atau kurva yang paling mendekati titik yang diperoleh.

Hitung respons y, dengan menambah bersama dua transmitans untuk tiap kadar *Larutan uji*. Baca dari kurva baku logaritma volume *Larutan baku* yang sesuai untuk tiap harga y yang terletak dalam rentang titik terendah dan tertinggi dari baku. Kurangkan dari tiap logaritma yang diperoleh dari logaritma volume dalam mL dari *Larutan uji* untuk memperoleh perbedaan, x, untuk tiap tingkat dosis. Hitung harga rata-rata dari x untuk tiap 3 atau lebih tingkat dosis untuk memperoleh x = M', log potensi relatif dari *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam µg, *Sianokabalamin BPFI* sesuai dengan sianokobalamin dalam sediaan uji dengan persamaan antilog M = antilog (M' + log R), R adalah jumlah dalam µg sianokobalamin dalam tiap mg (kapsul atau tablet) yang digunakan.

Replikasi Ulangi seluruh penetapan sekurang-kurangnya satu kali menggunakan *Larutan uji* yang dibuat terpisah. Jika perbedaan antara dua log potensi M tidak lebih dari 0,08, harga rata-rata. M, adalah log potensial sediaan uji, seperti yang tertera pada *Penetapan Aktivitas Vitamin B_{12}* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Jika dua penetapan berbeda lebih dari 0,08, lakukan satu atau lebih penetapan tambahan. Dari harga rata-rata dua atau lebih harga M yang tidak berbeda lebih dari 0,15 hitung potensi rata-rata *Larutan uji*.

PENETAPAN GOLONGAN DARAH ABO DONOR <101>

Antigen sel darah merah dalam darah dan antibodi dalam serum atau plasma ditentukan dengan cara manual atau otomatis.

Cara manual, ambil beberapa mL darah tanpa anti koagulan dan biarkan menjendal. Buang serum dan suspensikan sel darah merah tersebut hingga kadar 2% sampai 3% dalam larutan *natrium klorida P* 0,9 % steril.

Cara otomatis, ambil beberapa mL darah, hindari penjendalan dengan menambahkan 1 bagian volume larutan *dikalium edetat P* 10 % untuk tiap 32 bagian volume darah yang diuji. Pisahkan plasma dan komponen sel dan buat suspensi sel darah merah dalam larutan *natrium klorida P* 0,9 % yang sesuai untuk jenis alat yang digunakan.

Uji Antigen

Buat campuran terpisah susupensi sel darah merah masing-masing dengan *Pereaksi golongan darah anti A, Pereaksi golongan darah anti-B dan Pereaksi golongan darah anti–A, B (golongan O)*, dengan spesifisitas yang telah ditunjukan dengan uji menggunakan sel darah merah yang diketahui golongan A, B dan O, dan tentukan antigen yang ada dengan aglutinasi .

Uji Manual Campur 1 bagian volume *Perekasi golongan darah ABO* yang sesuai dengan 1 bagian volume suspensi sel darah merah dalam tabung reaksi. Diamkan tabung pada suhu ruang selama 1 sampai 2 jam dan goyang tabung perlahan-lahan agar endapan terbagi merata. Amati aglutinasi secara makroskopis.

Uji Otomatis Lakukan uji dengan peralatan otomatis, sesuai ketentuan pabrik. Campur suspensi sel darah merah dengan *Perekasi golongan darah ABO* yang sesuai. Diamkan agar terbentuk agluitnasi, tentukan tingkat aglutinasi secar visual dengan menampung endapan/aglutinat diatas kertas saring atau dengan detektor fotometrik yang sesuai dilengkapi alat perekam otomatis.

Uji Antibodi

Buat campuran terpisah serum atau plasma dengan suspensi sel darah merah manusia golongan A (sub golongan A_1 dan A_2), golongan B dan golongan O dan tentukan antibodi yang ada dengan pola aglutinasi cara manual atau otomatis seperti yang tertera pada *Uji Antigen* .

Jika cara di atas digunakan untuk menetapkan golongan darah penerima dan bukan untuk pemeriksaan donor, harus diperhatikan bahwa perkembangan antibodi tidak sempurna pada bayi umur kurang dari 1 tahun; dalam hal ini golongan darah pada anak hanya berdasarkan pada antigen yang terdapat dalam sel darah merah.

Pereaksi Golongan Darah ABO

[Catatan Pereaksi golongan darah ABO pada umumnya dipilih atas dasar kesesuaian penggunaan dalam uji manual.] Jika pereaksi akan digunakan untuk uji otomatis, kesesuaian pereaksi diperkirakan dengan melakukan uji otomatis menggunakan sejumlah besar suspensi sel darah merah golongan ABO yang berbeda termasuk sub golongan A_1, A_2, A_2B dan Ax.

Pereaksi golongan darah ABO berasal dari serum atau plasma defibrinasi dari donor terpilih yang mempunyai golongan darah ABO yang sengaja diimunisasi dengan sel darah merah atau senyawa spesifik dari golongan darah atau sub golongan darah yang sesuai. Sebagai pengganti dapat berasal dari serum hewan atau biakan limfosit mamalia. Sediaan yang berasal dari darah manusia harus bebas dari antigen permukaan hepatitis B yang diuji dengan metode yang peka.

Pereaksi golongan darah ABO dapat berupa cairan atau hasil konstitusi pereaksi kering. Pereaksi cair jernih atau sedikit opalesen, warna kekuningan atau tidak berwarna dan tidak keruh dapat mengandung pengawet antimikroba yang sesuai. Pereaksi kering berupa serbuk warna kuning pucat atau padatan rapuh.

Pereaksi golongan darah ABO terdiri dari tiga jenis yaitu, pereaksi golongan darah anti A, pereaksi golongan darah anti B dan pereaksi golongan darah anti A, B (golongan O).

Pereaksi golongan darah anti-A mengaglutinasi sel darah merah manusia yang mengandung antigen A, meliputi sub golongan A_1 dan A_2, tetapi jarang membentuk aglutinasi dengan sel darah merah golongan Ax. Pereaksi ini dapat mengaglutinasi sel darah merah golongan A dan AB meliputi sub golongan A_1, A_2, A_1B dan A_2B tetapi tidak mengaglutinasi sel darah merah sub golongan Ax atau AxB. Pereaksi tidak mengaglutinasi sel darah merah manusia yang tidak mengandung antigen A, yaitu sel darah merah golongan O dan B. Pereaksi tidak menunjukkan aglutinasi dalam kondisi seperti yang tertera pada penggunaan untuk tiap kumpulan sel yang lengkap dari golongan darah O dan B yang dipilih mengandung antigen sel darah merah dengan rentang luas atau mengandung antibodi terhadap protein serum faktor Gm atau Km. Pereaksi tidak mengaglutinasi sel darah merah golongan O atau B yang dilapisi IgG.

Pereaksi golongan darah anti-B mengaglutinasi sel darah merah manusia yang mengandung antigen B yaitu sel darah merah golongan B dan AB termasuk sub golongan A_1B dan A_2B. Pereaksi tidak membentuk aglutinasi dengan sel darah merah yang tidak mengandung antigen B yaitu sel darah merah golongan O dan A termasuk sub golongan A_1 dan A_2. Pereaksi tidak membentuk aglutinasi dalam kondisi seperti tertera pada penggunaan untuk tiap kumpulan sel yang lengkap dari golongan darah O dan A yang dipilih mengandung antigen sel darah merah dengan rentang luas atau mengandung antibodi terhadap protein serum faktor Gm atau Km. Pereaksi tidak mengaglutinasi golongan darah merah O atau A yang dilapisi IgG.

Pereaksi golongan darah anti-A, B (golongan O) mengaglutinasi sel darah merah manusia yang mengandung antigen A atau B, yaitu mengaglutinasi sel darah merah golongan A, B dan AB termasuk sub golongan A_1, A_2, Ax, A_1B, A_2B dan Ax B. Pereaksi tidak mengaglutinasi sel darah merah manusia yang tidak mengandung antigen A atau B yaitu sel darah merah golongan O. Pereaksi tidak menunjukkan aglutinasi dalam kondisi seperti tertera pada penggunaan untuk tiap kumpulan sel yang lengkap dari golongan darah O yang dipilih mengandung antigen dalam sel darah merah atau yang mengandung antibodi terhadap protein serum faktor Gm atau Km. Pereaksi tidak mengaglutinasi sel darah merah golongan O yang dilapisi IgG.

Baku pembanding *Serum Golongan Darah Anti-A Manusia BPFI; Serum Golongan Darah Anti-B Manusia BPFI; Serum Golongan Darah Anti A, B Manusia BPFI.*

Pereaksi golongan darah ABO bila perlu direkonstitusi seperti yang tertera pada etiket, memenuhi syarat sebagai berikut:

AVIDITAS Pada kaca obyek, campur sejumlah volume sediaan uji dengan volume sama suspensi 5% sampai 10%. Suspensi sel darah merah dari masing-masing golongan atau sub golongan; gunakan secara terpisah untuk masing-masing tipe sel darah. Waktu yang diperlukan hingga aglutinasi yang timbul pertama (bila dilihat dengan mata telanjang) tidak lebih dari 2 kali dari waktu yang diperlukan bila digunakan *Serum golongan darah BPFI* yang sesuai.

Pereaksi golongan darah anti A Gunakan sel darah merah manusia dari sub golongan A_1, A_2B dan bila perlu sub golongan A_2 dan A_1B, baku yang sesuai yaitu *Serum Golongan Darah Anti A Manusia BPFI*.

Pereaksi golongan darah anti B Gunakan sel darah merah manusia dari sub golongan B, baku yang sesuai yaitu *Serum Golongan Darah Anti B Manusia BPFI.*

Pereaksi golongan darah anti A, B (Golongan O) Gunakan sel darah merah manusia dari sub golongan A_1, A_2 dan golongan B, baku yang sesuai yaitu *Serum Golongan Darah Anti A, B Manusia BPFI*.

Lakukan prosedur yang tertera di atas pada suhu 20º sampai 25º menggunakan sel darah merah sub golongan Ax; aglutinasi pertama yang timbul terlihat dengan mata telanjang tidak lebih dari 2 menit.

POTENSI Potensi pereaksi golongan darah ABO ditetapkan dengan membandingkan aktivitas antibodi aglutinin salin dengan *Serum Golongan Darah BPFI* atau dengan baku lain yang potensinya telah dibakukan dengan baku BPFI yang sesuai.

Lakukan titrasi pereaksi uji dan sediaan baku secara bersamaan terhadap suspensi sel darah merah manusia dari golongan atau sub golongan di bawah ini.

Pereaksi golongan darah Anti-A Tidak kurang dari 64 unit antibodi anti-A per mL; untuk tiap tipe sel darah merah terhadap yang dititrasi, titer pereaksi uji tidak kurang dari seperempat dari titer *Serum golongan darah anti-A manusia BPFI* yang telah direkonstitusi.

Gunakan sel darah merah sub golongan A_1, A_2B dan sebaiknya menggunakan juga sub golongan A_2 dan A_1B.

Pereaksi golongan darah Anti-B Tidak kurang dari 64 unit antibodi anti-B per mL; titer pereaksi uji tidak kurang dari seperempat titer *Serum Golongan Darah anti-B manusia BPFI* yang telah direkonstitusi. Gunakan sel darah merah manusia golongan B.

Pereaksi golongan darah Anti-A, B (golongan O) Tidak kurang dari 64 unit antibodi anti-A dan antibodi anti-B per mL; titer pereaksi uji tidak kurang dari seperempat titer *Serum golongan darah anti-A, B manusia BPFI* yang telah direkonstitusi.

Gunakan sel darah merah manusia sub golongan A_1 dan A_2 dan golongan B.

Pereaksi golongan darah anti-A, B yang tidak diencerkan memberikan aglutinasi yang mudah dideteksi dengan sekurang-kurangnya satu contoh sel darah merah sub golongan Ax.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah steril tertutup kedap. *Pereaksi golongan darah ABO* cair yang mengandung pengawet antimikroba, simpan dalam keadaan beku, sebaiknya pada suhu di bawah -30º.

Pereaksi golongan darah ABO cair yang mengandung pengawet antimikroba, simpan pada suhu 2º hingga 8º; hindari pembekuan kecuali pengawet antimikroba tersebut tidak merusak sediaan dalam keadaan beku.

Pereaksi golongan darah ABO kering disimpan pada suhu tidak lebih dari 20º.

PENETAPAN GOLONGAN Rh DONOR <111>

Antigen sel darah merah dalam darah dapat ditentukan dengan cara manual atau otomatis. Mengingat antibodi sistem Rh hanya diketemukan dalam darah manusia, yang telah diimunisasi dengan sel darah merah manusia yang mengandung antigen Rh, dengan sengaja atau tidak sengaja, maka dalam penetapan golongan Rh donor adalah penting hanya bergantung pada reaksi sel darah merah.

Untuk uji manual atau otomatis buat suspensi sel darah merah manusia seperti yang tertera pada *Penetapan Golongan Darah ABO Donor* <101>, untuk uji manual gunakan suspensi darah yang sesuai yang telah dicegah dari penjendalan dengan penambahan anti koagulan yang sesuai.

[Catatan Bila dilakukan uji anti globulin tidak langsung buat suspensi sel darah merah 10%.]

Uji Antigen D Campur suspensi sel darah merah dengan *IgM, Pereaksi golongan darah anti-D* atau dengan *IgG, Pereaksi golongan darah anti-D*, dengan spesifisitas yang telah ditunjukkan pada uji sel darah merah positif-D (sebaiknya genotipe R_1r) dan sel darah merah negatif-D dan tentukan antigen anti-D jika da dengan cara aglutinasi. Jika digunakan pereaksi IgG, perlu dilakukan peningkatan aglutinasi dengan penambahan enzim proteolitik yang sesuai atau albumin serum sapi atau dengan uji sel darah merah yang telah disensitisasi dengan pereaksi antiglobulin.

Uji manual Gunakan satu dari beberapa cara berikut. Fenotipe D^u jarang terdeteksi dengan menggunakan *IgM pereaksi golongan darah anti D*; maka gunakan *IgG pereaksi golongan darah anti D*, sebaiknya sesuai dengan metode (i) atau (iii) berikut:

Menggunakan *IgM, pereaksi golongan darah anti-D* Campur 1 bagian volume pereaksi dengan 1 bagian volume suspensi sel darah merah dalam tabung reaksi. Inkubasi tabung pada suhu 37º selama 1 sampai 2 jam dan ketuk perlahan-lahan hingga endapan sel terdispersi. Amati aglutinasi dalam tabung secara makroskopik.

Menggunakan *IgG, pereaksi golongan darah anti D.*

i. Campur 1 bagian volume pereaksi dengan 1 bagian volume suspensi sel darah merah dalam tabung reaksi dan tambahkan sejumlah volume suspensi sediaan papain teraktivasi yang sesuai 0,5% pada pH 5,4. Inkubasi tabung pada suhu 37º selama 30 menit dan ketuk perlahan-lahan hingga endapan sel tersebar merata. Amati aglutinasi dalam tabung secara makroskopik.

ii. Campur 1 bagian volume pereaksi dengan 1 bagian volume suspensi sel darah merah dalam tabung reaksi. Inkubasi tabung pada suhu 37º selama 1 jam, kemudian tambahkan 1 bagian volume larutan *albumin serum sapi P* 30% untuk menggantikan beningan yang kontak dengan endapan sel darah merah, dan jaga agar endapan sel darah merah tidak terganggu. Inkubasi kembali tabung pada suhu 37º selama 30 menit dan tutup perlahan-lahan hingga endapan sel terdispersi. Amati aglutinasi dalam tabung secara makroskopik.

iii. Lakukan uji antiglobulin tidak langsung dengan membuat suspensi sel darah merah 10% dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% sebagai berikut. Tambahkan 4 bagian volume pereaksi ke dalam 2 bagian volume suspensi sel darah merah. Inkubasi tabung pada suhu 37º selama 45 menit. Buat kontrol positif menggunakan sel darah merah positif-D yang diketahui (sebaiknya genotipe R_1r) dan buat kontrol negatif menggunakan sel negatif-D yang diketahui. Setelah inkubasi, cuci sel uji dan sel kontrol 4 kali dengan larutan *natrium klorida P* 0,9%, tiap kali buang cairan beningan sesempurna mungkin. Suspensikan kembali sel dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga diperoleh suspensi padatan darah lebih kurang 10%. Campur 1 tetes suspensi ini dengan volume sama pereaksi anti IgG manusia yang sesuai dengan pengenceran yang sesuai pada pelat tetes. Goyang pelat tetes perlahan-lahan, amati reaksi positif berupa aglutinasi yang timbul setelah 5 menit (setelah waktu tersebut, besar kemungkinan terbentuk aglutinasi tidak khas). Dengan cara lain, cuci sel uji dan sel kontrol dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% secara manual atau dengan alat mekanik otomatis, dan kemudian tambahkan sejumlah volume yang sesuai pereaksi anti IgG manusia dengan pengenceran yang sesuai. Setelah disentrifus amati aglutinasi berupa endapan sel darah merah.

Uji otomatis Lakukan dengan cara seperti yang tertera pada *Penetapan Golongan Darah ABO Donor* <101>, menggunakan *Pereaksi golongan darah Rh* yang sesuai sebagai pengganti pereaksi golongan darah ABO.

Uji Antigen C dan E Darah donor yang diuji dengan cara di atas menunjukkan negatif-D, harus diuji lagi terhadap antigen C dan E. Hanya darah donor yang negatif terhadap ketiga antigen dianggap sebagai negatif Rh (rr). Uji terhadap antigen C dan E dilakukan seperti pada *Uji Antigen-D* menggunakan pereaksi golongan darah Rh anti-C atau anti-E yang sesuai. Dalam sistem otomatis, contoh darah biasanya diuji terhadap ketiga antigen secara simultan.

Pereaksi golongan darah Rh Pereaksi golongan darah Rh dipilih atas dasar kesesuaian penggunaan dalam uji manual. Jika pereaksi tersebut akan digunakan dalam uji otomatis, kesesuaian pereaksi harus dikaji dengan melakukan uji otomatis menggunakan sejumlah besar suspensi sel darah merah yang mencakup fenotipe Rh dari berbagai variasi.

Pereaksi golongan darah anti-D, pereaksi golongan darah anti-D, IgM, mudah digunakan tapi tidak selalu terpercaya. Pereaksi golongan darah anti-D, IgG, lebih banyak tersedia dan lebih umum digunakan.

Pereaksi golongan darah Rh dibuat dari sera atau plasma didefibrinasi dari satu orang atau lebih yang diimunisasi dengan antigen yang sesuai dari sistem Rh atau dari biakan limfosit mamalia. Hanya bahan yang telah diuji negatif terhadap *antigen permukaan Hepatitis B* dengan metode peka dapat digunakan. Pereaksi golongan darah Rh dapat berupa cairan atau hasil rekonstitusi pereaksi kering.

Pereaksi cair jernih atau sedikit opalesen, kekuningan atau cairan tidak berwarna tanpa kekeruhan, dapat mengandung bahan pengawet antimikroba yang sesuai. Pereaksi kering berupa serbuk kuning pucat atau padatan rapuh.

Pereaksi golongan darah Rh terdiri dari 4 tipe, yaitu pereaksi golongan darah anti-D, IgM; pereaksi golongan darah anti-D, IgG; pereaksi golongan darah Anti-C; dan pereaksi golongan darah anti-E.

Pereaksi golongan darah anti-D, IgM, mengaglutinasi suspensi sel positif-D dalam larutan *natrium klorida P* 0,9%. Pereaksi harus tidak menunjukkan aglutinasi dalam kondisi seperti yang tertera pada penggunaan untuk tiap kumpulan sel yang lengkap yang tidak mengandung antigen D dan yang dipilih sebagai antigen sel darah merah dengan rentang luas.

Pereaksi golongan darah anti-D, IgG, mengaglutinasi sel darah merah manusia positif-D dalam larutan *albumin serum sapi P* 20% sampai 30%. Pereaksi ini juga melapisi suspensi sel darah merah manusia positif-D dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga sel ini kemungkinan dapat diaglutinasi dengan pereaksi antiglobulin anti-IgG. Dengan modifikasi kimia IgG, pereaksi golongan darah anti-B, IgG, dapat mengaglutinasi suspensi sel darah merah manusia positif-D dalam larutan *natrium klorida-P* 0,9%. Pereaksi harus tidak menunjukkan aglutinasi atau melapisi, dalam kondisi seperti yang tertera pada penggunaan, untuk tiap kumpulan sel yang lengkap yang tidak mengandung antigen D dan yang dipilih sebagai antigen sel darah merah dengan rentang luas.

Pereaksi golongan darah anti-C mengandung terutama IgM, atau IgG, antibodi anti-C. Lakukan uji yang sesuai terhadap kelas imunologis antibodi yang ada (masing-masing seperti yang tertera pada pereaksi golongan darah anti-D, IgM, dan pereaksi golongan darah anti-D, IgG).

Untuk mendeteksi antigen C dalam donor negatif D; anti C, D (yaitu anti-G) dapat digunakan. Aktivitas anti-C harus dapat bereaksi dengan antigen C^w jika dalam kombinasi, C^w/c. Anti-G yang bereaksi dengan antigen C atau D, atau kedua antigen C dan D, jika ada tidak mempengaruhi sediaan yang negatif-DE. Dengan cara lain pereaksi anti-C dapat digunakan, dibuat dari donor negatif-C, positif-D, E.

Anti-C harus dapat mendeteksi antigen C^w jika dalam kombinasi C^w/c, dan dapat mendeteksi C dalam posisi *sis* dengan e dan E (Ce, CE). Pereaksi ini kurang dapat bereaksi dengan kompleks CE (CDE, CdE). Pereaksi golongan darah Anti-C tidak boleh menunjukkan aglutinasi, dalam kondisi seperti yang tertera pada penggunaan, untuk tiap kumpulan sel yang lengkap yang tidak mengandung antigen C atau C^w (atau antigen D dalam anti-G) yang dipilih sebagai antigen sel darah merah dengan rentang luas meliputi A, B dan E.

Pereaksi golongan darah anti-E dapat mengandung terutama IgM atau IgG, antibodi anti-E dan lakukan uji yang sesuai terhadap kelas imunologis antibodi yang ada (masing-masing seperti yang tertera pada pereaksi golongan darah anti-D, IgM, dan pereaksi golongan darah anti-D, IgM, dan pereaksi golongan darah anti-D, IgG).

Banyak contoh pereaksi anti-E mengandung sejumlah anti-cE, antibodi Rh yang mengaglutinasi hanya sel darah merah manusia dengan antigen c dan E dinyatakan dengan gen c dan E yang terdapat dalam kompleks gen Rh yang sama, yaitu posisi *cis*, dan yang tidak mengaglutinasi sel yang mengandung antigen E yang dinyatakan dari kompleks gen seperti CDE dan CdE yang tidak mengandung e. Pereaksi golongan darah anti-E harus menunjukkan aglutinasi terhadap sel darah merah harus yang mengandung antigen E yang tidak menunjukkan kompleks gen yang juga mengandung e. Pereaksi tidak boleh menunjukkan aglutinasi, dalam kondisi seperti yang tertera pada penggunaan, tiap kumpulan sel yang lengkap yang dipilih sebagai antigen sel darah merah dengan rentang luas. Kemungkinan lain dapat digunakan pereaksi anti-D, E.

Pereaksi golongan darah Rh, jika perlu direkonstitusi seperti yang tertera pada etiket, memenuhi persyaratan berikut.

POTENSI

Pereaksi golongan darah anti-D, IgM Mengandung anti-D sebagai *aglutinin salin* dalam jumlah yang memberikan reaksi positif pada pengenceran 1 dalam 32 terhadap sel darah merah yang diketahui mengandung antigen D.

Pereaksi golongan darah anti-D, IgG Potensi pereaksi golongan darah anti-D, IgG, ditetapkan dengan membandingkan aktivitas antibodi *aglutinin albumin* dengan *Serum Golongan Darah BPFI* yang sesuai atau dengan baku lain yang sesuai yang telah dibakukan terhadap *Serum Golongan Darah BPFI*.

Lakukan penetapan titrasi pereaksi uji bersama dengan sediaan baku terhadap suspensi sel darah manusia yang mengandung antigen D.

Pereaksi golongan darah anti-D, IgG, mengandung tidak kurang dari 32 unit antibodi anti-D per mL, titer pereaksi yang diuji tidak kurang dari setengah dari titer *Serum Golongan Darah Tidak Lengkap Anti-Rh_0 (anti-D) Manusia BPFI* (mengandung 32 unit).

Pereaksi golongan darah anti-C Mengandung antibodi anti-C dalam jumlah tertentu yang dapat memberikan reaksi positif terhadap sel darah merah yang diketahui mengandung antigen C pada pengenceran 1 dalam 8.

Pereaksi golongan darah anti-E Mengandung antibodi anti-E dalam jumlah tertentu yang dapat memberikan reaksi positif terhadap sel darah merah yang diketahui mengandung antigen E pada pengenceran 1 dalam 8.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah steril tertutup kedap.

Sediaan dalam bentuk cair yang tidak mengandung pengawet antimikroba disimpan dalam keadaan beku sebaiknya pada suhu di bawah -30º.

Sediaan bentuk cair yang mengandung pengawet antimikroba disimpan pada suhu 2º hingga 8º, hindari pembekuan kecuali bila pengawet tersebut tidak merusak pereaksi dalam keadaan beku.

Sediaan kering disimpan pada suhu tidak lebih dari 20º.

PENETAPAN KADAR KALSIUM PANTOTENAT <121>

Baku Pembanding *Kalsium Pantotenat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Kalsium Pantotenat BPFI* yang telah dikeringkan dan disimpan di tempat gelap, diatas *fosfor pentoksida P*, hindari penyerapan uap air selama penimbangan. Larutkan dengan lebih kurang 500 mL air dalam labu tentukur 1000-mL. Tambahkan 10 mL asam asetat 0,2 N dan 100 mL larutan *natrium asetat P* (1 dalam 60), encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan setara dengan 50 µg *Kalsium Pantotenat BPFI*. Simpan di bawah lapisan *toluena P* dalam lemari pendingin.

Larutan baku Pada hari pengujian, pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* encerkan dengan air hingga kadar antara 0,01 µg dan 0,04 µg kalsium pantotenat per mL, gunakan kadar yang tepat hingga respons yang diperoleh seperti tertera pada *Prosedur*, 2,0 mL dan 4,0 mL *Larutan baku* yang digunakan, berada dalam garis lurus kurva respons log-kadar.

Larutan uji Buat larutan seperti tertera pada masing-masing monografi dengan kadar setara kalsium pantotenat dalam *Larutan baku.*

Larutan persediaan media basal

Larutan kasein terhidrolisa asam	25	mL
Larutan Sistin Triptofan	25	mL
Larutan polisorbat 80	0,25	mL
Dekstrosa anhidrat	10	g
Natrium asetat anhidrat	5	g
Larutan Adenin-Guanin-Urasil	5	mL
Larutan Riboflavin-Tiamin Hidroklorida -Biotin	5	mL
Larutan asam para-aminobenzoat-Niasin -Piridoksin Hidroklrorida	5	mL
Larutan garam A	5	mL
Larutan garam B	5	mL

Larutkan dekstrosa anhidrat dan natrium asetat dalam larutan yang dicampur terdahulu, atur pH 6,8 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N, encerkan dengan air hingga 250 mL.

Larutan kasein terhidrolisis asam Campur 100 g *kasein P* bebas vitamin dengan 500 mL *asam hidroklorida 6 N* dan refluks campuran selama 8 sampai 12 jam. Hilangkan asam hidroklorida dalam campuran dengan penyulingan pada tekanan rendah hingga sisa berbentuk pasta kental. Larutkan kembali pasta yang terbentuk dengan air, atur pH 3,5 ± 0,1 dengan natrium hidroksida 1 N dan tambahkan air hingga 1000 mL. Tambahkan 20 g *arang aktif P*, aduk selama 1 jam dan saring. Ulangi perlakuan dengan arang aktif. Simpan di bawah *toluena P* dalam lemari pendingin pada suhu tidak kurang dari 10º. Saring larutan jika pada waktu penyimpanan terbentuk endapan.

Larutan sistin-triptofan Suspensikan 4,0 g *L-sistin P* dan 1,0 g *L-triptofan P* (atau 2,0 g D,L-triptofan) dalam 700 mL sampai 800 mL air, panaskan pada suhu 70º hingga 80º dan tambahkan larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 2) tetes demi tetes dengan pengadukan sampai padatan larut. Simpan di bawah lapisan *toluena P* dalam lemari pendingin pada suhu tidak kurang dari 10º.

Larutan adenin-guanin-urasil Larutkan dengan pemanasan *adenin sulfat P*, *guanin hidroklorida P* dan *urasil P* masing-masing 200 mg dalam 10 mL asam hidroklorida 4 N, dinginkan dan tambahkan air hingga 200 mL. Simpan di bawah lapisan toluena dalam lemari pendingin.

Larutan polisorbat 80 Larutkan 25 g *polisorbat 80 P* dalam *etanol P* hingga 250 mL.

Larutan riboflavin-tiamin hidroklorida-biotin Buat larutan dalam asam asetat 0,02 N hingga tiap mL mengandung masing-masing 20 µg *riboflavin P*, 10 µg *tiamin hidroklorida P* dan 0,04 µg *biotin P*. Simpan di bawah lapisan toluena dalam lemari pendingin.

Larutan asam para aminobenzoat - niasin - piridoksin hidroklorida Buat larutan dalam *etanol P* 25% netral hingga tiap mL mengandung 10 µg *asam p-aminobenzoat P*, 50 µg *niasin P* dan 40 µg *piridoksin hidroklorida P*. Simpan dalam lemari pendingin.

Larutan garam A Larutkan 25 g *kalium fosfat monobasa P* dan 25 g *kalium fosfat dibasa P* dalam air hingga 500 mL. Tambahkan 5 tetes *asam hidroklorida P*, simpan di bawah lapisan toluena.

Larutan garam B Larutkan 10 g *magnesium sulfat P* dan 500 mg *natrium klorida P*, 500 mg *besi (II) sulfat P* dan 500 mg *mangan sulfat P* dalam air hingga 500 mL. Tambahkan 5 tetes *asam hidroklorida P*, simpan di bawah lapisan toluena.

Biakan persediaan lactobacillus plantarum Larutkan 2,0 g *ekstrak ragi P* larut air dalam 100 mL air, tambahkan 500 mg *dekstrosa anhidrat P*, 500 mg *natrium asetat anhidrat P* dan 1,5 g *agar P*, panaskan campuran di atas tangas uap sambil diaduk hingga agar terlarut. Tuang masing-masing lebih kurang 10 mL larutan agar panas ke dalam tabung reaksi, tutup tabung, sterilkan pada suhu 121º, biarkan tabung mendingin dalam posisi tegak. Buat biakan dari biakan murni *Lactobacillus plantarum* dengan tusukan pada tiga atau lebih tabung reaksi. Inkubasi selama 16 sampai 24 jam pada suhu antara 30º dan 37±0,5º kemudian simpan dalam lemari pendingin. Buat biakan segar dari biakan persediaan setiap minggu dan tidak boleh digunakan sebagai inokulum bila umur biakan lebih dari 1 minggu.

Media biakan Pada tiap seri tabung berisi 5,0 mL *Larutan persediaan media basal* tambahkan 5,0 mL air yang mengandung 0,2 µg kalsium pantotenat. Sumbat tabung dengan kapas, sterilkan dengan otoklaf pada suhu 121º dan dinginkan.

Inokula Pindahkan sel dari *Biakan persediaan lactobacillus plantarum* ke dalam tabung steril berisi 10 mL *Media biakan*. Inkubasi biakan selama 16 hingga 24 jam pada suhu yang dipilih antara 30º dan 37º±0,5º. Suspensi sel yang diperoleh adalah *Inokula*.

Prosedur Pada dua seri tabung reaksi ukuran sama masukkan 1,0 mL dan/atau 1,5 mL; 2,0 mL; 3,0 mL; 4,0 mL dan 5,0 mL *Larutan baku*. Pada tiap tabung dan 4 tabung sejenis yang tidak berisi *Larutan baku* tambahkan 5,0 mL *Larutan persediaan media basal* dan air secukupnya hingga 10 mL. Pada dua seri tabung reaksi sejenis masukkan sejumlah *Larutan uji* setara dengan 3 atau lebih tingkat *kadar Larutan baku* meliputi tingkat 2,0 mL; 3,0 mL dan 4,0 mL. Pada masing-masing tabung tambahkan 5,0 mL *Larutan persediaan media basal* dan air secukupnya hingga 10 mL. Tempatkan dua seri tabung *Larutan baku* dan *Larutan uji* bersama-sama dalam rak tabung dan sebaiknya tempatkan tabung secara acak.

Tutup tabung untuk mencegah kontaminasi jasad renik dan panaskan dalam otoklaf pada suhu 121º selama 5 menit. Dinginkan dan tambahkan 1 tetes inokula pada tiap tabung kecuali 2 dari 4 tabung yang tidak berisi *Larutan baku* (sebagai blangko yang tidak diinokulasi) dan campur. Inokulasi tabung pada suhu antara 30º dan 37º±0,5º selama 16 hingga 24 jam, sampai tidak terbentuk penambahan kekeruhan pada tabung yang mengandung baku kadar tertinggi dalam waktu 2 jam.

Tentukan transmitans tabung denga cara sebagai berikut: Campur isi tiap tabung, ukur transmitans pada panjang gelombang antara 540 nm dan 660 nm, setelah tercapai keadaan stabil. Keadaan stabil dicapai beberapa detik setelah dikocok, bila pembacaan transmitans stabil selama 30 detik atau lebih. Gunakan interval waktu yang relatif sama untuk setiap pembacaan tabung.

Atur transmitans 1,00 menggunakan blangko yang tidak diinokulasi, ukur transmitans blangko terinokulasi. Dengan transmitans 1,00 untuk blangko terinokulasi, ukur transmitans tabung-tabung lain. Jika terjadi kontaminasi dengan jasad renik asing, ulangi pengujian.

Perhitungan Buat kurva baku antar kadar dan respons dengan cara sebagai berikut: Untuk tiap tingkat kadar *Larutan baku*, hitung respons dari jumlah harga duplikasi transmitans (∑) sebagai

selisih, Y = 2,00 - ∑(dari transmitans). Gambarkan kurva dengan respons pada ordinat kertas grafik terhadap log dari volume *Larutan baku* dalam mL tiap tabung pada absis, untuk ordinat menggunakan skala aritmetika atau logaritmik sehingga diperoleh mendekati garis lurus. Gambar garis lurus atau kurva yang paling sesuai dengan titik yang diperoleh.

Hitung respons *y* dengan menambah bersama dua transmitans untuk tiap kadar *Larutan uji*. Baca dari kurva baku logaritma volume *Larutan baku* yang sesuai untuk tiap harga *y* yang terletak pada rentang titik terendah dan tertinggi dari baku. Kurangkan dari tiap logaritma yang diperoleh, logaritma dari volume dalam mL *Larutan uji* untuk memperoleh perbedaan, *x*, untuk tiap tingkat dosis. Harga rata-rata *x* untuk masing-masing tiga atau lebih tingkat dosis untuk memperoleh x = M', log-potensi relatif *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg *Kalsium Pantotenat BPFI* yang sesuai dengan kalsium pantotenat dalam sejumlah bahan yang digunakan untuk pengujian sebagai antilog:

$$M = antilog\ (M' + log\ R)$$

R adalah jumlah mg kalsium pantotenat yang diperkirakan ada dalam tiap mg (kapsul atau tablet) yang digunakan untuk pengujian.

Pengulangan Ulangi seluruh penetapan sekurang-kurangnya satu kali, dengan *Larutan uji* yang dibuat terpisah. Jika perbedaan antara dua log-potensi *M* tidak lebih dari 0,08, harga rata-rata *M* adalah log-potensi sediaan uji seperti tertera pada *Rentang dan batas keyakinan dari potensi* dalam *Desain analisis Penetapan Hayati* <81>. Jika dua penetapan berbeda lebih dari 0,008 lakukan satu atau lebih penetapan tambahan. Dari harga rata-rata dua atau lebih harga M yang tidak berbeda lebih dari 0,15, hitung potensi rata-rata *Larutan uji*.

PENETAPAN POTENSI ANTIBIOTIK SECARA MIKROBIOLOGI <131>

Pendahuluan dan Informasi Umum

Aktivitas (potensi) antibiotik dapat dilihat dari efek inhibitor terhadap mikroba dengan kondisi yang sesuai. Penurunan aktivitas antimikroba kadang-kadang tidak dapat ditunjukkan dengan metode kimia. Bab ini mencakup cara kerja penetapan antibiotik yang tercantum dalam Farmakope ini, yang menggunakan penetapan secara mikrobiologi sebagai metode analisis standar.

Ada dua metode umum yang digunakan yaitu penetapan cara lempeng-silinder (lempeng) dan turbidimetri (tabung). *Tabel 1* memuat daftar antibiotik yang potensinya dapat ditetapkan secara mikrobiologi dan cara penetapannya.

Tabel 1

Antibiotik	Penetapan
Amfoterisin B	Cara lempeng
Basitrasin	Cara lempeng
Bleomisin	Cara lempeng
Kapreomisin	Cara tabung
Karbenisilin	Cara lempeng
Kloramfenikol	Cara tabung
Klortetrasiklin	Cara tabung
Kloksasilin	Cara lempeng
Kolestemetat	Cara lempeng
Kolistin	Cara lempeng
Dihidrostreptomisin	Cara lempeng
	Cara tabung
Eritromisin	Cara lempeng
Gentamisin	Cara lempeng
Gramisidin	Cara tabung
Nafsilin	Cara lempeng
Natamisin	Cara lempeng
Neomisin	Cara lempeng
	Cara tabung
Novobiosin	Cara lempeng
Nistatin	Cara lempeng
Oksitetrasiklin	Cara tabung
Paromomisin	Cara lempeng
Penisilin G	Cara lempeng
Polimiksin B	Cara lempeng
Sisomisin	Cara lempeng
Tetrasiklin	Cara tabung
Tiostrepton	Cara tabung
Troleandomisin	Cara tabung
Tilosin	Cara tabung
Vankomisin	Cara lempeng

[Catatan Lakukan semua prosedur dengan kondisi yang dirancang untuk mencegah kontaminasi mikroba dari luar. Selama melaksanakan pengujian, lakukan tindakan pengamanan untuk kemungkinan alergi terhadap obat dan mikroba hidup yang digunakan dalam prosedur].

Penetapan cara lempeng: Penetapan cara dalam silinder yang dipasang tegak lurus pada lapisan agar padat dalam cawan Petri atau lempeng, sehingga pertumbuhan mikroba spesifik yang diinokulasikan dihambat pada daerah disekeliling silinder yang berisi larutan antibiotik berupa lingkaran atau "zona".

Penetapan cara tabung: Penetapan cara tabung berdasarkan pada penghambatan pertumbuhan mikroba dalam larutan serba sama, baik dengan antibiotik dan tanpa antibiotik, dalam media cair yang dapat menumbuhkan mikroba dengan cepat.

Unit dan Baku Pembanding: Pada umumnya potensi setiap antibiotik ditunjukkan dengan satuan

unit atau µg aktivitas. *Baku Pembanding Farmakope Indonesia* (BPFI) dikalibrasi terhadap baku primer antibiotik yang sesuai. Antibiotik BPFI dibuat dan diedarkan oleh instansi yang berwenang.

Pengertian µg aktivitas berasal dari sediaan antibiotik yang dipilih sebagai baku pembanding yang dianggap secara keseluruhan terdiri dari bahan kimia tunggal, dan oleh karena itu dinyatakan potensi 1000 µg per mg. Dalam beberapa hal, sebagai hasil pengembangan metode pembuatan dan pemurnian antibiotik tertentu, aktivitas sediaan dapat lebih dari 1000 µg per mg. Karenanya dapat dimengerti bahwa sediaan yang demikian mempunyai aktivitas yang setara dengan jumlah tertentu µg baku pembanding asli. Tetapi pada umumnya µg aktivitas adalah tepat setara secara numerik dengan µg (bobot) sediaan murni. Kesulitan timbul pada beberapa keadaan seperti jika antibiotik terdiri dari bentuk basa bebas dan garamnya, dan µg aktivitas dinyatakan untuk salah satu dari bentuk tersebut; bahan antibiotik terdiri dari sejumlah komponen yang mempunyai sifat kimia yang sangat mirip tetapi mempunyai aktivitas antibiotik yang berbeda; atau potensi dari satu golongan antibiotik dinyatakan dengan baku pembanding yang merupakan salah satu dari anggota antibiotik, tetapi sediaan itu sendiri dapat tidak serba sama (heterogen). Dalam hal ini µg aktivitas/ unit harus dianggap tidak sama dengan µg (bobot) dari bahan antibiotik.

Peralatan: Semua peralatan harus dicuci bersih sebelum dan sesudah digunakan seperti tertera pada *Pencucian Peralatan Kaca* <1331>. Peralatan gelas untuk menyimpan dan memindahkan mikroba uji, disterilkan dengan pemanasan kering, uap air, radiasi, atau peralatan steril sekali pakai.

Pengendalian Suhu: Pengendalian termostatik diperlukan dalam beberapa tahap penetapan secara mikrobiologi pada pembiakan mikroba dan penyiapan inokulanya, selama inkubasi pada penetapan secara lempeng dan tabung mengacu persyaratan suhu spesifik seperti tertera pada masing-masing cara penetapan.

Mikroba uji: Mikroba uji untuk masing-masing antibiotik tertera pada *Tabel 3* untuk penetapan cara lempeng dan *Tabel 8* untuk cara tabung. Mikroba uji spesifik ini dengan nomor identitas dari *American Type Culture Collection (ATCC).*

Untuk memastikan dapat diterima sebagai mikroba uji maka penyimpanan dan pemeliharaan harus benar. Tetapkan kondisi penyimpanan spesifik selama validasi atau verifikasi metode. Musnahkan biakan bila terlihat ada perubahan karakteristik mikroba uji.

Penyimpanan Jangka Panjang: Untuk penyimpanan jangka panjang, pemeliharaan mikroba uji dapat disimpan dalam larutan yang sesuai seperti *calf serum* 50%, gliserol 10%-15% dalam *Trypic Soy Broth*, darah domba bebas fibrin, atau susu skim. Penyimpanan biakan jangka panjang yang terbaik dalam bentuk beku kering; pada suhu -60° atau dibawahnya; dan suhu dibawah -20° masih dapat diterima.

Kultur Primer: Siapkan kultur primer dengan memindahkan mikroba uji dari vial penyimpanan jangka panjang ke media yang sesuai dan diinkubasi pada suhu yang sesuai. Simpan kultur primer pada suhu 2°-8° dan musnahkan setelah tiga minggu. Satu tabung kultur primer dapat digunakan untuk kultur kerja paling lama tujuh hari.

Kultur Kerja: Siapkan kultur kerja dengan memindahkan kultur primer ke permukaan lempeng media padat untuk memperoleh koloni yang terpisah. Untuk menyiapkan inokula uji, inkubasi kultur kerja pada suhu yang sesuai hingga diperoleh pertumbuhan yang baik. Siapkan kultur kerja segar untuk tiap kali pengujian.

Pertumbuhan atau kinerja yang tidak spesifik dari mikroba uji: Bila mikroba uji menunjukkan pertumbuhan atau kinerja yang tidak spesifik, gunakan kultur stok atau kultur primer atau kultur kerja baru.

Rancangan penetapan: Rancangan percobaan yang sesuai adalah hal penting untuk meningkatkan presisi dan memperkecil bias. Pengendalian terhadap parameter inkubasi, distribusi suhu dan waktu merupakan faktor kritis untuk memperkecil bias; hal ini dapat diatasi dengan penyusunan lempeng atau rak seperti diuraikan pada setiap penetapan.

Penetapan cara lempeng: Perbandingan dibatasi hanya untuk hubungan pengukuran diameter zona antar lempeng dengan mengabaikan variasi antar lempeng. Respons tiap lempeng dikoreksi berdasarkan ukuran zona relatif dari baku terhadap rata-rata ukuran zona dari baku pada semua lempeng.

Penetapan cara tabung: Untuk menghindari bias sistematis, tempatkan tabung replika secara acak pada rak yang terpisah sehingga masing-masing rak terdiri dari satu set perlakuan. Tujuan penyusunan ini adalah untuk meminimalkan pengaruh distribusi suhu pada sampel. Pada penetapan cara tabung, susunan sampel pada rak tabung pengujian, sensitif terhadap perubahan variasi suhu. Pengaruh variasi suhu juga dapat dikurangi dengan memastikan kecukupan aliran udara atau perpindahan panas selama inkubasi. Sedikitnya tiga tabung dari sampel dan dosis baku (satu set lengkap sampel) harus disusun pada satu rak. Perbandingan dibatasi untuk kekeruhan biakan dalam tabung pada satu rak.

Pertimbangan Penetapan Potensi: Dengan adanya hambatan diatas, rancangan penetapan menggunakan lima tingkat dosis baku dan satu tingkat dosis sampel untuk masing-masing larutan sampel.

Untuk penetapan cara lempeng, tiap lempeng hanya dua perlakuan, yaitu perlakuan untuk baku (dosis tengah; S_3) dan perlakuan salah satu dari empat tingkat dosis baku (S_1,S_2,S_4, dan S_5) atau sampel (U_3).

Dosis sampel sebagai dasar perkiraan dosis target. Sampel harus diencerkan untuk menghasilkan nilai dosis terukur yang diperkirakan setara dengan dosis tengah baku (S_3). Tujuan pengenceran dosis tengah baku adalah untuk memastikan bahwa hasil sampel terletak dalam kurva baku. Pengujian ini menetapkan potensi relatif U_3 terhadap kurva baku. Sampel (U_3) harus mempunyai potensi relatif lebih kurang 100%. Potensi akhir dari sampel diperoleh dengan mengalikan hasil U_3 dengan faktor pengenceran.

Suatu penetapan dipandang sebagai penetapan pendahuluan jika potensi yang dihitung kurang dari 80% atau lebih dari 125% dari yang diperkirakan pada penyiapan larutan uji persediaan. Hal ini menunjukkan bahwa dosis sampel yang diperkirakan pada waktu penyiapan larutan persediaan tidak tepat. Dalam hal ini, tentukan potensi perkiraan yang sesuai dan ulangi penetapan. Selain itu, potensi juga dapat diperoleh dari bagian kurva dimana respons baku dan sampel tidak paralel.

Penetapan potensi secara mikrobiologi dipengaruhi oleh variabel antar-penetapan dan intra-penetapan, sehingga diperlukan dua atau lebih penetapan yang berdiri sendiri untuk perkiraan potensi yang dapat dipercaya dari penetapan sediaan tertentu atau sediaan uji. Penetapan diawali dengan pembuatan terpisah larutan persediaan dan pengenceran baik baku maupun sediaan uji, ulangi penetapan sediaan uji pada hari yang berbeda. Potensi rata-rata harus meliputi semua hasil penetapan berdiri sendiri yang valid. Jumlah penetapan yang diperlukan untuk mencapai hasil potensi perkiraan yang dapat dipercaya tergantung pada variabilitas penetapan dan persyaratan maksimum ketidakpastian pengukuran potensi perkiraan. Ketidakpastian pengukuran dapat dilihat dari lebarnya rentang kepercayaan seperti tertera pada *Batas Kepercayaan dan Kombinasi Perhitungan Penetapan* dalam *Perhitungan*. Gabungan hasil suatu seri kecil penetapan yang berdiri sendiri dalam sebaran beberapa hari merupakan perkiraan potensi yang lebih dipercaya daripada satu penetapan yang besar dengan jumlah keseluruhan lempeng atau tabung yang sama. Perlu diperhatikan bahwa penetapan tambahan atau variabilitas yang lebih rendah menjadikan produk dapat memenuhi kisaran spesifikasi yang lebih ketat. Pengurangan variabilitas penetapan dapat mencapai batas kepercayaan yang diperlukan dengan jumlah penetapan yang lebih sedikit.

Metode Lempeng-Silinder

Pengendalian suhu: Gunakan peralatan yang terkualifikasi dan terkalibrasi untuk memperoleh rentang suhu seperti tertera pada *Tabel 3*.

Peralatan

Lempeng: Cawan Petri kaca atau plastik sekali pakai (berukuran 20x100 mm atau ukuran lain yang sesuai) dengan penutup.

Silinder: Silinder besi tahan karat atau porselen; diameter luar 8 ± 0,1 mm; diameter dalam 6 ± 0,1 mm; tinggi 10 ± 0,1 mm. *[Catatan Cuci silinder dengan saksama untuk membersihkan semua residu, kadang-kadang diperlukan suatu asam seperti asam nitrat 2 N atau asam kromat seperti yang tertera pada Pencucian Peralatan Kaca <1331>]*.

Larutan baku: Untuk menyiapkan larutan persediaan, larutkan sejumlah baku pembanding yang sesuai dengan antibiotik seperti tertera pada *Tabel 2*; dan encerkan hingga dosis yang ditentukan. Simpan pada suhu 2°-8°, dan gunakan dalam waktu yang disarankan. Pada hari penetapan, siapkan pengenceran dari larutan persediaan 5 atau lebih larutan untuk pengujian dengan dosis bertahap, umumnya dengan perbandingan 1:1,25. Gunakan pengencer akhir yang dinyatakan dan urutan dosis dengan dosis tengah seperti tertera pada *Tabel 2*.

Larutan sampel: Tentukan perkiraan potensi per bobot atau volume sampel. Pada hari penetapan, siapkan larutan persediaan serta enceran larutan sampel setiap antibiotik dengan pengencer akhir yang sama seperti untuk baku pembanding seperti tertera pada *Tabel 2*. Encerkan larutan persediaan sampel dengan pengencer akhir untuk mendapatkan dosis setara dengan dosis tengah larutan baku (S_3).

Inokula: Suspensikan mikroba uji dari biakan segar agar miring atau biakan lain dalam 3 mL *salin LP* steril. Butiran kaca dapat digunakan untuk memudahkan pembuatan suspensi. Sebarkan suspensi ke permukaan lapisan dari dua atau lebih lempeng agar atau permukaan media agar dalam botol Roux (menutupi seluruh permukaan) yang berisi 250 mL media seperti tertera pada *Tabel 3*.

Inkubasi selama waktu dan suhu tertentu seperti tertera pada *Tabel 3*, atau hingga pertumbuhan terlihat jelas.

Setelah inkubasi, mikroba uji dipanen dari biakan lempeng agar atau botol Roux dengan lebih kurang 50 mL *salin LP* steril menggunakan batang kaca bengkok steril atau butiran kaca steril, kecuali untuk bleomycin menggunakan *Medium 34* seperti tertera pada *Media dan Larutan*. Suspensi dipipet ke dalam wadah kaca steril, dan disebut suspensi persediaan.

Encerkan sejumlah suspensi persediaan dengan *salin LP* steril, ukur transmitan pada panjang gelombang 580 nm menggunakan spektrofotometer UV-Visibel. Target nilai transmitan lebih kurang 25% pada panjang gelombang 580 nm. Nilai ini digunakan untuk membakukan volume suspensi persediaan yang ditambahkan ke dalam lapisan agar inokula.

Dimulai dengan volume yang tertera pada *Tabel 3*, penentuan proporsi dari suspensi persediaan yang ditambahkan ke dalam media inokula yang menghasilkan diameter zona hambatan yang

memuaskan lebih kurang 14-16 mm pada dosis tengah baku (S_3) dilakukan selama verifikasi metode. *[Catatan Ukuran zona diluar kisaran 11-19 mm tidak diinginkan, karena dapat menambah variabilitas penetapan.]* Jika transmitan pengenceran diatas 25%, untuk menormalkannya dengan meningkatkan perbandingan mikroba uji pada lapisan inokula. Faktor normalisasi ditentukan dengan membagi transmitan yang diperoleh dari pengenceran dengan 25. Perbandingan ini kemudian dikalikan dengan jumlah inokula yang disarankan untuk memperoleh volume (mL) dari suspensi persediaan yang dibutuhkan untuk ditambahkan ke dalam lapisan inokula. Jika diperlukan, sesuaikan jumlah inokula berdasarkan perhitungan harian untuk memperoleh hubungan dosis–respons yang optimum.

Cara lain, selama verifikasi metode tentukan bagian suspensi persediaan yang akan dimasukkan sebagai inokula, dimulai dengan volume seperti yang tertera dalam *Tabel 3*, yang hasilnya memenuhi batas zona hambatan dengan diameter 14-16 mm pada dosis tengah baku (S_3), dan memberikan suatu hubungan dosis – respons yang reprodusibel. Siapkan inokula dengan menambahkan sejumlah suspensi persediaan ke dalam media agar yang telah dicairkan dan didinginkan hingga suhu 45° sampai 50°, putar campuran tanpa menimbulkan gelembung hingga diperoleh suspensi homogen.

Analisis: Siapkan lapisan dasar untuk sejumlah cawan Petri penetapan, gunakan media dan volume seperti tertera pada *Tabel 4*.

Tabel 2

Antibiotik	Larutan persediaan					Enceran uji	
	Pelarut awal	Dosis awal per mL	Pengencer lanjutan	Dosis akhir per mL	Batas waktu penggunaan	Pengencer akhir	Dosis tengah (S_3)[a,b] per mL
Amfoterisin B[c,d]	Dimetil sulfoksida	-	-	1 mg	Hari yang sama	D.10[e]	1 µg
Basitrasin[f]	Asam hidroklorida 0,01N	-	-	100 U	Hari yang sama	D.1[e]	1 U
Bleomisin	D.16[e]	-	-	2 U	14 hari	D.16[e]	0,04 U
Karbenisilin	D.1[e]	-	-	1 mg	14 hari	D.1[e]	20 µg
Kloksasilin	D.1[e]	-	-	1 mg	7 hari	D.1[e]	5 µg
Kolistimetat[c]	Air	10 mg	D.6[e]	1 mg	Hari yang sama	D.6[e]	1 µg
Kolistin	Air	10 mg	D.6[e]	1 mg	14 hari	D.6[e]	1 µg
Dihidrostreptomisin[g]	D.3[e]	-	-	1 mg	30 hari	D.3[e]	1 µg
Eritromisin	Metanol	10 mg	D.3[e]	1 mg	14 hari	D.3[e]	1 µg
Gentamisin	D.3[e]	-	-	1 mg	30 hari	D.3[e]	0,1 µg
Nafsilin	D.1[e]	-	-	1 mg	2 hari	D.1[e]	2 µg
Natamisin	Dimetilsulfoksida	-	-	1 mg	Hari yang sama	D.10[e]	5 µg
Neomisin[g]	D.3[e]	-	-	1 mg	14 hari	D.3[e]	1 µg
Novobiosin	Alkohol	10 mg	D.3[e]	1 mg	5 hari	D.6[e]	0,5 µg
Nistatin[c,h]	Dimetilformamida	-	-	1000 U	Hari yang sama	D.6[e]	20 U
Paromomisin	D.3[e]	-	-	1 mg	21 hari	D.3[e]	1 µg
Penisilin G	D.1[e]	-	-	1000 U	4 hari	D.1[e]	1 U
Polimiksin B[i]	Air	-	D.6[e]	10.000 U	14 hari	D.6[e]	10 U
Sisomisin	D.3[e]	-	-	1 mg	14 hari	D.3[e]	0,1 µg
Vankomisin	Air	-	-	1 mg	7 hari	D.4[e]	10 µg

[a] Dapat diterima untuk menyesuaikan dengan dosis tengah untuk optimasi ukuran zona jika data yang ada tetap dalam rentang linier.

[b] µg dalam kolom ini menyatakan µg aktivitas.

[c] Siapkan larutan baku dan larutan uji secara bersamaan.

[d] Pengenceran larutan persediaan selanjutnya dengan dimetil sulfoksida untuk menghasilkan dosis 12,8; 16; 20; 25; dan 31,2 µg/mL sebelum membuat larutan uji. Larutan uji harus berisi dimetil sulfoksida sejumlah yang sama dengan larutan baku.

[e] Huruf D menyatakan Dapar seperti tertera pada *Media dan Larutan, Dapar* untuk menjelaskan setiap Dapar dalam tabel ini.

[f] Setiap larutan baku harus berisi asam hidroklorida sejumlah sama dengan larutan uji.

[g] Penetapan cara tabung dapat digunakan sebagai prosedur pilihan lain.

[h] Encerkan larutan persediaan lebih lanjut dengan dimetil formamida untuk menghasilkan dosis 256; 320; 400; 500; dan 624 U/mL sebelum membuat larutan uji. Siapkan larutan baku bersamaan dengan larutan uji. Larutan uji harus berisi dimetil formamida sejumlah sama dengan larutan baku. Gunakan peralatan kaca aktinik rendah.

[i] Siapkan larutan persediaan dengan menambahkan 2 mL air untuk setiap 5 mg baku pembanding.

Tabel 3

Antibiotik	Mikroba uji	Nomor ATCC[a]	Kondisi Inkubasi			Komposisi inokula yang dianjurkan	
			Media[b]	Suhu (°)	Waktu (jam)	Media[b]	Jumlah (mL per 100 mL)
Amfoterisin B	*Saccharomyces cereviciae*	9763	19	29-31	48	19	1,0
Basitrasin	*Micrococcus luteus*	10240	1	32-35	24	1	0,3
Bleomisin	*Mycobacterium smegmatis*	607	36	36-37,5	48	35	1,0
Karbenisilin[c]	*Pseudomonas aeruginosa*	25619	1	36-37,5	24	10	0,5
Kloksasilin	*Staphylococcus aureus*	29737	1	32-35	24	1	0,1
Kolistimetat	*Bordetella bronchiseptica*	4617	1	32-35	24	10	0,1
Kolistin	*Bordetella bronchiseptica*	4617	1	32-35	24	10	0,1
Dihidrostreptomisin	*Bacillus subtilis*	6633	32	32-35	5 hari	5	Sesuai keperluan
Eritromisin	*Micrococcus luteus*	9341	1	32-35	24	11	1,5
Gentamisin	*Staphylococcus epidermidis*	12228	1	32-35	24	11	0,03
Nafsilin	*Staphylococcus aureus*	29737	1	32-35	24	1	0,3
Neomisin	*Staphylococcus epidermidis*	12228	1	32-35	24	11	0,4
Novobiosin	*Staphylococcus epidermidis*	12228	1	32-35	24	1	4,0
Nistatin	*Saccharomyces cereviciae*	2601	19	29-31	48	19	1,0
Paromomisin	*Staphylococcus epidermidis*	12228	1	32-35	24	11	2,0
Penisilin G	*Staphylococcus aureus*	29737	1	32-35	24	1	1,0
Polimiksin B	*Bordetella bronchiseptica*	4617	1	32-35	24	10	0,1
Sisomisin	*Staphylococcus epidermidis*	12228	1	32-35	24	11	0,03
Vankomisin	*Bacillus subtilis*	6633	32	32-35	5 hari	8	Sesuai keperluan

[a] *American Type Culture Collection*

[b] Seperti tertera pada *Media dan Larutan, Media*

[c] Gunakan 0,5 mL enceran suspensi persediaan 1 : 25 pada setiap 100 mL *Media 10*

Tabel 4 (lapisan dasar)

Antibiotik	Media[a]	Volume Target (mL)
Amfoterisin B[b]	-	-
Bleomisin	35	10
Karbenisilin	9	21
Kolistimetat	9	21
Kolistin	9	21
Dihidrostreptomisin	5	21
Eritromisin	11	21
Gentamisin	11	21
Neomisin	11	21
Nistatin[b]	-	-
Paromomisin	11	21
Polimiksin B	9	21
Sisomisin	11	21
Vankomisin	8	10
Lainnya	2	21

[a] Seperti tertera pada *Media dan Larutan, Media*

[b] Tidak digunakan lapisan dasar

[Catatan Lapisan dasar boleh dihangatkan untuk membantu lapisan inokula yang seragam]

Tabel 5 (lapisan inokula)

Antibiotik	Media[a]	Volume Target (mL)
Amfoterisin B	Mengacu pada *Tabel 3*	8
Bleomisin		6
Nistatin		8
Lainnya		4

[a] Seperti tertera pada *Media dan Larutan, Media*

Tabel 6

Antibiotik	Suhu Inkubasi (°)
Amfoterisin B	29 – 31
Karbenisilin	36 – 37,5
Kolistimetat	36 – 37,5
Kolistin	36 – 37,5
Dihidrostreptomisin	36 – 37,5
Gentamisin	36 – 37,5
Neomisin	36 – 37,5
Novobiosin	34 – 36
Nistatin	29 – 31
Paromomisin	36 – 37,5
Polimiksin B	36 – 37,5
Sisomisin	36 – 37,5
Vankomisin	36 – 37,5
Lainnya	32 – 35

Biarkan media memadat membentuk lapisan dasar rata dengan ketebalan seragam. Siapkan sejumlah inokula sesuai lapisan inokula pada *Tabel 5* sesuai dengan antibiotik seperti yang tertera pada *Tabel 3* dengan memperhitungkan berdasarkan pada uji pendahuluan. Putar lempeng ke depan-belakang untuk menyebarkan inokula di atas permukaan lapisan dasar, dan kemudian biarkan memadat.

Jatuhkan 6 buah silinder pada permukaan yang telah diinokulasi dari ketinggian 12 mm, menggunakan alat mekanik atau alat lain untuk menjamin penempatannya pada radius 2,8 cm, kemudian tutup cawan untuk mencegah kontaminasi. Isikan keenam silinder pada tiap lempeng dengan enceran antibiotik dengan tingkat dosis (S_1 – S_5 dan U_3) seperti yang tertera dalam bab berikut. Inkubasi lempeng seperti tertera pada *Tabel 6* selama 16-18 jam, kemudian seluruh silinder dikeluarkan dari lempeng. Ukur dan catat diameter antar zona hambatan pertumbuhan mendekati 0,1 mm.

Baku (S_1–S_5) dan tingkat dosis tunggal sampel U_3 yang sesuai dengan S_3 kurva baku seperti tertera pada *Penyiapan Baku* dan *Penyiapan Sampel Uji* yang akan digunakan untuk penetapan. Untuk memperoleh kurva baku, isi silinder selang-seling pada tiap tiga cawan dengan dosis tengah baku (S_3) dan tiap silinder dari sembilan silinder sisanya dengan satu dari empat pengenceran larutan baku. Lakukan hal yang sama untuk tiga pengenceran baku lainnya. Untuk sampel, isi silinder selang-seling pada tiap tiga cawan dengan dosis tengah baku (S_3) dan sembilan silinder sisa dengan enceran larutan sampel yang sebanding (U_3).

Metode Tabung

Pengendalian suhu: Gunakan peralatan yang memenuhi syarat terkualifikasi dan terkalibrasi untuk mendapatkan rentang suhu seperti tertera pada *Tabel 8*. *[Catatan Pengendalian suhu dapat dicapai menggunakan sirkulasi udara atau air. Kapasitas pemanasan dari air lebih besar dan lebih menguntungkan daripada sirkulasi udara]*.

Spektrofotometer: Pengukuran serapan atau transmitan dalam pita frekuensi yang sempit, membutuhkan spektrofotometer yang sesuai dan mempunyai sumber cahaya panjang gelombang yang dapat diubah atau dibatasi menggunakan filter 580 nm atau dengan 530 nm. Kemungkinan lain dapat digunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang bervariasi dan diatur 580 nm atau 530 nm.

Alat dapat diatur hingga dapat menerima tabung yang digunakan untuk inkubasi (seperti tertera pada *Peralatan* di bawah ini) dan menggunakan sel yang dimodifikasi yang dilengkapi dengan pipa pembuangan untuk memudahkan pertukaran isi dengan cepat, atau lebih disukai sel yang mempunyai saluran untuk pengaliran secara sinambung selama pengukuran.

Atur serapan dengan blangko untuk serapan nol menggunakan media cair yang jernih tanpa inokula yang disiapkan seperti dinyatakan untuk masing-masing antibiotik, termasuk sejumlah yang sama larutan uji dan formaldehida seperti yang terdapat dalam tiap sampel. Baik serapan atau transmitan dapat diukur ketika menyiapkan inokula.

Peralatan: Tabung reaksi kaca atau plastik ukuran 16 x 125 mm atau 18 x 150 mm. *[Catatan Gunakan tabung dengan panjang, diameter dan ketebalannya relatif seragam serta permukaannya tidak cacat dan tidak tergores. Tabung yang akan ditempatkan pada spektrofotometer harus yang sesuai, tanpa goresan dan tidak cacat. Bersihkan tabung dari semua residu antibiotik dan sisa larutan pembersih, dan sterilkan sebelum digunakan untuk penetapan berikutnya.]*

Larutan baku: Untuk menyiapkan larutan persediaan, larutkan sejumlah baku pembanding antibiotik yang sesuai atau seluruh isi satu vial jika diperlukan dalam pelarut seperti tertera pada *Tabel 7*; dan encerkan hingga dosis yang dikehendaki. Simpan pada suhu 2°-8°, dan gunakan dalam waktu yang ditentukan. Pada hari penetapan, siapkan dari larutan persediaan sebanyak lima atau lebih larutan uji, dengan peningkatan dosis berturut-turut, umumnya dalam perbandingan 1:1,25. *[Catatan Untuk penetapan cara tabung, pengenceran larutan persediaan dapat dibuat dalam perbandingan lebih kecil.]* Gunakan pengencer akhir sehingga diperoleh dosis tengah baku (S_3) seperti tertera pada *Tabel 7*.

Larutan sampel: Tentukan perkiraan potensi per bobot atau volume sampel. Pada hari penetapan, siapkan larutan persediaan serta enceran larutan uji dengan pengencer akhir yang sama seperti untuk baku pembanding (*Tabel 7*). Encerkan larutan persediaan sampel dengan pengencer akhir untuk mendapatkan dosis setara dengan dosis tengah baku dari larutan baku (S_3) seperti tertera pada *Tabel 7*.

Inokula: Suspensikan mikroba uji dari pertumbuhan biakan segar agar miring atau dalam 3 mL *salin LP* steril. Butiran kaca dapat digunakan untuk memudahkan pembuatan suspensi. *Enterococcus hirae* (ATCC 10541) dan *Staphylococcus aureus* (ATCC 9144) dibiakkan dalam media cair tidak pada agar. Sebarkan suspensi ke permukaan lapisan dari dua atau lebih lempeng agar atau ke permukaan media agar dalam botol Roux (menutupi seluruh permukaan) yang berisi 250 mL media seperti tertera pada *Tabel 8*. Inkubasi selama waktu dan suhu tertentu seperti tertera pada *Tabel 8*, atau hingga pertumbuhan terlihat jelas.

Setelah inkubasi, mikroba uji dipanen dari biakan lempeng agar atau botol Roux dengan lebih kurang 50 mL *salin LP* steril menggunakan batang kaca bengkok steril atau butiran kaca steril. Pipet suspensi kedalam wadah kaca steril, dan disebut suspensi persediaan.

Selama verifikasi metode, tentukan sejumlah suspensi persediaan yang akan dimasukkan sebagai inokula, dimulai dengan volume yang disarankan dalam *Tabel 8*. Siapkan juga larutan S_3 tambahan sebagai uji pertumbuhan dan inkubasi pada suhu yang tertera pada *Tabel 11*. Jika perlu, atur jumlah inokula setiap hari untuk memperoleh hubungan dosis-respons optimum dari pertumbuhan mikroba uji dalam penetapan cara tabung. Setelah selesai inkubasi, tabung yang berisi larutan baku dosis tengah seharusnya mempunyai nilai serapan seperti tertera pada *Tabel 9*. Tentukan lamanya inkubasi dengan mengamati pertumbuhan berdasarkan dosis tengah larutan baku (S_3).

Analisis: Pada hari penetapan siapkan dosis antibiotik seperlunya dengan mengencerkan larutan baku persediaan dan sampel seperti yang ditetapkan pada *Larutan baku* dan *Larutan sampel*. Siapkan lima tingkat dosis larutan baku (S_1 – S_5) dan satu tingkat dosis larutan uji (U_3) masing-masing tiga replikat, terhadap lebih dari 20 sampel sesuai dengan dosis tengah larutan baku (S_3).

Susun tabung dalam rak atau pembawa lain. Sertakan dalam tiap rak 1-2 tabung blangko yang berisi 1 mL pengencer uji tanpa antibiotik seperti tertera pada *Tabel 7*. Tambahkan volume larutan baku dan larutan uji seperti tertera pada *Tabel 10*. Susun satu set lengkap secara acak termasuk blangko dalam satu rak tabung. Tambahkan volume inokula sesuai *Tabel 10* dalam tiap tabung menurut giliran, dan masukkan rak lengkap ke dalam inkubator atau tangas air dengan suhu yang dipertahankan seperti tertera pada *Tabel 8* dan waktu inkubasi seperti tertera pada *Tabel 11*.

Setelah inkubasi, pertumbuhan mikroba segera dihambat dengan menambahkan 0,5 mL formaldehida encer pada setiap tabung kecuali untuk tilosin. Untuk tilosin, panaskan rak dalam tangas air 80-90° selama 2 – 6 menit atau tangas uap selama 5 – 10 menit, dan biarkan pada suhu ruang. Analisis satu rak sekaligus dan ukur serapan atau transmitan pada 530 atau 580 nm.

Tabel 7

Antibiotik	Larutan Persediaan					Larutan Uji	
	Pelarut awal	Dosis awal (mg per mL)	Pengencer lanjutan	Dosis akhir persediaan (per mL)	Batas waktu penggunaan	Pengencer akhir	Dosis tengah (S_3)[a] per mL
Kapreomisin	Air	-	-	1 mg	7 hari	Air	100µg
Kloramfenikol	Alkohol	10	Air	1 mg	30 hari	Air	2,5µg
Klortetrasiklin	Asam hidroklorida 0,01N	-	-	1 mg	4 hari	Air	0,06µg
Dihidrostreptomisin [b]	Air	-	-	1 mg	30 hari	Air	30µg
Gramisidin	Alkohol	-	-	1 mg	30 hari	Alkohol	0,04µg
Neomisin [b,d]	D.3[c]	-	-	100 µg	14 hari	D.3[c]	1,0µg
Oksitetrasiklin	Asam hidroklorida 0,1N	-	-	1 mg	4 hari	Air	0,24µg

Antibiotik	Larutan Persediaan					Larutan Uji	
	Pelarut awal	Dosis awal (mg per mL)	Pengencer lanjutan	Dosis akhir persediaan (per mL)	Batas waktu penggunaan	Pengencer akhir	Dosis tengah (S_3)[a] per mL
Tetrasiklin	Asam hidroklorida 0,1N	-	-	1 mg	1 hari	Air	0,24µg
Tiostrepton	Dimetil sulfoksida	-	-	1 U	Hari yang sama	Dimetil sulfoksida	0,80 U
Troleandomisin	Isopropil alkohol dan air (4 : 1)	-	-	1 mg	Hari yang sama	Air	25µg
Tilosin	Metanol	10	D.16[c]	1 mg	30 hari	Metanol dan D.3[c] (1:1)	4µg

[a] µg dalam kolom ini menyatakan µg aktivitas.
[b] Penetapan cara lempeng dapat digunakan sebagai prosedur alternatif.
[c] Huruf D menyatakan Dapar seperti tertera pada *Media dan Larutan*, *Dapar* untuk menjelaskan setiap Dapar dalam tabel ini.
[d] Encerkan larutan persediaan100 µg/mL dengan Dapar D.3 untuk memperoleh larutan neomisin dosis setara 25 µg/mL. Pada labu tentukur 50-mL yang terpisah, pipet larutan masing-masing 1,39; 1,67; 2,00; 2,40; dan 2,88 mL. Tambahkan pada tiap labu 5,0 mL *asam hidroklorida 0,01 N*, encerkan dengan Dapar D.3 sampai tanda dan campur hingga diperoleh larutan neomisin dosis 0,69; 0,83; 1,00; 1,20; dan 1,44 µg/mL. Gunakan larutan ini untuk membuat garis respons baku

Tabel 8

Antibiotik	Mikroba Uji	Nomor ATCC[a]	Kondisi Inkubasi			Komposisi inokula yang dianjurkan	
			Media[b]	Suhu (°)	Waktu (jam)	Media[b]	Jumlah (mL/100mL)
Kapreomisin	*Klebsiella pneumoniae*	10031	1	36 - 37,5	16 - 24	3	0,05
Kloramfenikol	*Escherichia coli*	10536	1	32 - 35	24	3	0,7
Klortetrasiklin	*Staphylococcus aureus*	29737	1	32 - 35	24	3	0,1
Dihidrostreptomisin	*Klebsiella pneumoniae*	10031	1	36 - 37,5	16 - 24	3	0,1
Gramisidin	*Enterococcus hirae*	10541	3	36 - 37,5	16 - 18	3	1,0
Neomisin	*Klebsiella pneumoniae*	10031	1	36 - 37,5	16 - 24	39	2
Oksitetrasiklin	*Staphylococcus aureus*	29737	1	32 - 35	24	3	0,1
Tetrasiklin	*Staphylococcus aureus*	29737	1	32 - 35	24	3	0,1
Tiostrepton	*Enterococcus hirae*	10541	40	36 - 37,5	18 - 24	41	0,2
Troleandomisin	*Klebsiella pneumoniae*	10031	1	36 - 37,5	16 - 24	3	0,1
Tilosin	*Staphylococcus aureus*	9144	3	35 - 39	16 - 18	39	2 - 3

[a] *American Type Culture Collection*
[b] Seperti tertera pada *Media* dalam *Media dan Larutan*

Tabel 9

Antibiotik	Serapan tidak kurang dari
Kapreomisin	0,4
Klortetrasiklin	0,35
Gramisidin	0,35
Tetrasiklin	0,35
Lainnya	0,3

Tabel 10

Antibiotik	Volume Larutan Uji (mL)	Volume Inokula (mL)
Gramisidin	0,10	9,0
Tiostrepton	0,10	10,0
Tilosin	0,10	9,0
Lainnya	1,0	9,0

Tabel 11

Antibiotik	Waktu Inkubasi (jam)
Kapreomisin	3 - 4
Kloramfenikol	3 - 4
Sikloserin	3 - 4
Dihidrostreptomisin	3 - 4
Streptomisin	3 - 4
Troleandomisin	3 - 4
Tilosin	3 - 5
Lainnya	4 - 5

Media dan Larutan

Media yang diperlukan untuk penyiapan inokula mikroba uji dibuat dari bahan-bahan yang tertera di bawah ini. Sedikit modifikasi dari masing-masing bahan, atau media kering yang direkonstitusi, dapat dilakukan dengan syarat media yang dihasilkan mempunyai daya menumbuhkan yang sama atau lebih baik dan memberikan respons kurva baku yang sama.

Media

Larutkan bahan-bahan dalam air hingga 1 liter, dan atur pH larutan menggunakan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam hidroklorida 1 N* sehingga sesudah sterilisasi uap air, pH media sesuai dengan yang tertera.

Media 1

Pepton P	6,0 g
Digesti pankreatik kasein P	4,0 g
Ekstrak ragi P	3,0 g
Ekstrak daging P	1,5 g
Dekstrosa P	1,0 g
Agar P	15,0 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	6,6 ± 0,1

Media 2

Pepton P	6,0 g
Ekstrak ragi P	3,0 g
Ekstrak daging P	1,5 g
Agar P	15,0 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	6,6 ± 0,1

Media 3

Pepton P	5,0 g
Ekstrak ragi P	1,5 g
Ekstrak daging P	1,5 g
Natrium klorida P	3,5 g
Dekstrosa P	1,0 g
Kalium fosfat dibasa P	3,68 g
Kalium fosfat monobasa P	1,32 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	7,0 ± 0,05

Media 4

Pepton P	6,0 g
Ekstrak ragi P	3,0 g
Ekstrak daging P	1,5 g
Dekstrosa P	1,0 g
Agar P	15,0 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	6,6 ± 0,1

Media 5

Pepton P	6,0 g
Ekstrak ragi P	3,0 g
Ekstrak daging P	1,5 g
Agar P	15,0 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	7,9 ± 0,1

Media 8

Pepton P	6,0 g
Ekstrak ragi P	3,0 g
Ekstrak daging P	1,5 g
Agar P	15,0 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	5,9 ± 0,1

Media 9

Digesti pankreatik kasein P	17,0 g
Digesti papaik kedelai P	3,0 g
Natrium klorida P	5,0 g
Kalium fosfat dibasa P	2,5 g
Dekstrosa P	2,5 g
Agar P	20,0 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	7,2 ± 0,1

Media 10

Digesti pankreatik kasein P	17,0 g
Digesti papaik kedelai P	3,0 g
Natrium klorida P	5,0 g
Kalium fosfat dibasa P	2,5 g
Dekstrosa P	2,5 g
Agar P	12,0 g
Air	1000 mL
Polisorbat 80 P (ditambahkan setelah mendidihkan media untuk melarutkan agar)	10,0 mL
pH setelah sterilisasi	7,2 ± 0,1

Media 11

Pepton P	6,0 g
Digesti pankreatik kasein P	4,0 g
Ekstrak ragi P	3,0 g
Ekstrak daging P	1,5 g
Dekstrosa P	1,0 g
Agar P	15 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	8,3 ± 0,1

Media 13

Pepton P	10,0 g
Dekstrosa P	10,0 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	5,6 ± 0,1

Media 19

Pepton P	9,4 g
Ekstrak ragi P	4,7 g
Ekstrak daging P	2,4 g
Natrium klorida P	10,0 g
Dekstrosa P	10,0 g
Agar P	23,5 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	6,1 ± 0,1

Media 32

Pepton P	6,0 g
Digesti pankreatik kasein P	4,0 g
Ekstrak ragi P	3,0 g
Ekstrak daging P	1,5 g
Mangan sulfat P	0,3 g
Dekstrosa P	1,0 g
Agar P	15,0 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	6,6 ± 0,1

Media 34

Gliserol P	10,0 g
Pepton P	10,0 g
Ekstrak daging P	10,0 g
Natrium klorida P	3,0 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	7,0 ± 0,1

Media 35

Gliserol P	10,0 g
Pepton P	10,0 g
Ekstrak daging P	10,0 g
Natrium klorida P	3,0 g
Agar P	17,0 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	7,0 ± 0,1

Media 36

Digesti pankreatik kasein P	15,0 g
Digesti papaik kedelai P	5,0 g
Natrium klorida P	5,0 g
Agar P	15,0 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	7,3 ± 0,1

Media 39

Pepton P	5,0 g
Ekstrak ragi P	1,5 g
Ekstrak daging P	1,5 g
Natrium klorida P	3,5 g
Dekstrosa P	1,0 g
Kalium fosfat dibasa P	3,68 g
Kalium fosfat monobasa P	1,32 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	7,9 ± 0,1

Media 40

Ekstrak ragi P	20,0 g
Polipepton P	5,0 g
Dekstrosa P	10,0 g
Kalium fosfat monobasa P	2,0 g
Polisorbat 80 P	0,1 g
Agar P	10,0 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	6,7 ± 0,2

Media 41

Digesti pankreatik kasein P	9,0 g
Dekstrosa P	20,0 g
Ekstrak ragi P	5,0 g
Natrium sitrat P	10,0 g
Kalium fosfat monobasa P	1,0 g
Kalium fosfat dibasa P	1,0 g
Air	1000 mL
pH setelah sterilisasi	6,8 ± 0,1

Larutan

Dapar: Siapkan seperti tertera pada *Tabel 12*, atau cara lain yang sesuai. Dapar disterilkan setelah pembuatan dan pH yang tertera pada masing-masing adalah pH setelah sterilisasi.

Larutan lain: Seperti tertera pada *Pereaksi, Indikator dan Larutan.*
Air: Gunakan *Air Murni*.
Salin: Gunakan *salin LP*.
Formaldehida encer: *Formaldehida P* dan air 1:3.

Perhitungan

Pendahuluan: Potensi antibiotik dihitung dengan menginterpolasikan dari suatu kurva baku dengan menggunakan metode garis lurus yang telah di transformasi menjadi bentuk log, dengan prosedur penyesuaian kuadrat terkecil *[Catatan Untuk perhitungan secara rinci tertera pada penjelasan di bawah]*. Analis harus mempertimbangkan tiga konsep dasar dalam menginterpretasi hasil potensi antibiotik yaitu:

1. Hubungan antara respons – dosis hayati biasanya tidak linier. Metode potensi antibiotik memperbolehkan penyesuaian data menjadi bentuk garis lurus dengan mengevaluasi nilai dosis dalam rentang yang sempit (Ln atau Log10) sehingga hasilnya mendekati linier. Hasil penetapan potensi dapat dianggap absah hanya jika perhitungan potensi antara 80 – 125% dari perkiraan dalam penyiapan larutan sampel persediaan. Ketika nilai potensi setelah dihitung berada di luar 80 – 125%, hasil untuk sampel akan berada di luar rentang dosis dari linieritas yang telah ditetapkan maka perlu disesuaikan kembali perkiraan potensi dari sampel tersebut dan penetapan diulang untuk memperoleh hasil yang absah.
2. Cara paling efektif untuk mengurangi variasi nilai yang dilaporkan (rata-rata geometrik dari potensi dan replikasi) melalui prosedur penetapan yang dilakukan secara independen. Gabungan hasil suatu seri penetapan yang lebih kecil dan independen yang dilakukan dalam beberapa hari menghasilkan perkiraan potensi yang lebih dipercaya daripada satu penetapan yang lebih besar, dengan jumlah lempeng atau tabung yang sama. Diperlukan tiga atau lebih penetapan independen untuk menentukan potensi antibiotik.
3. Jumlah penetapan yang diperlukan untuk memperoleh perkiraan potensi antibiotik yang dapat dipercaya ditentukan oleh rentang persyaratan yang ditetapkan dan variasi penetapan. Perhitungan batas kepercayaan berikut ini ditetapkan dari beberapa perkiraan log potensi dengan presisi kurang lebih setara. Jika nilai yang dihitung untuk rentang kepercayaan, *W*, terlalu lebar, maka tidak dapat diputuskan apakah potensi memenuhi syarat atau tidak.

Laboratorium harus mempunyai prosedur operasional baku dalam melakukan uji pendahuluan untuk menetapkan nilai keberterimaan maksimum terhadap lebar rentang kepercayaan. Nilai maksimum ini sebaiknya ditetapkan selama melakukan pengembangan dan dikonfirmasi pada saat validasi atau verifikasi. Jika penghitungan lebar interval kepercayaan melebihi batas maksimum ini maka analis harus melakukan tambahan penetapan potensi secara independen agar memenuhi batas persyaratan. Perlu diperhatikan bahwa keputusan melakukan penetapan tambahan tidak tergantung pada perkiraan potensi tetapi hanya pada ketidakpastian yang diperkirakan sebagaimana ditetapkan dalam lebar rentang kepercayaan. Variasi penetapan berpengaruh lebih besar pada penghitungan batas kepercayaan daripada jumlah penetapan potensi independen. Oleh karena itu, analis harus mempertimbangkan terlebih dahulu untuk sedapat mungkin mengurangi variasi sebelum melakukan penetapan potensi.

Bab berikut ini menjelaskan tentang penghitungan untuk menetapkan potensi antibiotik sekaligus penghitungan batas kepercayaan. Metode penghitungan kesalahan baku (*standard error*) dapat digunakan untuk memperkirakan variasi penetapan. Jika digunakan logaritma, maka log berapapun dapat diterima. Pada *Lampiran 1* tertera rumus untuk penerapan penghitungan secara manual, jika dosis dalam skala log yang sama. Metode statistik alternatif dapat digunakan jika sudah tervalidasi.

Penetapan cara lempeng: Bab ini menjelaskan analisis data sampel dan penetapan potensi dari data sampel yang tidak diketahui dengan menggunakan *Penetapan cara lempeng.*

Data sampel: *Tabel 13* menggambarkan data dari satu penetapan yang akan digunakan sebagai contoh pada Bab ini. Untuk setiap 12 lempeng, zona 1, 3, dan 5 adalah dosis pembanding dan tiga zona lainnya merupakan salah satu dosis dari empat dosis lainnya. Kolom lain yang diperlukan untuk penghitungan seperti dijelaskan berikut ini.

Langkah 1: Lakukan penghitungan awal dan periksa kesesuaian variasi. Untuk setiap tiga lempeng, rata-ratakan sembilan nilai pembanding dan sembilan nilai baku.

Contoh: (lihat *Tabel 13*)

$$15{,}867 = \bar{X}(16{,}1;\ 15{,}6;\ \ldots;\ 15{,}8)$$

$$14{,}167 = \bar{X}\ (14{,}6;14{,}1;\ \ldots\ ;14{,}1)$$

Untuk setiap tiga lempeng, tetapkan simpangan baku dari sembilan nilai pembanding dan simpangan

baku dari sembilan nilai baku. Untuk setiap simpangan baku, tetapkan simpangan baku relatifnya.

Contoh: (lihat *Tabel 13*)

0,200 = σ (16,1;….; 15,8)

1,3% = (0,200/15,867) x 100

0,324 = σ (14,6;….; 14,1)

2,3% = (0,324/14,167) x 100

Untuk kriteria kesesuaian variasi, setiap laboratorium harus menetapkan nilai keberterimaan maksimum untuk simpangan baku relatif. Jika ada dari 8 simpangan baku relatif (4 untuk pembanding dan 4 untuk baku) melebihi nilai maksimum yang telah ditetapkan, maka data penetapan yang tidak sesuai harus dibuang. *[Catatan Batas yang dianjurkan untuk simpangan baku relatif adalah tidak lebih dari 10%.]*

Langkah 2: Lakukan koreksi variasi *lempeng ke lempeng.* Koreksi ini diterapkan untuk merubah hasil pengukuran rerata zona dari tiap dosis ke nilai yang hanya bisa jika hasil pengukuran rerata dosis pembanding dari 3 lempeng sama seperti nilai angka koreksi yang dihitung dengan rumus:

$$X_C = X_S - (X_R - P)$$

X_C = rerata baku terkoreksi
X_S = rerata baku sebelum koreksi
X_R = rerata pembanding
P = angka koreksi

Contoh: Untuk set 3 lempeng pertama pada *Tabel 13 (S_1)* dengan koreksi:

14,022 = 14,167 – (15,867 – 15,722)
= 14,167 – 0,145

Langkah 3: Penentuan garis kurva baku

Buatlah garis kurva baku dengan menempatkan titik-titik hasil koreksi pengukuran zona terhadap nilai log dosis baku. Hitung persamaan garis kurva baku dengan menerapkan garis regresi linear (*unweighted linear regretion*), menggunakan perangkat lunak yang sesuai atau penghitungan manual pada *Lampiran 1*. *[Catatan Gunakan log natural atau log 10 untuk menggambar kurva baku dan tentukan persamaan regresinya, keduanya memberikan hasil yang sama.]* Tiap laboratorium harus menentukan nilai minimum koefisien determinasi (%R^2) untuk regresi yang dapat diterima. Regresi dapat diterima hanya jika perolehan %R^2 melebihi nilai yang ditentukan. *[Catatan Batas minimum koefisien determinasi disarankan tidak kurang dari 95%.]*

Tabel 12 Dapar

Dapar	Kadar k*alium fosfat dibasa P* (g/liter)	Kadar *kalium fosfat monobasa P* (g/liter)	Volume *kalium hidroksida 10N* (mL)	pH setelah Sterilisasi[a]
Dapar D.1 (1%, pH 6,0)	2	8	-	6,0 ± 0,05
Dapar D.3 (0,1M, pH 8,0)	16,73	0,523	-	8,0 ± 0,1
Dapar D.4 (0,1M, pH 4,5)	-	13,61	-	4,5 ± 0,05
Dapar D.6 (10%, pH 6,0)	20	80	-	6,0 ± 0,05
Dapar D.10 (0,2M, pH 10,5)	35	-	2	10,5 ± 0,1
Dapar D.16 (0,1M, pH 7,0)	13,6	4	-	7,0 ± 0,2

[a] Atur pH dengan penambahan *asam fosfat18 N* atau *kalium hidroksida 10 N*

Tabel 13 Data Sampel (Penetapan Cara Lempeng)

Baku	Dosis (U/mL)	Replika Lempeng	Pembanding (S_3)						Baku						Rerata zona terkoreksi
			Zona 1 (mm)	Zona 3 (mm)	Zona 5 (mm)	Rata-rata (mm)	SB[b]	% SBR[c]	Zona 2 (mm)	Zona 4 (mm)	Zona 6 (mm)	Rata-rata (mm)	SB[b]	% SBR[c]	
S_1	3,20	1	16,1	15,6	15,8	15,867	0,200	1,3	14,6	14,1	13,5	14,167	0,324	2,3	14,022
		2	16,0	15,9	16,2				14,5	14,1	14,4				
		3	15,7	15,7	15,8				14,0	14,2	14,1				
S_2	4,00	1	15,8	15,6	15,5	15,567	0,158	1,0	14,7	15,1	14,8	14,833	0,265	1,8	14,989
		2	15,7	15,5	15,6				14,7	14,9	15,2				
		3	15,7	15,4	15,3				14,8	15,0	14,3				
S_4	6,25	1	15,6	15,8	16,0	15,789	0,169	1,1	16,6	16,8	16,3	16,578	0,233	1,4	16,511
		2	15,8	15,6	15,7				16,6	16,5	16,2				
		3	16,1	15,7	15,8				16,9	16,5	16,8				
S_5	7,8125	1	15,6	15,6	15,5	15,667	0,141	0,9	17,3	17,0	17,0	17,167	0,224	1,3	17,222
		2	15,6	15,7	15,5				17,3	17,4	172				
		3	15,9	15,8	15,8				17,3	17,3	16,7				
						15,722[a]									
U_3	Tidak diketahui	1	15,7	15,8	15,7	15,678	0,179	1,1	15,3	15,8	15,7	15,478	0,307	2,0	15,522
		2	15,9	15,7	15,7				15,8	15,8	15,5				
		3	15,5	15,8	15,3				15,2	15,1	15,1				

[a] Merupakan nilai dari seluruh rerata pembanding, mengacu pada “angka koreksi”

[b] Simpangan Baku

[c] Simpangan Baku Relatif

Contoh: *Tabel 14*. Ringkasan bagian *Tabel 13* diperlukan untuk perhitungan.

Tabel 14

Baku	Zona terkoreksi (mm)	Dosis (U/mL)
S_1	14,022	3,2
S_2	14,989	4,0
Pembanding; S_3	15,722	5
S_4	16,511	6,25
S_5	17,222	7,8125

Hasil regresi linier
Garis kurva baku:

Zona terkoreksi = 9,978 + [3,551 * (Ln Dosis)]
$\%R^2$ = 99,7

Penentuan potensi sampel: Untuk menghitung potensi sampel yang tidak diketahui, rata-ratakan ukuran zona baku dan zona sampel pada tiga lempeng yang digunakan. Lakukan koreksi variasi lempeng ke lempeng menggunakan angka koreksi seperti tersebut di atas untuk memperoleh koreksi rata-rata sampel yang tidak diketahui, Ū. *[Catatan Penghitungan angka koreksi pilihan yang dapat diterima adalah menggunakan nilai koreksi garis regresi perkiraan berhubungan dengan log dosis S_3.]* Gunakan pengukuran rerata zona terkoreksi pada persamaan garis kurva baku untuk menentukan log dosis sampel L_U dengan rumus:

$$L_U = (\bar{U} - \alpha)/\beta$$

α = intersep garis regresi
β = kemiringan garis regresi

Untuk memperoleh potensi sampel yang tidak diketahui ambil antilog L_U dan kalikan dengan faktor pengenceran yang digunakan. Nilai ini juga dapat dinyatakan dalam persentase nilai dosis baku.
Contoh: Zona sampel terkoreksi pada *Tabel 13* = 15,522
Log natural dosis sampel:

$$L_U = (15{,}522 - 9{,}978) / 3{,}551 = 1{,}561$$

Dosis sampel:

$$C_U = e^{1{,}561} = 4{,}765$$

Persentase dosis pembanding:

Hasil = (4,765/ 5,000) x 100 = 95,3%

Penetapan cara tabung: Bab ini menjelaskan analisis data sampel dan penentuan potensi yang tidak diketahui dengan penetapan cara tabung. Metode ini menganggap bahwa tabung terbagi secara acak dalam blok pemanas atau alat pengendali suhu lain. Jika alat tidak dapat menghasilkan suhu seragam, maka lebih baik dengan rancangan acak blok. Dalam rancangan ini rak tabung dibagi menjadi area-area dengan suhu relatif seragam, setidaknya satu tabung dari tiap dosis baku maupun sampel ditempatkan dalam tiap area tersebut. Analisis data untuk rancangan acak blok berbeda dari yang berikut ini.

Tabel 15 Data Sampel (Penetapan Cara Tabung)

Baku	Dosis (µg/mL)	Replikat	Serapan	Rerata Serapan	Simpangan Baku
S_1	64	1	0,8545	0,8487	0,0062
		2	0,8422		
		3	0,8495		
S_2	80	1	0,8142	0,8269	0,0125
		2	0,8273		
		3	0,8392		
S_3	100	1	0,6284	0,6931	0,0640
		2	0,6947		
		3	0,7563		
S_4	125	1	0,6933	0,6827	0,0119
		2	0,6850		
		3	0,6699		
S_5	156	1	0,5299	0,5465	0,0272
		2	0,5779		
		3	0,5316		
U_3	Tidak diketahui	1	0,7130	0,7430	0,0460
		2	0,7960		
		3	0,7201		

Data sampel: *Tabel 15* adalah data satu penetapan yang dijadikan contoh untuk bab ini. Kolom lain diperlukan untuk perhitungan seperti tertera di bawah.

Langkah 1: Lakukan penghitungan awal dan periksa kesesuaian variasi. Rata-ratakan tiga nilai serapan tiap dosis termasuk sampel.
Contoh: Lihat S_1 dalam *Tabel 15*

$$0{,}8487 = \bar{X}\ (0{,}8545;\ 0{,}8422;\ 0{,}8495)$$

Untuk tiap dosis, tentukan simpangan baku dari ketiga data serapannya dan simpangan baku gabungan untuk seluruh dosis.
Contoh: Lihat S_1 dalam *Tabel 15*.

$$0{,}0062 = SB(0{,}8545;\ 0{,}8422;\ 0{,}8495)$$

Nilai kombinasi dihitung dengan mengambil akar kuadrat nilai rerata dari lima variasi :

$$0{,}0322 = \{[(0{,}0062)^2 + (0{,}0125)^2 + (0{,}0640)^2 + (0{,}0119)^2 + (0{,}0272)^2]/5\}^{1/2}$$

Untuk kriteria kesesuaian variasi, setiap laboratorium harus menentukan nilai maksimum simpangan baku gabungan yang dapat diterima. Jika nilai simpangan baku gabungan melebihi ketentuan nilai maksimum yang telah ditetapkan maka data penetapan tidak sesuai dan harus dibuang. *[Catatan Batas nilai maksimum simpangan baku gabungan disarankan tidak lebih 10% dari rerata nilai serapan kelima dosis.]* Jika jumlah replikat tiap dosis sedikitnya lima, kemudian simpangan baku relatif dapat dihitung untuk tiap dosis setelah memeriksa pencilan dan membandingkan terhadap nilai maksimum simpangan baku relatif yang dapat diterima. *[Catatan Batas simpangan baku relatif disarankan tidak lebih dari 10%.]*

Langkah 2: Penentuan garis kurva baku.
Buat garis kurva baku dengan menempatkan titik-titik rerata nilai serapan terhadap nilai log dosis baku. Hitung persamaan garis kurva baku dengan menerapkan garis regresi linear (*unweighted linear regretion*), menggunakan perangkat lunak yang sesuai atau penghitungan manual pada *Lampiran 1*. *[Catatan Gunakan log natural atau log 10 untuk menggambar kurva baku dan tentukan persamaan regresinya, keduanya memberikan hasil yang sama.]* Tiap laboratorium harus menentukan nilai minimum koefisien determinasi ($\%R^2$) untuk regresi yang dapat diterima. Regresi dapat diterima hanya jika perolehan $\%R^2$ melebihi nilai yang ditentukan. *[Catatan Batas minimum koefisien determinasi disarankan tidak kurang dari 90%.]*

Contoh: *Tabel 16*. Ringkasan bagian *Tabel 15* diperlukan untuk perhitungan.

Tabel 16

Baku	Rerata Serapan	Dosis (µg/mL)
S_1	0,8487	64
S_2	0,8269	80
S_3	0,6931	100
S_4	0,6827	125
S_5	0,5465	156

Hasil regresi linier
Garis kurva baku :

Serapan $= 2{,}2665 - [0{,}7735 \times \log_{10}(\text{dosis})]$
$\%R^2 = 93{,}0\ \%$

Penentuan potensi sampel: Untuk menghitung potensi sampel yang tidak diketahui, rata-ratakan tiga nilai serapan, untuk memperoleh rata – rata nilai tidak diketahui, $\bar{U}$. Gunakan pengukuran rata-rata ini pada persamaan garis kurva baku untuk menentukan log dosis sampel L_U dengan rumus:

$$L_U = (\bar{U} - \alpha)/\beta$$

α = intersep garis regresi
β = kemiringan garis regresi

Untuk memperoleh potensi sampel ambil antilog L_U dan kalikan dengan tiap faktor pengenceran yang digunakan. Nilai ini juga dapat dinyatakan dalam persentase nilai dosis pembanding.
Contoh: Rerata nilai serapan sampel pada *Tabel 15* = 0,7430

$$\text{Log } 10\ C_U = (0{,}7430 - 2{,}2665)/(-0{,}7735) = 1{,}9696$$

$$C_U = 10^{1{,}9696} = 93{,}2$$

$$\text{Persentase dosis pembanding} = (93{,}2 / 100{,}0) \times 100 = 93{,}2\%$$

C_U: dosis sampel

Batas kepercayaan dan kombinasi penghitungan penetapan: Oleh karena adanya variasi antar pengujian maka diperlukan tiga atau lebih penentuan secara independen untuk memperoleh perkiraan potensi sampel yang dapat dipercaya. Untuk setiap penentuan independen mulai dengan persiapan secara terpisah *larutan persediaan* dan *larutan uji* baik baku maupun sampel, dan ulangi penetapan sampel uji pada hari yang berbeda. Lakukan sedikitnya tiga penetapan potensi tidak diketahui, gunakan metode pada *Lampiran 2* untuk memeriksa setiap nilai pencilan. Penentuan ini harus dilakukan dalam skala log.

Untuk memperoleh perkiraan gabungan potensi tidak diketahui, hitung rata-rata *M*, dan simpangan

baku log potensi yang dapat diterima. *[Catatan Gunakan log natural atau log 10.]*
Tentukan batas kepercayaan log potensi sebagai berikut:

antilog [M - t(0,05; N -1) x $SB/\sqrt{N}$], antilog [M + t(0,05; N -1) x $SB/\sqrt{N}$]

M = rerata
SB = simpangan baku
N = jumlah uji
t(0,05; N -1) = dua sisi 5% dari sebaran t - Student dengan derajat bebas N -1 (2,5% sisi kiri dan 2,5% sisi kanan)
[Catatan Nilai t terdapat dalam buku statistik dan perangkat lunak statistik.]

$$W = \text{antilog } \{[t(0,05; N-1) \times SB/\sqrt{N}]\}$$

W = setengah rentang kepercayaan

Bandingkan setengah rentang kepercayaan terhadap nilai maksimum penentuan yang dapat diterima. Jika nilai setengah ini lebih besar daripada batas keberterimaan, lanjutkan penetapan tambahan.
Contoh: Seandainya sampel ditetapkan empat kali dengan hasil potensi dalam skala log natural 1,561; 1,444; 1,517 dan 1,535, maka:

$$N = 4$$

$$M = \bar{X}(1,561; 1,444; 1,517; 1,535) = 1,514$$

$$SB = \sigma(1,561; 1,444; 1,517; 1,535) = 0,050$$

t = 3,182 (lihat tabel t pada 0,025; derajat bebas 4-1)

Rentang kepercayaan dalam skala log adalah
$1,514 \pm (3,182 \times 0,050/\sqrt{4}) = (1,434 \text{ dan } 1,594)$

Antilog potensi diperkirakan adalah
$e^{1,514} = 4,546$

dengan rentang kepercayaan 95%, potensi $e^{1,434}$; $e^{1,594}$ = (4,197 dan 4,924)

Setengah rentang kepercayaan dibandingkan nilai keberterimaan dengan rasio:
4,924 / 4,546 = 1,083

Lampiran 1. Rumus untuk Penghitungan Regresi dan Dosis Sampel secara Manual

Jika dosis mempunyai kesamaan dalam skala log, penghitungan dapat dilakukan menggunakan rumus berikut. Misal:

$\bar{S}_k$ = rerata zona terkoreksi (penetapan cara lempeng) atau rerata nilai serapan (penetapan cara tabung) untuk baku k.
K = 1,2,3,4,5
$\bar{S}$ = rerata nilai $\bar{S}_k$
L_k = log dosis k^{th}. *[Catatan Gunakan log natural atau log dasar log 10.]*

Kemiringan garis regresi dihitung dengan:

$$\beta = (Y_{tinggi} - Y_{rendah}) / (X_{tinggi} - X_{rendah})$$

$$Y_{tinggi} = 1/5(3\bar{S}_5 + 2\bar{S}_4 + \bar{S}_3 - \bar{S}_1)$$

$$Y_{rendah} = 1/5(3\bar{S}_1 + 2\bar{S}_2 + \bar{S}_3 - \bar{S}_5)$$

$X_{tinggi} = L_5$
$X_{rendah} = L_1$

Kombinasikan dan sederhanakan menjadi:

$$\beta = (4\bar{S}_5 + 2\bar{S}_4 - 2\bar{S}_2 - 4\bar{S}_1) / [5(L_5 - L_1)]$$

Log dosis sampel diperoleh menggunakan:

$$L_U = L_{pembanding} + [(\bar{U} - \bar{S}) / \beta]$$

Untuk contoh menggunakan data penetapan cara lempeng pada *Tabel 13* dan log natural :

$$\beta = [(4 \times 17,222) + (2 \times 16,511) - (2 \times 14,989) - (4 \times 14,020)] / \{5[\ln(7,81)] - \ln(3,2)\} = 3,551$$

$$\bar{S} = (14,020 + 14,989 + 15,722 + 16,511 + 17,222) / 5 = 15,693$$

Log natural dosis sampel =
$\ln(5) + [(15,522 - 15,693) / 3,551] = 1,561$

Dosis Sampel = $e^{1,561} = 4,765$

Lampiran 2. Prosedur untuk Memeriksa Pencilan, Penolakan Pencilan atau Penyimpangan Pengukuran

Pengukuran yang diragukan karena kesalahan dalam prosedur penetapan harus ditolak, baik ditemukan selama mengukur maupun prosedur tabulasi. Penggunaan data yang sudah ditolak atau pengukuran yang menyimpang dapat menjadi sumber bias yang serius. Secara umum pengukuran yang ditolak harus melalui prosedur tertentu.

Setiap pengukuran yang berpotensi meragukan atau pencilan, sebaiknya diuji kembali sesuai kriteria berikut. Kriteria ini berdasarkan variasi ukuran dalam satu kelompok pengukuran yang sama dari distribusi normal. Secara umum, akan ada penolakan satu

pengamatan absah dari 25 uji coba atau satu dari 50 uji coba. Tentukan ukuran yang besarnya kira-kira dari y_1 sampai y_N, dimana y_1 adalah calon pencilan dan N adalah jumlah pengukuran dalam kelompok. Hitung perbedaan relatif menggunakan *Tabel A2-1, Uji untuk Ukuran Pencilan* dengan rumus sebagai berikut:

Bila N = 3 hingga 7 maka:

$$G_1 = (y_2 - y_1) / (y_N - y_1)$$

Bila N = 8 hingga 10:

$$G_2 = (y_2 - y_1) / (y_{N-1} - y_1)$$

Bila N = 11 hingga 13:

$$G_3 = (y_3 - y_1) / (y_{N-1} - y_1)$$

Jika hasil G_1, G_2 atau G_3 melebihi nilai kritis pada *Tabel A2-1, Uji untuk Ukuran Pencilan*, untuk N pengamatan, maka secara statistik dianggap sebagai pencilan.

Contoh: Potensi sampel perkiraan dalam skala log = 1,561; 1,444; 1,517; 1,535

Periksa potensi terendah untuk pencilan:

G_1 = (1,517 – 1,444) / (1,561 – 1,444)
= 0,624 < 0,889

Sehingga 1,444 bukan pencilan

Periksa potensi yang lebih besar untuk pencilan:

G_1 = (1,561 – 1,535) / (1,561 – 1,444)
= 0,222 < 0,889

Sehingga 1,561 bukan pencilan

Potensi pencilan harus diberi tanda sebagai nilai pencilan dan dikeluarkan dari penghitungan penetapan. Tidak lebih dari satu potensi yang dapat dikeluarkan sebagai pencilan.

Tabel A2-1 Uji untuk Pengukuran Pencilan

Pada contoh dari populasi normal, perbedaan yang sama atau lebih besar dari nilai G_1, G_2, dan G_3 dengan probabilitas P = 0,01, jika pengukuran pencilan akhir hanya satu atau pada P = 0,02 untuk pencilan lain.					
N	3	4	5	6	7
G_1	0,987	0,889	0,781	0,698	0,637
N	8	9	10		
G_2	0,681	0,634	0,597		
N	11	12	13		
G_3	0,674	0,643	0,617		

PENETAPAN POTENSI FRAKSI FAKTOR VIII <141>

Potensi fraksi faktor VIII ditetapkan dengan membandingkan jumlah yang diperlukan untuk mengurangi waktu jendal campuran uji yang mengandung semua zat yang berperan dalam penjendalan darah, dengan sejumlah sediaan baku yang diperlukan untuk menimbulkan efek sama dalam kondisi metode penetapan yang sesuai. Metode tahap tunggal dapat digunakan jika memberikan hasil yang tidak berbeda bermakna, menggunakan sediaan baku, dengan memperhatikan ketelitian metode.

Baku pembanding *Faktor Koagulasi VIII Darah Manusia BPFI.*

Metode Rekonstitusi seluruh isi satu ampul *Faktor Koagulasi VIII Darah Manusia BPFI* dengan 1 mL air, gunakan segera. Ke dalam *Faktor Koagulasi VIII Darah Manusia BPFI* yang telah direkonstitusi dan sediaan uji tambahkan *Dapar imidazol pH 7,3* secukupnya hingga kadar antara 0,5 dan 2 unit per mL; larutan stabil selama 15 menit pada suhu 20º. Buat 3 pengenceran dengan saksama berturut-turut berkelipatan dua dalam rentang (1 dalam 16) sampai (1 dalam 256) menggunakan campuran 1 bagian volume larutan *trinatrium sitrat P* 3,8% dan 5 bagian volume larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga waktu jendal antara 17 detik dan 35 detik, gunakan segera. Masukkan ke dalam 6 tabung (75 mm x 10 mm) masing-masing 0,1 mL *Larutan faktor jendal V*, *Pereaksi fosfolipida* dan *Pereaksi serum normal*. Ke dalam tabung pertama, tambahkan 0,1 mL larutan baku pengenceran tertinggi, tempatkan tabung dalam tangas air pada suhu 37º, tambahkan 0,1 mL *kalsium klorida 0,05 M* dan mulai hitung waktu menggunakan penghitung detik. Menit berikutnya tambahkan 0,1 mL larutan baku pengenceran tertinggi kedua ke dalam tabung kedua, tempatkan tabung ke dalam tangas air dan tambahkan 0,1 mL *kalsium klorida 0,05 M* pada saat 1 menit menggunakan penghitung detik. Ulangi prosedur untuk larutan baku pengenceran terendah dan larutan uji pengenceran tertinggi sampai terendah hingga kalsium klorida ditambahkan pada saat 2 menit, 3 menit, 4 menit dan 5 menit masing-masing menggunakan penghitung detik.

Siapkan 12 tabung kaca masing-masing mengandung 0,2 mL *kalsium klorida 0,025 M* dan tabung selanjutnya mengandung 3 mL *Plasma substrat*. Masukkan dalam tangas air pada suhu 37º. Pada saat 14 menit 40 detik dengan penghitung detik, masukkan 0,1 mL campuran dari tabung inkubasi pertama ke dalam satu tabung yang mengandung 0,2 mL larutan *kalsium klorida P* dan campur. Pada saat 15 menit, tambahkan 0,2 mL *Plasma substrat* hangat dan menggunakan penghitung detik kedua, catat sebagai waktu jendal, interval antara penambahan *Plasma substrat* dan indikasi pertama terbentuknya fibrin yang dapat dilihat secara visual atau dengan alat mekanik. Ulangi prosedur menggunakan tabung inkubasi lain pada interval 1 menit dan lakukan penetapan seri kedua pada saat 21 menit sampai 26 menit. Periode inkubasi diatur hingga waktu jendal dari penetapan yang berkaitan dalam dua seri tidak berbeda lebih dari 5%, dan menunjukkan pembentukan aktivator protrombin plato stabil telah tercapai. Untuk memastikan tidak terdapat cemaran bermakna dari pereaksi dengan faktor jendal VIII, lakukan penetapan blangko dengan cara larutan uji diganti dengan sejumlah setara campuran 1 bagian volume larutan *trinatrium sitrat P* 3,8% dan 5 bagian volume larutan *natrium klorida P* 0,9%. Hasil penetapan tidak absah jika waktu jendal yang dicatat dalam penetapan blangko kurang dari 40 detik. Hitung hasil penetapan menggunakan metode statistik baku.

Pereaksi

Larutan faktor jendal V Larutan faktor jendal V dibuat dengan metode di bawah ini atau dengan metode lain dengan meniadakan faktor VIII. Buat dari plasma segar sapi beroksalat dengan fraksinasi pada suhu 4º dengan larutan jenuh *amonium sulfat P* yang dibuat pada suhu 4º. Gunakan fraksi yang mengendap pada kejenuhan antara 38% dan 50% (mengandung faktor jendal V tidak tercemar dengan faktor jendal VIII secara bermakna), dialisa untuk menghilangkan amonium sulfat dan encerkan dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga diperoleh larutan yang mengandung antara 10 dan 20 % jumlah faktor jendal V yang terdapat dalam plasma segar normal manusia.

Tetapkan kandungan faktor jendal V dalam larutan dengan cara sebagai berikut: Buat dua pengenceran dalam *Dapar imidazol pH 7,3* yang mengandung 1 bagian volume larutan uji dalam 10 bagian volume dan 20 bagian volume. Lakukan uji pada tiap pengenceran sebagai berikut: Campur masing-masing 0,1 mL *Plasma substrat kekurangan faktor jendal V*, enceran larutan uji, *ekstrak trombokinase* dan *kalsium klorida 0,025 M*. Catat sebagai waktu jendal, interval antara penambahan larutan kalsium klorida dan indikasi pertama terbentuk fibrin yang dapat dilihat secara visual atau dengan alat mekanik.

Dengan cara yang sama lakukan penetapan waktu jendal rangkap dua, untuk 4 pengenceran dari kumpulan plasma normal manusia dalam *Dapar imidazol pH 7,3* yang masing-masing mengandung 1 bagian volume dalam 10 bagian volume (setara dengan 100% faktor jendal V), 50 bagian volume (20%), 100 bagian volume (10%) dan 1000 bagian volume (1%).

Untuk menghitung hasil waktu jendal, buat rata-rata waktu jendal untuk setiap pengenceran plasma manusia pada kertas grafik log putaran ganda terhadap kesetaraan persentase faktor jendal V dan baca persentase faktor jendal V untuk dua pengenceran dari *Larutan faktor jendal V* dengan cara interpolasi kurva. Rata-rata dari dua hasil yang diperoleh sebagai persentase faktor jendal V dalam larutan.

Pereaksi serum normal Kumpulkan darah normal manusia dalam botol kaca kering steril, inkubasi pada suhu 37º selama 3 jam, biarkan pada suhu 4º selama semalam, pisahkan serum, beku keringkan dan simpan dalam desikator hampa udara di atas *fosfor pentoksida P*. Larutkan sejumlah serum kering yang dihitung diperoleh dari 1 mL serum dalam *Dapar imidazol pH 7,3* secukupnya hingga 10 mL dan biarkan pada suhu 4º selama 24 jam sampai 36 jam.

Otak lembu jantan yang dikeringkan dengan aseton Potong otak segar lembu jantan yang sebelumnya telah dibebaskan dari pembuluh darah dan jaringan ikat menjadi bagian kecil. Masukkan ke dalam *aseton P* untuk dehidrasi awal. Sempurnakan dehidrasi dengan cara menumbuk sejumlah 30 g bahan di dalam mortir beberapa kali berturut-turut dengan 75 mL *aseton P* di dalam mortir, beberapa kali berturut-turut sampai diperoleh serbuk kering setelah penyaringan. Kemudian keringkan pada suhu 37º selama 2 jam hingga semua sisa aseton menguap.

Fosfolipida Cuci sejumlah otak manusia normal atau otak sapi dan bebaskan dari selaput otak dan pembuluh darah dan maserasi dalam alat pencampur yang sesuai. Timbang 1000 g sampai 1300 g maserat dan ukur volume (*v* mL). Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 4 *v* mL *aseton P*, saring dengan diisap dan keringkan endapan pada suhu 37º selama semalam. Ekstraksi endapan kering dua kali, tiap kali dengan 2 *v* mL campuran 2 bagian volume *eter minyak tanah P* (jarak didih 30º sampai 40º) dan 3 bagian volume *eter minyak tanah P* (jarak didih 40º sampai 60º), saring masing-masing ekstrak melalui kertas saring yang sebelumnya telah dicuci dengan campuran eter minyak tanah. Gabungkan ekstrak dan uapkan sampai kering pada suhu 45º pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg. Larutkan sisa dalam 0,2 *v* mL *eter P* dan biarkan pada suhu 4º hingga terbentuk endapan. Sentrifus dan uapkan beningan di bawah pengeringan tekanan hingga volume lebih kurang 100 mL per kg dari maserat asal. Biarkan pada suhu 4º hingga terbentuk endapan (12 sampai 24 jam) dan sentrifus.

Ke dalam beningan tambahkan 5 bagian volume *aseton P*, sentrifus, buang beningan, keringkan endapan dan simpan dalam desikator hampa udara terlindung cahaya.

Pereaksi fosfolipida Suspensikan 125 mg fosfolipida dalam 5 mL air, kocok dan aduk hingga diperoleh suspensi yang homogen. Buat pengenceran dengan larutan *natrium klorida P* 0,9% hingga memberikan perbedaan waktu jendal minimum sesuai dengan perbedaan waktu jendal terbesar antara pengenceran berturut-turut dari sediaan baku dan sediaan uji. Umumnya kadar antara 50 µg dan 250 µg per mL. Suspensi encer dapat disimpan pada suhu -20º selama 6 minggu.

Plasma substrat Pisahkan plasma dari 9 bagian volume darah manusia atau darah sapi yang ditampung dalam 1 bagian volume larutan *trinatrium sitrat P* 3,8% atau dari 3,5 bagian volume darah manusia atau darah sapi yang ditampung dalam 1 bagian volume larutan yang mengandung *dinatrium hidrogen sitrat P* 2% dan *D-glukosa P* 2,5%. Pada kasus pertama, *Plasma substrat* dibuat pada hari pengambilan darah. Pada kasus kedua, *Plasma substrat* dapat dibuat hingga 2 hari setelah pengambilan darah.

Plasma substrat kekurangan faktor jendal V Sebaiknya gunakan plasma yang berkekurangan bawaan atau dibuat dengan cara sebagai berikut: Pisahkan plasma dari darah manusia yang dikumpulkan dalam 0,1 bagian volume larutan *natrium oksalat P* 1,34% dan inkubasi pada suhu 37º selama 24 jam sampai 36 jam. Plasma ini harus mempunyai waktu jendal dari 70 detik sampai 100 detik, jika dilakukan penetapan seperti yang tertera pada penetapan kandungan dalam *Larutan faktor jendal V*; jika waktu jendal kurang dari 70 detik, inkubasi plasma selama 12 sampai 24 jam lagi. Simpan dalam jumlah kecil pada suhu -20º atau di bawah -20º.

Ekstrak trombokinase Ekstraksi 1,5 g *Otak lembu jantan yang dikeringkan dengan aseton* dalam 60 mL air pada suhu 50º selama 10 menit sampai 15 menit, sentrifus selama 2 menit pada 1500 rpm dan tuang beningan. Aktivitas ekstrak ini akan bertahan beberapa hari jika disimpan di dalam lemari pendingin. Larutan *kresol P* 0,03% dapat ditambahkan sebagai bakterisida.

PENETAPAN POTENSI FRAKSI FAKTOR IX <151>

Potensi fraksi faktor IX ditetapkan dengan membandingkan jumlah sediaan uji yang diperlukan waktu jendal campuran uji yang mengandung sejumlah zat yang berperan dalam penjendalan darah, kecuali faktor jendal IX dengan jumlah sediaan baku yang diperlukan untuk menimbulkan efek sama dalam kondisi metoda penetapan yang sesuai.

Baku pembanding *Faktor koagulasi faktor IX Darah Manusia BPFI* (mengandung sejumlah aktivitas faktor jendal IX).

Metode *Larutan uji* Larutkan isi wadah dalam volume tertentu air setara dengan volume *air untuk injeksi P* seperti yang tertera pada etiket. Jika sediaan uji mengandung heparin, netralkan heparin dengan penambahan volume yang sesuai dari *Injeksi Protamin Sulfat* yang mengandung 5 mg protamin sulfat per mL (seperti yang tertera pada penetapan *Heparin* dalam *Fraksi Faktor IX*).

Rekonstitusi seluruh isi satu ampul *Faktor Koagulasi IX Darah Manusia BPFI* dengan 1 mL air dan gunakan segera.

Buat larutan baku primer dari *Faktor Koagulasi IX Darah Manusia BPFI* dalam *Plasma kekurangan faktor IX*, hingga mengandung lebih kurang 1 unit aktivitas faktor jendal IX FI per mL. Buat dengan cara pengenceran yang sama larutan dari sediaan uji, hingga diperkirakan mempunyai kadar sama. Inkubasi larutan pada suhu 37º selama 5 menit. Buat dari masing-masing larutan 2 set terdiri dari 3 seri pengenceran dalam *Dapar imidazol pH 7,3* mengandung antara 0,1 unit dan 0,01 unit per mL. Masukkan 0,1 mL dari masing-masing pengenceran set pertama kedalam tabung uji terpisah, masing-masing mengandung 0,1 mL *Plasma kekurangan faktor IX* dan tandai tabung dengan S_1, untuk set pengenceran sediaan uji. Masukkan 0,1 mL dari masing-masing pengenceran set kedua kedalam tabung uji terpisah, masing-masing mengandung 0,1 mL *Plasma kekurangan faktor IX* dan tandai tabung dengan S_2 dan U_2 dengan cara sama. Kedalam isi masing-masing tabung, dengan urutan S_1, U_1, U_2, S_2, tambahkan 0,1 mL enceran yang sesuai dari *Pereaksi sefalin* dan tempatkan tabung dalam tanggas air pada suhu 37º . Setelah 30 detik tambahkan 0,1 mL *Suspensi kaolin*, tepat 10 menit kemudian tambahkan 0,1 mL *kalsium klorida 0,025 M* dan catat waktu jendal. Ulangi prosedur menggunakan 2 set pengenceran segar dimulai dari kata “Masukkan 0,1 mL masing-masing dari pengenceran set pertama .....” tetapi tandai masing-masing tabung dengan S_3,U_3,S_4 dan U_4 dan atur secara berurutan U_3,S_3,S_4,U_4. Untuk memastikan tidak terdapat cemaran bermakna dari pereaksi dengan faktor jendal I, lakukan penetapan blanko dengan mengganti *Larutan uji* dengan volume setara *Dapar imidazol pH 7,3*. Hasil penetapan absah jika waktu jendal blanko antara 100 detik dan 200 detik. Hitung hasil penetapan menggunakan metode statistik baku.

Pereaksi

Pereaksi sefalin Pelarut yang digunakan untuk membuat pereaksi harus mengandung antioksidan yang sesuai seperti *hidroksianisol butilat P* dengan kadar 0,1 mM. Ke dalam 0,5 gr sampai 1 gr *Otak lembu jantan yang dikeringakan dengan aseton*, tambahkan 20 mL *aseton P* dan diamkan selama 2 jam, sentrifuse selama 2 menit pada 500 gravitasi dan tuang beningan. Keringkan sisa pada tekanan 15 mmHg dan ekstraksi bahan kering dengan 20 mL *kloroform P* selama 2 jam, kocok campuran berkali-kali. Setelah pemisahan bahan padat dengan penyaringan atau sentrifus, uapkan kloroform dari ekstrak pada tekanan 15 mmHg. Suspensikan sisa dalam 5 mL hingga 10 mL larutan *natrium klorida P* 0,9 % . Emulsi persediaan dapat disimpan beku atau beku kering selama 3 bulan.

Plasma kekurangan faktor IX Sediaan plasma manusia dengan aktivitas faktor IX tak terdeteksi, disimpan pada suhu 20º selama tidak lebih dari 3 bulan.

Suspensi kaolin Suspensikan 0,4 gr *kaolin ringan P* dalam 100 mL larutan *natrium klorida P 0,9%*. Kocok segera sebelum digunakan.

PENETAPAN POTENSI INSULIN <161>

Manifestasi utama dari aktivitas insulin, yaitu menurunkan kadar gula darah secara tiba-tiba yang merupakan dasar untuk penetapan biologis potensi insulin. Prosedur penetapan walaupun relatif tidak praktis, mempunyai nilai yang besar karena secara akurat menggambarkan dengan tepat efek pada penderita diabetes. Adanya metode fisikokimia yang canggih (misalnya kromatografi cair) merupakan uji secara kuantitatif yang memiliki tingkat akurasi dan presisi tinggi untuk mengukur potensi insulin dan sediaan insulin.Walaupun metode ini canggih tetapi tidak dapat menggambarkan bioidentitas insulin dan sediaan insulin tersebut. Selanjutnya uji kualitatif pada kelinci dimasukkan dalam bab ini dan penggunaannya ada dalam setiap monografi yang sesuai.

Metode kuantitatif gula darah kelinci digunakan untuk penetapan potensi baku pembanding insulin, untuk validasi stabilitas sediaan insulin baru dan untuk penetapan aktifitas spesifik dari analog insulin.

Metode Kuantitatif Gula Darah Kelinci

Baku pembanding *Dekstrosa BPFI, bentuk anhidrat dari dektrosa*; keringkan pada suhu 105º selama 16 jam sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Insulin BPFI*; simpan pada suhu tidak lebih dari -15º. Setelah vial dibuka, tanpa penundaan, pindahkan secara saksama isi vial ke dalam labu tentukur kering dan bersih yang sesuai. Tutup rapat labu, simpan dalam lemari pembeku. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan untuk uji atau penetapan kadar. *Insulin Manusia BPFI;* simpan dalam lemari pendingin pada suhu antara -20º dan -18º. Setelah vial dibuka tanpa penundaan, pindahkan secara saksama isi vial ke dalam labu tentukur kering dan bersih yang sesuai. Tutup rapat labu, simpan dalam lemari pembeku. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan untuk uji atau penetapan kadar. *Insulin (sapi) BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam lemari pembeku pada suhu antara -20º dan -18º, dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan kelembaban. *Insulin (babi) BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam lemari pembeku pada suhu antara -20º dan -18º. Setelah dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat, lindungi dari cahaya dan kelembaban.

Pengencer Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, siapkan larutan dalam air mengandung *kresol P* atau *fenol P* 0,1% - 0,25% (b/v), *gliserin P* 1,4% - 1,8% (b/v), atur pH hingga antara 2,5 dan 3,5 dengan penambahan *asam hidroklorida P*.

Larutan baku persediaan Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, larutkan secara kuantitatif sejumlah *Insulin BPFI* yang ditimbang saksama atau satu vial beku kering *Insulin BPFI*, dari spesies yang sesuai dalam *Pengencer* untuk membuat larutan baku persediaan yang mengandung 40 unit Insulin FI per mL dan mempunyai pH antara 2,5 dan 3,5. Simpan di tempatdingin, hindaridari pembekuan dan gunakan dalam waktu 6 bulan.

Larutan baku Encerkan sejumlah *Larutan baku persediaan* dengan *Pengencer* untuk membuat dua larutan, masing-masing mengandung 1,0 unit Insulin FI per mL (larutan baku 1) dan 2,0 unit Insulin FI per mL (larutan baku 2).

Larutan uji persediaan Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku persediaan*, kecuali menggunakan sejumlah zat uji sebagai pengganti *Insulin BPFI*. Larutan mengandung lebih kurang 40 unit Insulin FI per mL.

Larutan uji Encerkan sejumlah *Larutan uji persediaan* dengan *Pengencer* untuk membuat dua enceran uji, berdasar kanpotensi yang diasumsikan, mengandung 1,0 unit Insulin FI per mL (*Larutan Uji 1*) dan 2,0 unit Insulin FI per mL (*LarutanUji 2*). Jika injeksi insulin netral, atur pH antara 2,5 dan 3,5 sebelum membuat enceran.

Dosis enceran yang akan disuntikkan Pilih dosis enceran yang akan disuntikkan berdasarkan percobaan atau pengalaman, umumnya volume antara

0,30 mL dan 0,50 mL. Untuk masing-masing hewan volume *Larutan baku* sama dengan *Larutan uji*.

Penyiapan hewan uji Pilih kelinci sehat yang sesuai dengan bobot tubuh tidak kurang dari 1,8 kg. Kelinci diaklimatisasi di laboratorium selama tidak kurang dari 1 minggu sebelum digunakan, pelihara dengan pakan yang seragam dan air tersedia sepanjang waktu.

Prosedur Kelinci dibagi 4 kelompok yang sama dengan tidak kurang dari 6 pada setiap kelompok. Pada hari sebelumnya, lebih kurang 20 jam sebelum penetapan, sediakan sejumlah pakan untuk masing-masing kelinci yang akan dikonsumsi dalam waktu 6 jam. Ikuti jadwal pemberian makan setiap hari pengujian. Selama pengujian, puasakan kelinci sampai seluruh pengambilan specimen darah selesai. Perlakukan kelinci secara hati-hati untuk mencegah kegelisahan, dan suntik secara subkutan sejumlah dosis yang ditetapkan sesuai rancangan (lihat *Tabel 1*), penyuntikkan kedua dilakukan pada hari berikutnya, atau tidak lebih dari 1 minggu kemudian. Waktu antara injeksi pertama dan kedua adalah sama untuk setiap kelinci.

Tabel 1

Kelompok	Penyuntikan pertama	Penyuntikan kedua
1	*Larutan Baku 2*	*Larutan Uji 1*
2	*Larutan Baku 1*	*Larutan Uji 2*
3	*Larutan Uji 2*	*Larutan Baku 1*
4	*Larutan Uji 1*	*Larutan Baku 2*

Contoh darah Pada 1 jam ± 5 menit dan 2,5 jam ± 5 menit setelah penyuntikan, ambil specimen darah dari setiap kelinci melalui vena tepi telinga atau lebih efektif dari arteri aurikularis.

Penetapan dekstrosa Tetapkan kandungan dekstrosa dari specimen darah dengan prosedur yang sesuai yang diadaptasi dengan analisis secara otomatis. Prosedur dibawah ini dapat digunakan.

Larutan antikoagulan Larutkan 1 g natrium EDTA dan 200 mg natrium fluorida dalam 1 liter air, campur.

Larutan baku dekstrosa Pindahkan sejumlah *Dekstrosa BPFI* yang diketahui kadarnya kedalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Larutan antikoagulan* (1:9) untuk mendapatkan rentang kadar antara 20 dan 100 mg per 100 mL, yang diketahui sama dengan kadar pada sampel darah kelinci.

Larutan uji Pipet secara terpisah 0,1 mL setiap sampel darah, masukkan ke dalam tabung reaksi dan tambahkan 0,9 mL *Larutan antikoagulan*.

Prosedur Lakukan dialisa *Larutan uji* melalui membran semipermeable dalam waktu yang cukup sehingga dekstrosa melewati membran masuk ke dalam larutan *salin LP* yang mengandung glukosa oksidase, *"horseradish peroxidase"*, *3-metil-2-benzotiazolinon hidrazon hidroklorida LP*, dan N,N-dimetilanilin. Tetapkan serapan *Larutan Uji* pada 600 nm pada kolorimeter. Lakukan penetapan serupa terhadap serapan *Larutan Baku Dekstrosa* pada awal dan akhir setiap penetapan.

Perhitungan Hitung respons setiap kelinci pada tiap penyuntikan dari jumlah 2 nilai gula darah, dan kurangi respons tanpa memperhatikan urutan kronologis respons yang diamati, untuk memperoleh perbedaan individu, y, seperti yang dijelaskan pada *Tabel 2*.

Jika data dari satu atau lebih kelinci hilang pada penetapan, jangan gunakan rumus interval kepercayaan yang tertera, tapi gunakan rumus statistik lain. Data tetap dapat dianalisa menggunakan analisa variansi yang sesuai.

Jika jumlah kelinci, f, dilakukan melalui penetapan yang sama dalam setiap kelompok, jumlah y's dalam setiap kelompok dan hitung $T_a = -T_1 + T_2 + T_3 - T_4$ dan $T_b = T_1 + T_2 + T_3 + T_4$. Logaritma potensi relatif dari enceran uji adalah $M' = 0{,}301\ T_a / T_b$. Potensi injeksi dalam Unit per mg setara dengan antilog (log R + M′), dimana $R = v_s/v_u$, v_s adalah jumlah unit per mL *Larutan Baku* dan v_u adalah jumlah mg insulin per mL yang sesuai *LarutanUji*.

Tetapkan rentang kepercayaan 95% untuk log potensi relatif menggunakan teori Fieller's (lihat *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>). Jika rentang kepercayaan lebih dari 0,082, yang sesuai pada P = 0,95 dengan batas kepercayaan lebih kurang 10% dari potensi yang dihitung, ulangi pengujian hingga gabungan data dari dua atau lebih penetapan, tetapkan kembali seperti tertera pada *Kombinasi dari Penetapan yang Berdiri Sendiri* dalam *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>, memenuhi batas yang dapat diterima.

Tabel 2

Kelompok	Perbedaan	Respons Individu (y)	Respons Total (T)	Standar Deviasi Perbedaan (S)
1	Larutan Baku 2- Larutan Uji 1	y_1	T_1	S_1
2	Larutan Uji 2- Larutan Baku 1	y_2	T_2	S_2
3	Larutan Uji 2- Larutan Baku 1	y_3	T_3	S_3
4	Larutan Baku 2- Larutan Uji 1	y_4	T_4	S_4

Lampiran
Teori Fieller untuk Penetapan Rentang Kepercayaan Perbandingan

Versi Teori Fieller ini digunakan bila pembilang dan penyebut tidak saling berhubungan. Asumsi persamaan pembilang dan penyebut terdistribusi normal dan kelompok kelinci ukurannya sama.
Selanjutnya rentang kepercayaan 95% untuk rasio adalah:

$$(L, U) = \frac{M' \pm \frac{t}{Tb}\sqrt{(1-g)S_N^2 + (M')^2 S_D^2}}{1-g}$$

f adalah derajat kebebasan pada *standard errors* = 4(k-1), k adalah jumlah kelinci pada setiap kelompok; t adalah persentil atas 97,5 dari distribusi t dengan derajat kebebasan *f* dan

$$g = \frac{t^2 S_D^2}{T_B^2}$$

Jika g ≥ 1, penyebut tidak berbeda signifikan dari 0 sehingga rumus tidak dapat dipakai,

$$S_N = 0{,}301\sqrt{k}\sqrt{S_1^2 + S_2^2 + S_3^2 + S_4^2}$$

$$S_D = \sqrt{k}\sqrt{S_1^2 + S_2^2 + S_3^2 + S_4^2}$$

UJI BIOIDENTITAS

Lakukan seperti pada *Metode Kuantitatif Gula Darah Kelinci* dengan modifikasi sebagai berikut :

Prosedur Kelinci dibagi dalam 4 kelompok yang sama, masing-masing kelompok 2 kelinci.

Perhitungan Lakukan perhitungan seperti pada *Metode Kuantitatif Gula Darah Kelinci*, tetapi tidak menetapkan rentang kepercayaan dari log potensi relatif, M´.

Interpretasi hasil Jika nilai potensi yang diperoleh adalah tidak kurang dari 15 unit FI per mg, persyaratan *Uji bioidentitas* terpenuhi. Jika nilai potensi kurang dari 15 unit FI per mg, ulangi pengujian dengan menggunakan 8 kelinci lebih dari jumlah awal. Jika potensi rata-rata dari 2 kumpulan uji kurang dari 15 unit FI per mg, persyaratan uji terpenuhi.

PENETAPAN POTENSI STREPTOKINASE <171>

Potensi streptokinase ditetapkan dengan membandingkan kemampuannya untuk mengaktivasi plasminogen manusia menjadi plasmin terhadap *Sediaan baku*. Plasmin yang dihasilkan ditentukan dengan cara mengukur waktu lisis yang dibutuhkan untuk melisis jendalan fibrin pada kondisi metode penetapan yang sesuai.

Sediaan baku Sediaan baku *Streptokinase-Streptodornase BPFI*, terdiri dari campuran beku kering streptokinase dan streptodornase dengan laktosa atau sediaan lain yang aktivitasnya telah dibakukan dengan *Streptokinase-Streptodornase BPFI.*

Penetapan potensi Jika tidak dinyatakan lain, gunakan *dapar fosfat-sitrat pH 7,2* yang mengandung 3% *serum albumin serum sapi P* untuk membuat dan mengencerkan larutan.

Buat larutan *Sediaan baku* mengandung lebih kurang 1000 unit streptokinase per mL dan buat larutan sediaan uji dengan kadar lebih kurang sama. Simpan larutan tersebut dalam es dan gunakan dalam waktu tidak lebih dari 6 jam. Buat tiga seri pengenceran larutan sediaan baku dengan faktor pengenceran 1,5 sehingga waktu lisis jendalan yang terlama tidak lebih dari 20 menit. Buat larutan yang sama untuk sediaan uji. Simpan larutan dalam es dan gunakan dalam waktu tidak lebih dari 1 jam. Gunakan 24 tabung bergaris tengah 8 mm, tandai tabung S_1, S_2, S_3 sesuai dengan pengenceran sediaan baku dan T_1, T_2, T_3 sesuai dengan pengenceran sediaan uji, untuk tiap pengenceran digunakan 4 tabung. Letakkan semua tabung dalam es. Ke dalam tiap tabung masukkan masing-masing 0,2 mL larutan yang sesuai, 0,2 mL larutan *dapar fosfat-sitrat pH 7,2* mengandung 3% *albumin serum sapi P* dan 0,1 mL larutan trombin mengandung 20 unit per mL. Letakkan semua tabung dalam tangas air 37º dan biarkan selama 2 menit hingga tercapai suhu yang merata. Dengan pipet otomatis masukkan ke dasar tabung pertama 0,5 mL larutan *Fraksi euglobulin* 1%, campur. Kemudian dengan selang waktu 5 detik masukkan berturut-turut ke dalam tabung 0,5 mL larutan *Fraksi euglobulin* 1%. Dengan menggunakan penghitung waktu, ukur waktu dalam detik mulai dari penambahan euglobulin dan saat terjadinya lisis jendalan dalam tiap tabung. Hitung hasil uji dengan metode statistik baku menggunakan logaritma waktu analisis.

Pereaksi

Fraksi Euglobulin Gunakan darah segar manusia yang ditampung dalam wadah mengandung larutan antikoagulan (misalnya larutan natrium sitrat) atau darah manusia untuk transfusi yang ditampung dalam kantong plastik darah tepat mencapai waktu

kadaluarsa. Buang darah yang mengalami hemolisis. Sentrifus dengan kecepatan 1500 g sampai 1800 g pada suhu 15º, sehingga diperoleh plasma bening mengandung sedikit trombosit. Plasma dari golongan darah yang sama dapat dicampur.

Tambahkan 75 g *barium sulfat P* pada 1 liter plasma manusia dan kocok selama 30 menit. Sentrifus dengan kecepatan tidak kurang dari 15.000 gravitasi pada suhu 15º, ambil beningan. Tambahkan 10 mL larutan *aprotinin P* mengandung 0,2 mg per mL dan kocok. Masukkan 25 liter air suhu 4º ke dalam wadah berukuran tidak kurang dari 30 liter dalam ruangan bersuhu 4º. Tambahkan lebih kurang 500 g karbon dioksida padat. Segera tambahkan sambil diaduk cairan beningan yang diperoleh dari plasma, terbentuk endapan putih. Biarkan mengendap pada suhu 4º selama 10 jam sampai 15 jam. Buang beningan jernih dengan pipa sifon. Kumpulkan endapan dengan cara sentrifus pada suhu 4º. Suspensikan endapan dengan mendispersikan secara mekanik dalam 500 mL air pada suhu 4º. Kocok selama 5 menit dan kumpulkan endapan dengan cara sentrifus pada suhu 4°. Dispersikan endapan secara mekanik dalam 60 mL larutan mengandung larutan *natrium klorida P* 0,9% dan larutan *natrium sitrat P* 0,09%, atur pH hingga 7,2 sampai 7,4 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida P* 1%. Saring melalui penyaring kaca masir; untuk mempermudah kelarutan, haluskan partikel endapan dengan alat yang sesuai. Cuci penyaring dan alat penghalus dengan 40 mL larutan klorida-sitrat dan encerkan hingga 100 mL dengan pelarut sama. Beku keringkan larutan, umumnya diperoleh antara 6 g sampai 8 g euglobulin per liter plasma manusia.

Uji kesesuaian Buat larutan menggunakan *dapar fosfat-sitrat pH 7,2* mengandung 3% *albumin serum sapi P*. Masukkan 0,1 mL larutan sediaan baku streptokinase mengandung 10 unit per mL dan 0,1 mL larutan trombin mengandung 20 unit per mL ke dalam tabung pada suhu 37°. Dengan cepat tambahkan 1 mL larutan *Fraksi euglobulin* mengandung 10 mg per mL. terbentuk jendalan padat yang jelas dalam waktu kurang dari 10 detik. Catat waktu yang diperlukan mulai saat penambahan larutan *Fraksi euglobulin* sampai saat terjadinya lisis jendalan. Waktu lisis tidak lebih dari 15 menit.

Larutan trombin Larutan *Sediaan baku* trombin manusia mengandung 20 unit per mL dalam *dapar fosfat-sitrat pH 7,2* mengandung 3% *albumin serum sapi P*.

Sediaan Baku Trombin Manusia Adalah Baku Internasional yang pertama dari campuran beku-kering trombin manusia murni dengan sukrosa.

Wadah dan penyimpanan Pada suhu 4° terlindung dari kelembaban dan gunakan dalam waktu tidak lebih dari 1 tahun.

PERANGKAT INFUS DAN TRANSFUSI <181>

Persyaratan ini digunakan untuk alat kesehatan yang pada etiket tertera steril atau non-pirogen atau alat yang kontak langsung atau tidak langsung dengan sistem kardiovaskular, sistem limfatik atau cairan serebrospinal. Semua alat kesehatan diantaranya perangkat pemberian larutan, perangkat perpanjangan fungsi organ, perangkat pemindah, perangkat pemberian darah, kateter intravena, alat oksigenerator luar tubuh yang ditanam dan perlengkapannya, alat dan slang dialisis beserta perlengkapannya, katup jantung, alat cangkok pembuluh darah, graf vaskular, keteter pemberian obat secara intramuskular, dan perangkat infus dan transfusi. Persyaratan ini tidak berlaku untuk produk ortopedi, sarung tangan karet atau pembalut luka.

Sterilitas Memenuhi syarat; lakukan penetapan menurut *Alat Kesehatan Steril* seperti tertera pada *Uji Sterilitas* <71>.

Endotoksin bakteri Lakukan seperti yang tertera pada *Uji Endotoksin Bakteri* <201>.

Untuk alat kesehatan, batas endotoksin bakteri tidak lebih dari 20,0 unit endotoksin FI per alat, kecuali untuk alat kesehatan yang kontak dengan cairan serobrospinal batas endotoksin tidak lebih dari 2,15 unit endotoksin FI.

Alat yang gagal memenuhi persyaratan, dapat diulang sekali lagi dengan *Uji Endotoksin bakteri* yang lain. Untuk alat kesehatan yang tidak dapat diuji menggunakan *Uji Endotoksin Bakteri* <201> karena penghambat atau pemacu uji tidak dapat dihilangkan, lakukan *Uji Pirogen* <231>.

Penyiapan alat Pilih tidak kurang dari 3 tetapi tidak lebih dari 10 alat. Cuci atau rendam alat dengan Pereaksi air LAL. Volume larutan pencuci atau pengekstrak disesuaikan dengan ukuran dan konfigurasi alat.

Untuk alat dengan etiket “jalur cairan nonpirogenik” alirkan pada jalur cairan pengekstrak yang telah dipanaskan 37±1,0º, jaga cairan pengekstrak tetap kontak dengan jalur yang relevan tidak kurang dari 1 jam pada suhu ruang terkontrol. Ekstrak dikumpulkan, jika memungkinkan. Batas endotoksin pada larutan pencuci atau pengekstrak dihitung menggunakan rumus:

$$(K \times N)/(V)$$

K adalah jumlah endotoksin yang diperbolehkan per alat, *N* adalah jumlah alat yang diuji, dan *V* adalah volume total ekstrak atau pencuci. Jika larutan pencuci atau pengekstrak tak diencerkan tidak sesuai untuk *Uji Endotoksin Bakteri* <201>, ulangi uji penghambat atau pemacu setelah netralisasi dan

pembuangan zat pengganggu atau setelah larutan diencerkan dengan suatu faktor yang tidak melebihi Pengenceran Valid Maksimum. Pengenceran valid maksimum suatu alat dihitung dengan cara membagi batas endoktosin dengan sensivitas λ pada etiket Air Pereaksi LAL yang digunakan.

Pirogen Untuk contoh yang tidak dapat diuji dengan *Uji Endotoksin Bakteri* <201> karena penghambat atau pemacu uji tidak dapat dihilangkan, lakukan *Uji Pirogen* <231>. Pilih 10 sampel, dan untuk mendapat cairan gabungan, gunakan metode penyiapan untuk alat yang sesuai seperti yang tertera pada *Uji Endotoksin Bakteri* <201>, tetapi menggunakan cairan pencuci atau pengekstrak tidak lebih dari 40 mL larutan natrium klorida P 0,9% steril bebas pirogen per alat. Memenuhi syarat *Uji Pirogen* <231>.

Persyaratan lain Alat kesehatan yang terbuat dari plastik atau polimer lain memenuhi syarat *Uji Biologi – Plastik dan Polimer lain* seperti yang tertera pada *Wadah Plastik* <1131>. Alat kesehatan yang terbuat dari elastomer memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Tutup Elastomer untuk Injeksi* <721>. Jika penandaan kelas elastomer, plastik dan polimer lain diperlukan, lakukan uji invivo yang sesuai seperti tertera pada bab uji umum pada *Uji Reaktivitas Biologi, In Vivo* <251>.

UJI DAYA HIPOTENSIF <191>

Baku pembanding *Histamin Dihidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan diatas silika gel selama 2 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya.

Larutan baku histamin Timbang seksama sejumlah *Histamin Dihidroklorida BPFI* larutkan dalam air hingga kadar setara dengan 1,0 µg histamin basa per mL.

Hewan uji Gunakan kucing dewasa sehat, bila betina pastikan tidak hamil, dan timbang bobot tubuh, suntikkan secara intraperitoneal bahan anastesi seperti fenobarbital natrium untuk mempertahankan tekanan darah. Hewan uji disekap sedemikian hingga dapat mencegah kehilangan panas tubuh yang berlebihan. Bila dikehendaki masukan kanula trakhea. Paparkan karotid atau arteri lain yang sesuai, pisahkan dari jaringan sekelilingnya dan catat tekanan darah berkesinambungan menggunakan manometer atau alat lain yang mempunyai kepekaan sama atau lebih. Kemudian paparkan vena femoral sebagai tempat penyutikan intravena.

Tetapkan kepekaan hewan uji terhadap histamin dengan menyuntikan *Larutan baku histamin* yang setara dengan 0,05 µg, 0,1µg dan 0,15µg histamin basa per kg bobot tubuh hewan uji, dengan interval waktu yang sama tidak kurang dari 5 menit. Ulangi penyuntikan dan abaikan respons seri pertama yang timbul. Tetapkan variasi respons hipotensif terhadap dosis yang sama dengan pengulangan penyuntukan 0,1 µg per kg. Gunakan hewan uji hanya jika respons terhadap pemberian dosis yang bertingkat jelas berbeda dan respons terhadap beberapa penyuntikan dengan dosis 0,1 µg per kg lebih kurang sama dan sebanding dengan penurunan tekanan yang tidak kurang dari 20 mmHg. Bila dosis *Larutan baku histamin* dan *Larutan uji* disuntikan melalui kanula tunggal, tiap penyuntikan pada uji pendahuluan dan pada uji berikutnya segera diikuti dengan penyuntikan lebih kurang 2,0 mL *Injeksi Natrium Klorida* untuk menghilangkan aktivitas yang tersisa.

Prosedur Larutan sediaan uji dengan pelarut yang telah ditetapkan hingga memberikan dosis seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Ikuti jadwal waktu yang sama dengan waktu yang diperlukan selama penyuntikan *Larutan baku histamin.* Lakukan satu seri penyuntikan terdiri dari 3 dosis yaitu di antara 2 penyuntikan dengan dosis 0,1µg histamin basa per kg, diseling dengan dosis tertentu larutan uji seperti yang tertera pad masing-masing monografi. Ukur perubahan tekanan darah setelah setiap penyuntikan. Respons hipotensif terhadap larutan uji tidak lebih besar dari setengah respons rata-rata yang disebabkan oleh penyuntikan 0,1 µg histamin basa per kg. Jika tidak memenuhi syarat, lanjutkan dengan satu seri penyuntikan yang sama dengan di atas, hingga terdiri dari 5 dosis dengan tiga dosis 0,1 µg histamin basa per kg diseling dua dosis larutan uji seperti tertera pada masing-masing monografi. Ukur perubahan tekanan darah setelah setiap penyuntikan ulang. Respons hipotensif terhadap tiap dosis larutan uji tidak lebih besar dari respons rata-rata yang disebabkan penyuntikan 0,1 µg histamin basa per kg berurutan.

Jika respons hipotensif terhadap salah satu dosis larutan uji lebih besar dari respons rata-rata terhadap 0,1 µg histamin basa per kg, lanjutkan pengujian pada hewan yang sama atau hewan lain yang telah dipersiapkan sama dan telah diuji responnya terhadap *Larutan baku histamin.* Jika pengujian dilanjutkan pada hewan yang sama, setelah dosis terakhir *larutan baku histamin* dari seri awal, berikan 4 penyuntikan lagi yaitu dua dosis larutan uji dan dua dosis 0,1 µg histamin basa per kg secara berseling. Jika pengujian dilanjutkan pada hewan lain, buat larutan uji segar dari wadah lain, dan suntikkan satu seri terdiri dari 5 dosis *Larutan baku histamin* dan larutan uji sesuai dengan urutan penyuntikan semula. Ukur perubahan tekanan darah setelah setiap penyuntikan tambahan. Hitung perbedaan respons antara setiap dosis larutan uji dan respons rata-rata disebabkan oleh 0,1 µg

histamin basa per kg dalam seluruh seri, awal dan tambahan dan hitung rata-rata semua perbedaan tersebut. Pengujian memenuhi syarat bila rata-rata dari perbedaan tersebut sedemikian hingga respons hipotensif terhadap larutan uji tidak lebih besar dari respons hipotensif yang disebabkan penyuntikan 0,1 µg histamin basa per kg, dan jika tidak lebih dari setengah dari respons hipotensif terhadap larutan uji lebih besar dari respons rata-rata dari masing-masing respons hipotensif yang disebabkan penyuntikan 0,1 µg histamin basa per kg.

ENDOTOKSIN BAKTERI <201>

Uji endotoksin bakteri adalah uji untuk mendeteksi atau mengkuantitasi endotoksin bakteri yang mungkin terdapat dalam sampel yang diuji. Pengujian dilakukan menggunakan *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL) yang diperoleh dari ekstrak air amebosit dalam kepiting ladam kuda (*Limulus polyphemus* atau *Tachypleus tridentatus*) dan dibuat khusus sebagai pereaksi LAL. *[Catatan: Pereaksi LAL bereaksi dengan beberapa β-glukan bila ditambahkan pada endotoksin. Beberapa sediaan yang diperlakukan tidak bereaksi dengan β-glukan dan harus digunakan untuk contoh yang mengandung glukan.]*

Terdapat dua tipe teknik uji, teknik pembentukan jendal gel dan teknik fotometrik. Teknik fotometrik mencakup metode turbidimetri, yang didasarkan pada pembentukan kekeruhan setelah penguraian substrat endogen, dan metode kromogenik yang didasarkan pada pembentukan warna setelah terjadi penguraian kompleks kromogen-peptida sintetik. Lakukan salah satu dari teknik tersebut, kecuali jika dinyatakan lain dalam monografi. Jika terjadi keraguan, maka keputusan akhir didasarkan pada hasil Teknik Pembentukan Jendal Gel, kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

Pada Teknik Pembentukan Jendal Gel, penetapan titik akhir reaksi dilakukan dengan membandingkan langsung enceran dari zat uji dengan enceran endotoksin baku, dan jumlah endotoksin dinyatakan dalam unit Endotoksin (UE).

Pereaksi LAL diformulasikan juga untuk digunakan dalam pengujian turbidimetri dan kolorimetri, maka pengujian-pengujian tersebut dapat digunakan untuk memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Kedua uji ini memerlukan pembuatan kurva regresi baku dan kandungan endotoksin dari zat uji ditetapkan dengan interpolasi dari kurva tersebut. Prosedur meliputi inkubasi selama waktu yang telah ditetapkan dari endotoksin yang bereaksi dan larutan kontrol dengan pereaksi LAL, dan pembacaan serapan cahaya pada panjang gelombang yang sesuai. Pengukuran titik akhir pada prosedur secara turbidimetri, pembacaan dilakukan segera pada akhir masa inkubasi. Pengukuran titik akhir pada prosedur secara kolorimetri, reaksi dihentikan pada akhir dari waktu yang telah ditetapkan, dengan penambahan zat pemutus-reaksi-enzim, sebelum pengukuran. Pada penetapan kadar secara kinetik (turbidimetri dan kolorimetri), serapan diukur selama periode reaksi dan dari pengukuran tersebut ditetapkan nilai kecepatan reaksi.

ALAT DAN ALAT GELAS

Depirogenasi seluruh peralatan gelas dan bahan tahan panas lainnya dalam oven udara panas menggunakan proses yang telah divalidasi. *[Catatan: Prosedur untuk uji validasi inaktifasi endotoksin, lihat Sterilisasi Pemanasan Kering dalam Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas untuk Bahan Kompendial <1371>. Gunakan pereaksi LAL dengan sensitivitas tidak kurang dari 0,15 UE per mL]*

Umumnya waktu dan suhu minimum yang digunakan adalah 30 menit pada 250°. Jika menggunakan Peralatan plastik, misalnya *microplate* dan *pipet tips* untuk pipet otomatis, gunakan hanya yang sudah dibuktikan bebas endotoksin dan tidak akan mengganggu pengujian. *[Catatan: Pada bagian ini, istilah tabung dimaksudkan untuk semua wadah , misalnya sumur mikro-titer]*.

PENYIAPAN LARUTAN INDUK BAKU PEMBANDING DAN LARUTAN BAKU PEMBANDING ENDOTOKSIN

Baku pembanding endotoksin (BPE) adalah *Endotoksin BPFI* yang telah diketahui potensinya dalam UE per vial. Konstitusi seluruh isi vial BPE dengan 5,0 mL air pereaksi LAL[3)]. *[Catatan - Air pereaksi LAL adalah air untuk injeksi atau air lain yang tidak bereaksi dengan pereaksi LAL yang digunakan pada batas kepekaan pereaksi]*.

Campur dengan pengocok vorteks secara *intermiten* selama 30 menit. Gunakan larutan pekat ini untuk membuat seri pengenceran yang sesuai. Simpan larutan pekat dalam lemari pendingin, selama tidak lebih dari 14 hari untuk membuat pengenceran berikutnya. Sebelum digunakan kocok kuat dengan pengocok vorteks selama tidak kurang dari 3 menit. Campur setiap enceran tidak kurang dari 30 detik sebelum membuat pengenceran berikutnya. Enceran tidak boleh disimpan karena menyebabkan hilangnya aktivitas oleh penyerapan, kecuali ada data penunjang tentang hal ini.

Uji Persiapan

Gunakan Pereaksi LAL yang sudah ditetapkan kepekaannya sesuai dengan yang tertera pada etiket.

Keabsahan hasil uji untuk endotoksin bakteri ini memerlukan pembuktian yang cukup bahwa contoh bahan atau larutan, pencuci, atau ekstrak yang

digunakan pada uji, tidak menghambat atau memacu reaksi atau dapat mengganggu pengujian dengan cara apapun. Validasi dilakukan dengan *Uji penghambatan atau pemacuan* sebagaimana yang diuraikan pada 3 teknik yang telah disebutkan sebelumnya. Dalam uji ini harus dimasukkan kontrol negatif yang sesuai. Validasi harus diulang jika sumber Pereaksi LAL atau metode pembuatan atau formulasi bahan berubah.

Penyiapan Larutan Uji

Siapkan larutan uji dengan melarutkan atau mengencerkan obat, atau mengekstraksi alat kesehatan dengan *Air Pereaksi LAL*. Beberapa bahan atau sediaan mungkin lebih baik dilarutkan, diencerkan atau diekstraksi dalam larutan mengandung air lainnya. Jika perlu, atur pH larutan (atau hasil pengencerannya) yang akan diuji hingga pH campuran pereaksi LAL dan larutan uji terletak pada rentang pH yang ditentukan oleh produsen pereaksi LAL. Hal ini biasanya digunakan pada produk dengan rentang pH 6,0-8,0. Pengaturan pH dapat dilakukan dengan menggunakan asam, basa atau larutan dapar yang sesuai dengan rekomendasi produsen pereaksi LAL. Asam dan basa dapat dibuat dari konsentrat atau padatan dengan *Air Pereaksi LAL* dalam wadah bebas endotoksin. Larutan dapar harus divalidasi bebas endotoksin dan faktor pengganggu.

PENETAPAN PENGENCERAN MAKSIMUM YANG ABSAH (PMA)

Pengenceran Maksimum yang Absah (PMA) adalah pengenceran maksimum yang diperbolehkan dari suatu contoh agar batas endotoksinnya dapat ditetapkan. Pengenceran Maksimum yang Absah diberlakukan untuk injeksi atau larutan parenteral terkonstitusi atau diencerkan, atau jika diperlukan, untuk jumlah obat dalam bobot jika volume obat yang diberikan bervariasi. Persamaan umum untuk menentukan PMA adalah:

PMA = (batas endotoksin x konsentrasi larutan sampel)/λ

λ adalah kepekaan Pereaksi LAL yang tertera pada etiket (UE/mL).

Hubungan konsentrasi larutan sampel dan λ dijelaskan di bawah ini :

- Jika batas endotoksin dalam monografi dinyatakan dalam konsentrasi (UE/mL), maka PMA dapat dihitung dengan rumus:
  PMA = batas endotoksin (UE/mL) / λ
- Jika batas endotoksin dalam monografi dinyatakan dalam UE/mg atau UE/Unit, maka PMA dapat dihitung dengan rumus umum tersebut di atas,
  PMA = (batas endotoksin x konsentrasi sampel)/ λ

PMA yang diperoleh adalah batas pengeceran yang diperbolehkan untuk uji yang absah.

Konsentrasi sample dengan satuan (mg/mL atau Unit/mL).

PENETAPAN BATAS ENDOTOKSIN

Batas endotoksin obat parenteral, ditetapkan berdasarkan dosis, sama dengan K/M.*[Catatan: K adalah 5 UE per kg untuk semua cara pemberian selain dari intratekal (K adalah 0,2 UE per kg berat badan). Untuk sediaan radiofarmaka yang tidak diberikan secara intratekal, batas endotoksin dihitung sebagai 175/V, V adalah dosis maksimum dalam mL yang direkomendasikan. Untuk sediaan radiofarmaka yang diberikan secara intratekal. Batas endotoksin ditetapkan dengan rumus 14/V. Untuk formulasi (biasanya produk antikanker) diberikan berdasarkan pada m2 luas permukaan tubuh, dengan rumus K/M, K= 5 UE per kg dan M adalah (dosis maksimum/m2/jam x 1,80 m2)/ 70 kg.]* K adalah dosis ambang pirogenik endotoksin pada manusia per kgberat badan, dan M sama dengan dosis maksimum produk pada manusia per kg berat badan dalam periode satu jam. Dalam masing-masing monografi, batas endotoksin obat parenteral dinyatakan dalam unit, misalnya UE/mL, UE/mg atau UE/unit aktivitas biologi.

CARA JENDAL GEL

Cara jendal gel mendeteksi atau mengkuantitasi endotoksin berdasarkan pembentukan jendal dari pereaksi LAL dengan adanya endotoksin. Konsentrasi endotoksin yang dibutuhkan untuk menyebabkan *lysate* menjendal pada kondisi standar dinyatakan sebagai kepekaan pereaksi LAL yang tertera pada etiket. Untuk menjamin presisi dan keabsahan pengujian, lakukan uji konfirmasi kepekaan pereaksi LAL yang tercantum dalam etiket dan uji faktor pengganggu seperti tertera dalam *Uji Persiapan* untuk *Cara Jendal Gel* .

Uji Persiapan untuk Cara Jendal Gel

Uji Konfirmasi Kepekaan Pereaksi LAL Lakukan konfirmasi kepekaan pereaksi yang tertera pada etiket menggunakan tidak kurang dari 1 vial untuk setiap lot pereaksi LAL. Buat pengenceran seri kelipatan 2 dari BPE dalam *Air Pereaksi LAL* hingga konsentrasi 2λ; λ; 0,5λ; dan 0,25λ. λ adalah kepekaan pereaksi LAL yang tertera pada etiket (UE/mL). Lakukan uji pada 4 konsentrasi larutan baku, dalam 4 replikasi termasuk kontrol negatif. Uji konfirmasi kepekaan *lysate* dilakukan bila menggunakan pereaksi LAL bets baru atau bila ada perubahan dalam kondisi uji yang dapat mempengaruhi hasil uji.

Campur pereaksi LAL dengan larutan baku dari masing-masing konsentrasi dalam tabung uji dengan volume yang sama (0,1 mL). Jika digunakan vial atau

ampul uji tunggal berisi pereaksi LAL kering beku, tambahkan larutan langsung ke dalam vial atau ampul. Inkubasi campuran reaksi dalam waktu yang tetap sesuai dengan petunjuk produsen pereaksi LAL (biasanya 37 ± 1°, selama 60 ± 2 menit), hindari getaran. Untuk menguji integritas gel, ambil setiap tabung langsung dari inkubator dan balikkan 180° secara perlahan-lahan. Jika telah terbentuk gel yang kuat, yang tetap di tempatnya walaupun telah dibalik, catat sebagai hasil positif. Jika gel tidak terbentuk atau gel yang terbentuk jatuh ketika dibalik, maka hasil dinyatakan negatif. Uji dinyatakan absah, jika larutan baku konsentrasi terrendah memberikan hasil negatif pada semua replikasi uji.

Titik akhir adalah konsentrasi terendah yang masih memberikan hasil positif dari satu pengenceran seri.

Hitung nilai rata-rata dari logaritma konsentrasi titik akhir, *e*, dan hitung antilogaritma dari nilai rata-rata menggunakan rumus berikut:

Rata-rata geometrik konsentrasi titik akhir = antilog ($\sum e/f$)

$\sum e$ adalah jumlah logaritma konsentrasi titik akhir dari pengenceran seri yang digunakan; dan *f* adalah jumlah replikasi. Rata-rata geometri konsentrasi titik akhir adalah hasil pengukuran kepekaan pereaksi LAL (UE/mL). Jika hasil pengukuran kepekaan tidak kurang dari 0,5λ dan tidak lebih dari 2λ, maka kepekaan yang tercantum di etiket sesuai dan dapat digunakan dalam pelaksanaan pengujian dengan *lysate*.

Uji Faktor Pengganggu untuk Cara Jendal Gel. Siapkan larutan A, B, C, dan D seperti tertera pada *Tabel 1* dan lakukan uji penghambatan atau pemacuan pada larutan sampel yang diencerkan kurang dari PMA, tidak mengandung endotoksin, dan ikuti prosedur dalam *Uji Konfirmasi Kepekaan Pereaksi LAL* Rata-rata geometrik konsentrasi titik akhir dari larutan B dan C, ditetapkan dengan menggunakan persamaan uji di atas.

Uji ini harus diulang apabila terjadi perubahan kondisi yang dapat mempengaruhi hasil uji. Uji dinyatakan absah apabila larutan A dan D memberikan hasil negatif, dan hasil larutan C sesuai dengan kepekaan yang tertera pada etiket.

Jika kepekaan *lysate* yang diperoleh dalam larutan uji pada larutan B tidak kurang dari 0,5λ dan tidak lebih dari 2λ, maka larutan uji tidak mengandung faktor pengganggu pada kondisi uji yang digunakan. Jika sebaliknya, berarti terdapat faktor penggangu.

Jika sampel yang diuji tidak memberikan hasil yang sesuai pada pengenceran yang digunakan ,ulangi uji menggunakan pengenceran yang lebih besar, tetapi tidak boleh melebihi PMA. Bila digunakan *lysate* yang lebih peka, maka pengenceran sampel lebih besar, dan dalam hal ini dapat mengurangi pengganggu.

Gangguan dapat diatasi dengan penanganan yang sesuai misalnya penyaringan, netralisasi, dialisis, atau pemanasan. Untuk memastikan bahwa penanganan yang dipilih efektif menghilangkan gangguan tanpa menghilangkan endotoksin, lakukan pengujian di bawah ini menggunakan sediaan uji dengan penambahan BPE sesuai dengan perlakuan yang dipilih.

Uji Batas Jendal Gel

Uji ini dilakukan bila dalam monografi disebutkan batas endotoksin.

Prosedur Siapkan larutan A, B, C dan D seperti tertera pada *Tabel 2* dan lakukan pengujian larutan ini mengikuti prosedur *Uji Konfirmasi Kepekaan Pereaksi LAL*, yang dijelaskan dalam Uji Persiapan Cara *Jendal Gel*.

Interpretasi Uji absah jika kedua replikasi kontrol positif larutan B dan C memberikan hasil positif dan kedua kontrol negatif larutan D adalah negatif. Sediaan uji memenuhi syarat jika diperoleh hasil negatif pada kedua tabung reaksi yang berisi larutan A, dan tidak memenuhi syarat jika diperoleh hasil positif pada dua tabung.

Ulangi pengujian jika diperoleh hasil positif pada satu tabung reaksi berisi larutan A dan hasil negatif pada tabung lainnya. Sediaan uji memenuhi syarat jika diperoleh hasil negatif pada kedua tabung reaksi pada pengujian ulang. Jika pengujian positif untuk sediaan uji dengan pengenceran lebih kecil dari PMA, pengujian dapat diulang dengan pengenceran tidak melebihi PMA.

Tabel 1 Penyiapan Larutan untuk Uji Penghambatan/Pemacuan Cara Jendal Gel

Larutan	Konsentrasi endotoksin/Larutan yang ditambah endotoksin	Pengencer	Faktor pengencer	Kadar endotoksin awal	Jumlah replikasi
A[a]	0 / larutan sampel	----	----	----	4
B[b]	2λ/ larutan sampel	larutan sampel	1	2λ	4
			2	1λ	4
			4	0,5λ	4
			8	0,25λ	4
C[c]	2λ/air untuk uji endotoksin bakteri	Air Pereaksi LAL	1	2λ	2
			2	1λ	2

Larutan	Konsentrasi endotoksin/Larutan yang ditambah endotoksin	Pengencer	Faktor pengencer	Kadar endotoksin awal	Jumlah replikasi
			4	0,5λ	2
			8	0,25λ	2
D[d]	0/Air Pereaksi LAL	----	----	----	2

[a] Larutan A : larutan sampel dari sediaan uji yang bebas endotoksin
[b] Larutan B : Uji faktor pengganggu
[c] Larutan C : Kontrol kepekaan pereaksi LAL sesuai etiket
[d] Larutan D : Kontrol negatif air pereaksi LAL

Tabel 2. Penyiapan Larutan untuk Pengujian Batas Pembentukan Jendal Gel

Larutan*	Kadar Endotoksin/Larutan yang ditambah endotoksin	Jumlah replikasi
A	0/ larutan sampel yang diencerkan	2
B	2λ/ larutan sampel yang diencerkan	2
C	2λ/air pereaksi LAL	2
D	0 / air pereaksi LAL	2

*Siapkan larutan A dan kontrol positif produk larutan B dengan pengenceran tidak melebihi PMA dan lakukan seperti yang tertera pada uji faktor pengganggu teknik pembentukan jendal gel, dalam *Uji Persiapan untuk Cara Jendal Gel*. Kontrol positif larutan B dan C mengandung endotoksin baku dengan konsentrasi dua kali kepekaan pereaksi LAL yang tercantum pada etiket. Kontrol negatif, larutan D, adalah *Air Pereaksi LAL*

Penetapan Kadar Endotoksin Bakteri dengan Cara Jendal Gel

Penetapan kadar ini menghitung jumlah endotoksin bakteri dalam larutan sampel dengan cara titrasi hingga titik akhir.

Prosedur Siapkan larutan A,B,C dan D seperti tertera pada *Tabel 3* dan uji larutan ini mengikuti prosedur *Uji Konfirmasi Kepekaan Pereaksi LAL*, tertera dalam *Uji Persiapan untuk Cara Jendal Gel*.

Tabel 3 Penyiapan Larutan untuk Penentuan Kadar Pembentukan Jendal Gel

Larutan	Kadar endotoksin/ Larutan dengan penambahan endotoksin	Pengencer	Faktor pengencer	Kadar endotoksin awal	Jumlah replikasi
A[a]	0 / larutan sampel	air pereaksi LAL	1 2 4 8	- - - -	2 2 2 2
B[b]	2λ/ larutan sampel	-	1	2λ	2
C[c]	2λ/air pereaksi LAL	air pereaksi LAL	1 2 4 8	2λ 1λ 0,5λ 0,25λ	2 2 2 2
D[d]	0 / air pereaksi LAL	-	-	-	2

[a] Larutan A : larutan sampel pada pengenceran tidak lebih dari PMA yang pengujian terhadap faktor pengganggu pembentukan jendal gel telah dilakukan. Pengenceran sampel berikutnya tidak lebih dari PMA. Gunakan air pereaksi LAL untuk membuat seri pengenceran dalam empat tabung berisi larutan sampel yang diuji dengan kadar 1, ½, ¼, dan 1/8, relatif terhadap pengenceran yang pengujian terhadap faktor pengganggu telah dilakukan. Pengenceran lainnya dapat digunakan bila sesuai.
[b] Larutan B : Larutan A mengandung endotoksin baku pada kadar 2λ (kontrol positif produk)
[c] Larutan C : Dua seri dari 4 tabung air pereaksi LAL mengandung endotoksin baku dengan kadar berturut-turut 2λ, λ, 0,5λ dan 0,25λ.
[d] Larutan D : Air pereaksi LAL (kontrol negatif).

Perhitungan dan Interpretasi Uji absah jika kondisi berikut dipenuhi: (1) Kedua replikasi dari kontrol negatif larutan D adalah negatif; (2)Kedua replikasi dari kontrol positif larutan B adalah positif; (3) Rata-rata geometrik kadar titik akhir larutan C berada dalam rentang 0,5λ - 2λ.

Untuk menentukan kadar endotoksin dalam larutan A, hitung kadar titik akhir setiap seri replikasi dari pengenceran dengan mengalikan tiap faktor pengenceran titik akhir dengan λ. Kadar endotoksin dalam sampel adalah rata-rata geometrik kadar titik akhir replikasi (lihat rumus yang diberikan dalam *Uji Konfirmasi Kepekaan Pereaksi LAL*, yang dijelaskan dalam *Uji Persiapan* untuk *Cara Jendal Gel*). Jika pengujian dilakukan dengan mengencerkan larutan sampel, hitung kadar endotoksin dalam sampel awal dengan mengalikannya dengan faktor pengenceran. Jika tidak ada pengenceran sampel yang positif dalam pengujian absah, laporkan kadar endotoksin kurang dari λ (jika enceran sampel yang diuji kurang dari λ dikalikan faktor pengenceran terkecil dari sampel). Jika semua pengenceran positif, kadar endotoksin dilaporkan sama atau lebih besar dari faktor pengenceran terbesar dikalikan λ. (Misalnya: Faktor pengenceran awal 8 kali λ pada Tabel 3).

Bahan memenuhi syarat jika kadar endotoksin kurang dari nilai yang dinyatakan dalam masing-masing monografi.

CARA FOTOMETRIK

Metode turbidimetri mengukur peningkatan kekeruhan. Berdasarkan prinsip pengujian yang digunakan, teknik ini diklasifikasikan menjadi turbidimetri titik akhir dan turbidimetri kinetik. Cara turbidimetri titik akhir didasarkan pada hubungan kuantitatif antara kadar endotoksin dan kekeruhan (serapan atau transmisi) dari campuran reaksi pada akhir masa inkubasi. Cara turbidimetri kinetik dapat dilakukan dengan dua cara: mengukur waktu yang dibutuhkan untuk mencapai nilai serapan yang telah ditetapkan atau kecepatan pembentukan kekeruhan.

Metode kromogenik mengukur kromofor yang dilepaskan dari peptida kromogenik yang sesuai, yang dihasilkan dari reaksi antara endotoksin dengan pereaksi LAL. Berdasarkan prinsip pengujian yang digunakan, teknik ini diklasifikasikan sebagai teknik kromogenik titik akhir atau kromogenik kinetik. Cara kromogenik titik akhir didasarkan pada hubungan kuantitatif antara kadar endotoksin dan pelepasan kromofor pada akhir masa inkubasi. Cara kromogenik kinetik dapat dilakukan dengan mengukur waktu yang dibutuhkan untuk mencapai nilai serapan yang telah ditentukan atau kecepatan pembentukan warna.

Seluruh pengujian fotometrik dilakukan pada suhu inkubasi yang direkomendasikan oleh produsen Pereaksi LAL, umumnya 37 ± 1°.

Uji Persiapan Cara Fotometrik

Untuk menjamin presisi atau keabsahan dari cara turbidimetri dan kromogenik, dilakukan uji persiapan untuk memverifikasi kriteria kurva baku yang absah dan larutan sampel tidak menghambat atau memacu reaksi. Revalidasi metode pengujian diperlukan bila terjadi perubahan kondisi yang dapat berpengaruh terhadap hasil uji.

Verifikasi Kriteria Kurva Baku - Dengan menggunakan larutan endotoksin baku, siapkan minimal 3 kadar endotoksin untuk membuat kurva baku. Lakukan pengujian menggunakan minimal 3 replikasi untuk masing-masing kadar endotoksin baku, sesuai instruksi produsen pereaksi LAL (perbandingan volume, waktu inkubasi, suhu, pH, dan lain-lain). Jika rentang yang diinginkan dalam metode kinetik lebih besar dari 2 log, maka harus dimasukkan larutan baku tambahan, agar setiap kenaikan log tetap berada dalam rentang kurva baku. Nilai absolut dari koefisien korelasi, $|r|$, harus lebih besar atau sama dengan 0,980 untuk rentang kadar endotoksin sebagaimana ditetapkan oleh produsen pereaksi LAL.

Uji Faktor Pengganggu untuk Cara Fotometrik Pilih satu kadar endotoksin pada atau di sekitar pertengahan kurva baku endotoksin. Siapkan larutan A, B, C dan D seperti yang tertera pada *Tabel 4*. Lakukan uji terhadap larutan A, B, C dan D minimal duplo sesuai instruksi untuk Pereaksi LAL yang digunakan (volume sampel dan pereaksi LAL, perbandingan volume sampel dengan pereaksi LAL, waktu inkubasi, dan lain-lain).

Rata-rata perolehan kembali endotoksin yang ditambahkan adalah kadar endotoksin total dalam larutan dikurangi kadar endotoksin dalam larutan semula (jika ada). Agar dapat dinyatakan bebas dari faktor pengganggu pada kondisi pengujian, hasil pengukuran kadar endotoksin yang ditambahkan pada sampel harus berada diantara 50%-200% dari kadar endotoksin yang ditambahkan .

Bila perolehan kembali endotoksin berada di luar rentang yang ditetapkan maka faktor pangganggu harus dihilangkan dengan melakukan *Uji Faktor Pengganggu untuk Cara Jendal Gel* sebagaimana yang dijelaskan dalam Uji Persiapan *Cara Jendal Gel*. Ulangi *Uji Faktor Pengganggu* untuk *Cara Jendal Gel* untuk memvalidasi perlakuan.

Prosedur Cara Fotometrik

Lakukan prosedur seperti yang tertera pada *Uji Faktor Pengganggu untuk Cara Fotometrik* dalam *Uji Persiapan Cara Fotometrik*.

Perhitungan Untuk Cara Fotometrik

Hitung kadar endotoksin dari tiap-tiap replikasi larutan uji A, menggunakan kurva baku yang dibuat dengan kontrol positif larutan C. Uji dinyatakan absahjika kondisi berikut dipenuhi: (1) Hasil kontrol positif larutan C memenuhi persyaratan validasi yang ditetapkan pada *Verifikasi Kriteria Kurva Baku* dalam *Uji Persiapan Cara Fotometrik*; (2) Perolehan kembali endotoksin, dihitung dari konsentrasi endotoksin larutan B setelah dikurangi konsentrasi endotoksin larutan A, berada pada rentang 50% – 200%; dan (3) Hasil kontrol negatif larutan D tidak melebihi batas nilai blangko yang dipersyaratkan dalam uraian pereaksi LAL yang digunakan.

Penafsiran Hasil Cara Fotometrik

Pada pennetapan kadar secara fotometrik, sediaan uji memenuhi syarat jika rata-rata kadar endotoksin dari replikasi larutan A, setelah koreksi pengenceran dan kadar, lebih kecil dari batas endotoksin produk.

Tabel 4. Penyiapan Larutan untuk Uji Penghambatan/Pemacuan Cara Fotometrik

Larutan	Kadar endotoksin	Larutan yang ditambah endotoksin	Jumlah replika
A[a]	0	Larutan sampel	Tidak kurang dari 2
B[b]	kadar tengah pada kurva baku	Larutan sampel	Tidak kurang dari 2
C[c]	Minimal 3 kadar (kadar terendah sama dengan λ)	Air Pereaksi LAL	Masing-masing tidak kurang dari 2
D[d]	0	Air Pereaksi LAL	Tidak kurang dari 2

[a] Larutan A : Larutan sampel, dapat diencerkan tidak lebih dari PMA

[b] Larutan B : Sediaan uji dengan pengenceran yang sama dengan Larutan A mengandung endotoksin yang ditambahkan sehingga kadar yang sama dengan/mendekati kadar tengah kurva baku.

[c] Larutan C : Larutan baku Endotoksin baku dengan kadar sebagaimana yang digunakan dalam validasi metode seperti yang tertera pada *Verifikasi Kriteria Kurva Baku* dalam *Uji Persiapan untuk Cara Fotometrik* (seri kontrol positif).

[d] Larutan D : Air Pereaksi LAL (kontrol negatif).

UJI HEMOLISIN <211>

Tambahkan 1 bagian volume serum donor segar ke dalam 1 bagian volume suspensi sel A_1 10% dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% dan tambahkan 1 bagian volume kedalam 1 bagian volume suspensi sel B yang serupa; pengujian serupa dilakukan menggunakan sel O sebagai kontrol negatif. Jika umur serum lebih dari 24 jam, tambahkan 1 bagian volume serum golongan O segar bebas lisin ke dalam tiap tabung sebagai sumber komplemen. Campur isi tiap tabung, inkunbasi pada suhu 37º selama 1 jam dan amati hemolisis dalam beningan.

Terhadap serum yang memberikan reaksi positif dalam uji tersebut lakukan pengujian lebih lanjut sebagai berikut:

Encerkan 1 bagian volume serum dengan 3 bagian volume larutan *natrium klorida P* 0,9% dan campur 1 bagian volume serum encer dengan 1 bagian volume serum golongan O segar bebas lisin dan 1 bagian volume suspensi sel A_1 atau sel B 10% dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% (yang mengalami lisis pada uji sebelumnya). Pada waktu yang bersamaan, dalam 2 tabung lain, campur 1 bagian volume larutan *natrium klorida P* 0,9% dengan 1 bagian volume serum golongan O secara segar bebas lisin. Ke dalam salah satu tabung ini tambahkan 1 bagian volume suspensi sel A_1, 10% dalam larutan *natrium klorida P* 0,9% dan ke dalam tabung lainnya 1 bagian volume suspensi sel B 10% dalam larutan *natrium klorida P* 0,9%. Inkubasi semua tabung pada suhu 37º selama 1 jam, campur isi masing- masing tabung dan amati hemolisis dalam beningan. Tidak terbentuk hemolisis dalam tiap tabung.

UJI HISTAMIN <221>

Bunuh marmut dengan bobot tubuh 250 g hingga 350 g yang telah dipuasakan selama 24 jam. Potong usus halus bagian distal sepanjang 2 cm dan kosong-kan dengan membilas hati-hati dengan *Larutan B* menggunakan alat suntik. Ikat dengan benang halus kedua ujungnya dan buat potongan melintang kecil pada bagian tengah potongan usus halus. Letakkan dalam bejana organ dengan kapasitas 10 mL hingga 20 mL berisi *Larutan B*, yang dipertahankan pada suhu tetap (34° sampai 36°) dan larutan dialiri udara atau campuran *oksigen P - karbon dioksida P*(95:5). Ikatkan salah satu benang dekat pada dasar bejana organ. Ikatkan benang yang lain pada miograf isotonik dan rekam kontraksi organ pada kimograf atau alat lain yang sesuai yang dapat memberikan rekaman permanen. Jika digunakan pengungkit, panjangnya harus sedemikian rupa sehingga gerakan organ diperkuat lebih kurang 20 kali. Tegangan usus halus sebaiknya 9,8 mN dan disesuaikan dengan kepekaan organ. Bilas bejana organ dengan *Larutan B*. Biarkan selama 10 menit. Bilas dua atau tiga kali lagi dengan *Larutan B*. Tambahkan 0,2 mL hingga 0,5 mL larutan *histamin dihidroklorida P* yang diukur tepat, yang menimbulkan respons submaksimal yang reprodusibel. Dosis ini dinyatakan sebagai “dosis tinggi”. Bilas bejana organ (sebaiknya dengan air

yang berlebih tanpa mengosongkan bejana), tiga kali dengan *Larutan B* sebelum setiap penambahan histamin. Penambahan berurutan dibuat dengan interval waktu yang teratur sedemikian, sehingga terjadi relaksasi sempurna di antara dua penambahan (lebih kurang 2 menit). Tambahkan volume yang sama larutan *histamin dihidroklorida P* dengan kadar lebih rendah yang menimbulkan respons yang reprodusibel lebih kurang setengah dari respons dosis tinggi. Dosis ini dinyatakan sebagai "dosis rendah". Lanjutkan penambahan secara teratur larutan histamin "dosis tinggi" dan "dosis rendah" dengan cara tersebut di atas, bergantian dengan enceran larutan uji dengan volume yang sama, sesuaikan kadar enceran larutan uji sedemikian sehingga menimbulkan kontraksi usus halus, jika ada lebih kecil dari respons yang disebabkan oleh histamin dosis tinggi. Tetapkan apakah terjadi kontraksi, jika ada, reprodusibel dan apakah respons kontraksi terhadap histamin "dosis tinggi" dan "dosis rendah" yang diberikan berikutnya tidak berubah. Hitung aktivitas zat uji dan nyatakan ekuivalensinya dalam mikrogram histamin basa dari pengenceran yang ditetapkan di atas. Jumlah yang diperoleh tidak melebihi jumlah yang tertera pada monografi.

Jika zat uji tidak menimbulkan kontraksi, buat larutan segar dengan penambahan histamin sesuai dengan jumlah maksimum yang dapat ditoleransi dalam monografi dan catat apakah kontraksi yang dihasilkan oleh sediaan dengan penambahan histamin sesuai dengan jumlah histamin yang ditambahkan. Jika tidak, atau jika kontraksi yang disebabkan zat uji tidak reprodusibel, atau jika respons berikutnya terhadap histamin "dosis tinggi" dan "dosis rendah" berkurang, hasil uji dinyatakan tidak absah dan lakukan *Uji Daya Hipotensif* <191>.

Larutan A

Natrium klorida P	160 g
Kalium klorida P	4,0 g
Kalsium klorida anhidrat P	2,0 g
Magnesium klorida anhidrat	1,0 g
Natrium fosfat dibasa P	50 mg
Air untuk injeksi P hingga	1000 mL

Larutan B

Larutan A	50 mL
Atropin sulfat P	0,5 mL
Natrium bikarbonat P	1,0 g
D-Glukosa P	0,5 g
Air untuk injeksi P	950 mL

Larutan B harus dibuat segar dan digunakan dalam waktu 24 jam.

UJI PIROGEN <231>

Uji pirogen dimaksudkan untuk membatasi risiko reaksi demam pada tingkat yang dapat diterima oleh pasien pada pemberian sediaan injeksi. Pengujian meliputi pengukuran kenaikan suhu kelinci setelah penyuntikan sediaan uji secara intravena dan ditujukan untuk sediaan yang dapat ditoleransi oleh kelinci percobaan pada dosis tidak lebih dari 10 mL per kg yang disuntikkan secara intravena dalam periode tidak lebih dari 10 menit. Untuk sediaan yang memerlukan penyiapan pendahuluan atau cara pemberian khusus, ikuti petunjuk tambahan yang diberikan pada masing-masing monografi atau, dalam hal antibiotik atau sediaan biologi petunjuk tambahan diberikan dalam ketentuan lain.

ALAT DAN PENGENCER

Alat suntik, jarum dan alat gelas dibebaskan dari pirogen dengan pemanasan pada 250° selama tidak kurang dari 30 menit atau dengan metode lain yang sesuai. Perlakukan semua pengencer dan larutan untuk mencuci dan membilas peralatan atau alat suntik parenteral sedemikian rupa yang dapat menjamin alat tersebut steril dan bebas pirogen. Lakukan uji pirogen pada pengencer dan larutan untuk pencuci atau pembilas alat secara berkala. Bila digunakan Injeksi Natrium Klorida sebagai pengencer, gunakan larutan yang mengandung natrium klorida 0,9%.

REKAMAN SUHU

Gunakan alat pendeteksi suhu yang teliti seperti termometer klinik atau alat termistor atau alat sejenis yang telah dikalibrasi untuk menjamin ketelitian ± 0,1° dan telah diuji untuk penetapan bahwa pembacaan maksimum dapat dicapai kurang dari 5 menit. Masukkan alat pendeteksi suhu ke dalam rektum kelinci uji dengan kedalaman tidak kurang dari 7,5 cm dan setelah periode waktu tidak kurang dari yang ditetapkan sebelumnya, catat suhu tubuh kelinci.

HEWAN UJI

Gunakan kelinci dewasa yang sehat. Tempatkan kelinci satu ekor dalam satu kandang dalam ruangan dengan suhu yang seragam antara 20-23° dan bebas dari gangguan yang menimbulkan kegelisahan. Perbedaan suhu tidak lebih dari ±3° dari suhu yang ditetapkan. Kelinci yang belum pernah digunakan untuk uji pirogen, adaptasikan kelinci tidak lebih dari tujuh hari dengan uji pendahuluan yang meliputi semua tahap yang tertera pada *Prosedur*, kecuali penyuntikan. Kelinci tidak boleh digunakan untuk uji pirogen lebih dari sekali dalam waktu 48 jam, atau sebelum 2 minggu untuk uji pirogen yang

menunjukkan kenaikan suhu 0,6° atau lebih, atau telah digunakan untuk uji sediaan yang dinyatakan pirogenik.

PROSEDUR

Lakukan uji dalam ruang terpisah yang dirancang untuk pengujian pirogen dan pada kondisi lingkungan yang sama dengan ruang pemeliharaan hewan dan bebas dari gangguan yang menimbulkan kegelisahan. Kelinci tidak diberi makan selama pengujian. Boleh diberi minum setiap saat, tetapi terbatas. Jika termistor pengukur suhu rektum digunakan untuk pengujian, kelinci diletakkan dalam penyekap yang dapat menahan kelinci dengan leher yang longgar sehingga dapat duduk dengan bebas. Tetapkan suhu kontrol dari tiap kelinci tidak lebih dari 30 menit sebelum penyuntikan larutan uji. Suhu tersebut digunakan sebagai awal untuk penetapan setiap kenaikan suhu yang dihasilkan dari penyuntikan larutan uji. Dalam setiap kelompok kelinci uji, gunakan kelinci yang mempunyai perbedaan suhu kontrol antara satu dengan lainnya tidak lebih dari 1°, dan suhu kontrol setiap kelinci tidak boleh lebih dari 39,8°. Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, suntikkan 10 mL larutan uji per kg berat badan kedalam vena telinga setiap tiga kelinci, lakukan penyuntikan dalam waktu 10 menit. Larutan uji berupa sediaan yang perlu dikonstitusi sesuai etiket, atau bahan uji yang diperlakukan seperti tertera pada masing-masing monografi dan disuntikkan sesuai dosis tersebut. Untuk uji pirogen dari alat atau perangkat injeksi, gunakan cucian atau bilasan permukaan yang kontak dengan bahan yang diberikan secara parenteral, tempat penyuntikan atau jaringan tubuh pasien. Semua larutan uji harus terjamin bebas kontaminasi. Lakukan penyuntikan setelah larutan uji dihangatkan pada suhu 37±2°. Rekam suhu berturut-turut antara jam ke-1 dan ke-3 setelah penyuntikan dengan selang waktu 30 menit.

INTERPRETASI HASIL DAN LANJUTAN

Setiap penurunan suhu dianggap nol. Sediaan memenuhi syarat apabila tidak ada satupun kelinci yang menunjukkan kenaikan suhu 0,5° atau lebih. Bila ada kelinci yang menunjukkan kenaikan suhu 0,5° atau lebih, lanjutkan uji menggunakan lima ekor kelinci lain. Sediaan memenuhi syarat bebas pirogen bila tidak lebih dari 3 dari 8 ekor masing-masing menunjukkan kenaikan suhu 0,5° atau lebih dan jumlah kenaikan suhu maksimum 8 kelinci tidak melebihi 3,3°.

UJI REAKTIVITAS BIOLOGI SECARA IN-VITRO <241>

Uji berikut dirancang untuk menentukan reaktivitas biologik biakan sel mamalia setelah kontak dengan plastik elastomer dan bahan polimer lain yang kontak dengan penderita secara langsung atau tidak langsung, atau dengan ekstrak khusus yang dibuat dari bahan uji. Hal yang penting adalah menyediakan luas permukaan spesifik untuk ekstraksi. Jika luas permukaan spesimen tidak dapat ditentukan, gunakan 0,1 g elastomer atau 0,2 g plastik atau bahan lain untuk setiap mL cairan ekstraksi. Juga penting berhati-hati dalam penyediaan bahan-bahan tersebut untuk menghindari kontaminasi mikroba dan zat asing lain.

Tiga uji diuraikan di bawah ini: *Uji Difusi Agar, Uji Kontak Langsung,* dan *Uji Evaluasi.* Keputusan jenis uji atau jumlah uji yang dilakukan untuk menilai respons biologik potensial sampel atau ekstrak khusus tergantung dari bahan, produk akhir dan tujuan penggunaan. Faktor lain yang mungkin juga mempengaruhi kesesuaian sampel untuk suatu penggunaan khusus adalah komposisi polimer; prosedur pembuatan dan pembersihan; media kontak; tinta; perekat; absorbsi, adsorpsi dan permeabilitas pengawet; dan kondisi penyimpanan. Evaluasi terhadap faktor tersebut harus dilakukan dengan berbagai uji khusus tambahan sebelum menentukan bahwa produk yang dibuat dari suatu bahan khusus tepat untuk tujuan penggunaannya.

Baku pembanding *Bioreaksi Negatif BPFI; Bioreaksi Positif Padat BPFI; Ekstrak Bioreaksi Positif BPFI.*

Penyiapan Biakan Sel Buat biakan ganda sel fibroblas mamalia L-929 (ATCC *cell line* CCL1, NCTC klon 929) dalam media esensial minimum yang ditambah serum dan mempunyai kerapatan benih lebih kurang 10^5 sel per mL. Inkubasi biakan pada suhu 37° ± 1° selama tidak kurang dari 24 jam dalam atmosfer karbon dioksida 5% ± 1%, sampai diperoleh lapisan tunggal sel dan kompak lebih dari 80%. Periksa di bawah mikroskop untuk memastikan biakan merupakan lapisan tunggal seragam dan hampir kompak. *[Catatan Reprodusibilitas Uji Reaktivitas secara Biologi in-vitro tergantung pada kerapatan biakan sel yang seragam].*

Pelarut ekstraksi Injeksi natrium klorida seperti yang tertera pada *Injeksi Natrium Klorida* mengandung natrium klorida 0,9%. Sebagai pengganti, dapat digunakan media biakan sel mamalia bebas serum atau media biakan sel mamalia yang ditambahkan serum. Penambahan serum digunakan bila ekstraksi dilakukan pada suhu 37° selama 24 jam.

Alat

Otoklaf Gunakan otoklaf yang dapat mempertahankan suhu 121° ± 2°, dilengkapi dengan termometer, pengukur tekanan, lubang ventilasi, rak yang cukup untuk menampung wadah uji di atas permukaan air dan sistem pendingin air yang akan

mendinginkan wadah uji sampai suhu lebih kurang 20°, tetapi tidak di bawah suhu 20°, segera setelah siklus pemanasan.

Oven Gunakan oven, sebaiknya model konveksi mekanik yang akan mempertahankan rentang suhu kerja 50° sampai 70° dalam kisaran lebih kurang 2°.

Inkubator Gunakan inkubator yang dapat mempertahankan suhu 37° ± 1° dan atmosfer karbon dioksida dalam udara 5% ± 1%. *[Catatan Bila digunakan tabung biakan bertutup, atmosfer karbon dioksida dalam inkubator tidak diperlukan.]*

Wadah untuk ekstraksi Gunakan hanya wadah seperti ampul atau tabung biakan bertutup ulir, atau yang setara, yang dibuat dari kaca Tipe I. Bila digunakan tabung biakan, atau yang setara, bertutup ulir berlapis elastometer yang sesuai, seluruh permukaan lapisan elastometer yang terpapar dilindungi dengan cakram padat inert setebal 0,05 mm hingga 0,075 mm. Cakram yang sesuai dapat dibuat dari politetrafluoroetilen (politef).

Penyiapan alat Bersihkan semua alat gelas dengan campuran pembersih asam kromat, bila perlu dengan asam nitrat panas, kemudian dibilas dengan *air untuk injeksi P*. Sterilkan wadah dan alat yang digunakan untuk ekstraksi, pemindahan, atau pemberian bahan uji dan keringkan dengan cara yang sesuai. Bila etilen oksida digunakan untuk sterilisasi, biarkan tidak kurang dari 48 jam untuk pengawaudaraan yang sempurna.

Prosedur

Penyiapan sampel untuk ekstrak Lakukan prosedur seperti yang tertera pada *Uji Reaktivitas secara Biologi, in-vivo* <251>.

Penyiapan ekstrak Lakukan penyiapan ekstrak seperti yang tertera pada *Penyiapan ekstrak* dalam *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vivo* <251>, menggunakan larutan *Injeksi Natrium Klorida* (natrium klorida 0,9%) atau media biakan sel mamalia bebas serum sebagai *Pelarut ekstraksi*. *[Catatan Bila ekstraksi dilakukan pada suhu 37° selama 24 jam, dalam inkubator, gunakan media biakan sel yang ditambah serum. Kondisi ekstraksi tidak boleh menyebabkan perubahan fisik seperti fusi atau pelelehan potongan bahan kecuali sedikit perlengketan.]*

Uji Difusi Agar

Uji ini dirancang untuk tutup elastomer dalam berbagai bentuk. Lapisan agar berlaku sebagai bantalan untuk melindungi sel dari kerusakan mekanis dan sebagi sarana difusi bagi bahan kimia yang dapat terlepas dari spesimen polimer. Ekstrak bahan uji diletakkan di atas selembar kertas saring .

Sampel Gunakan ekstrak yang telah dibuat seperti yang telah disebut atau gunakan bagian dari spesimen uji yang mempunyai permukaan datar dengan luas permukaan tidak kurang dari 100 mm^2.

Prosedur Menggunakan 7 mL suspensi sel yang dibuat seperti tertera pada *Penyiapan biakan sel*, buat lapisan tunggal biakan sel pada lempeng berdiameter 60 mm. Setelah inkubasi, buang media biakan dari lapisan tunggal dengan pipet, dan sebagai ganti dengan media biakan yang ditambah serum dan mengandung *agar P* tidak lebih dari 2%. *[Catatan Mutu agar harus cukup baik untuk menunjang pertumbuhan sel. Lapisan agar harus cukup tipis sehingga bahan kimia yang terlepas dapat berdifusi.]* Tempelkan permukaan datar *Sampel, Biorekasi Negatif BPFI* (sebagai *Kontrol negatif*), dan *Ekstrak Bioreaksi Positif BPFI* atau *Bioreaksi Positif Padat BPFI* (sebagai *Kontrol positif*) dalam biakan duplo pada permukaan agar yang telah memadat. Gunakan tidak lebih dari 3 spesimen per lempeng. Inkubasi semua biakan pada suhu 37° ± 1° selama tidak kurang 24 jam, sebaiknya dalam inkubator lembab yang mengandung karbon dioksida 5% ± 1%. Amati masing-masing biakan pada tiap *Sampel, Kontrol negatif* dan *kontrol positif*, di bawah mikroskop, bila perlu dengan menggunakan pewarna sitokimia.

Interpretasi hasil Reaktivitas biologik (degenerasi dan malformasi sel) digambarkan dan diberi skala 0 sampai 4 (seperti yang tertera pada *Tabel 1*). Ukur respons yang diperoleh dari *Kontrol negatif* dan *Kontrol positif.* Sistem uji ini sesuai bila respons yang diamati sesuai dengan derajat reaktivitas biologik yang tertera pada penandaan baku pembanding. Ukur respons yang diperoleh dari *Sampel*. *Sampel* memenuhi persyaratan uji bila tidak satupun biakan sel yang terpapar terhadap *Sampel* menunjukkan reaktivitas lebih besar dari reaktivitas ringan (Tingkat 2). Ulangi uji ini bila tidak ada kesesuaian sistem.

Tabel 1 Tingkatan Reaktivitas untuk Uji Difusi Agar dan Uji Kontak Langsung

Tingkat	Reaktivitas	Pemerian Daerah Reaktivitas
0	Tidak ada	Tidak ditemukan daerah reaktivitas sekitar dan di bawah spesimen
1	Sedikit	Beberapa sel dengan malformasi dan degenerasi di bawah spesimen
2	Ringan	Daerah reaktivitas terbatas pada daerah di bawah spesimen
3	Sedang	Daerah reaktivitas meluas 0,5 cm sampai 1,0 cm di luar spesimen
4	Berat	Daerah reaktivitas meluas lebih dari 1,0 cm di luar spesimen tetapi tidak sampai seluruh cawan.

Uji Kontak Langsung

Uji ini dirancang untuk bahan dalam berbagai bentuk. Prosedur memungkinkan ekstraksi bersaman dan pengujian bahan kimia yang dapat lepas dari spesimen dengan media yang ditambah serum. Prosedur ini tidak sesuai untuk bahan dengan kerapatan sangat rendah atau sangat tinggi yang dapat menyebabkan kerusakan mekanis pada sel.

Sampel Gunakan bagian dari spesimen uji yang mempunyai permukaan datar dengan luas permukaan tidak kurang dari 100 mm^2.

Prosedur Dengan menggunakan 2 mL suspensi sel yang dibuat seperti yang tertera pada *Penyiapan biakan sel*, buat lapisan tunggal biakan sel pada lempeng berdiameter 35 mm. Setelah inkubasi, buang media biakan dengan pipet, dan ganti dengan 0,8 mL media biakan segar. Tempatkan *Sampel* tunggal, *Biorekasi Negatif BPFI* (sebagai *Kontrol negatif*), dan *Ekstrak Bioreaksi Positif BPFI* atau *Bioreaksi Positif Padat BPFI* (sebagai *Kontrol positif*) pada masing-masing biakan rangkap dua. Inkubasi semua biakan pada suhu 37° ± 1° selama tidak kurang 24 jam, sebaiknya dalam inkubator lembab yang mengandung karbon dioksida 5% ± 1%. Amati setiap biakan pada tiap *Sampel*, *Kontrol negatif*, dan *Kontrol positif* secara visual atau dengan mikroskop bila perlu dengan menggunakan pewarna sitokimia.

Interpretasi hasil Lakukan sesuai tertera pada *Interpretasi hasil* pada *Uji Difusi Agar*. Sampel memenuhi persyaratan uji bila tidak satupun biakan sel yang terpapar terhadap *Sampel* menunjukkan reaktivitas lebih besar dari reaktivitas ringan (Tingkat 2). Ulangi uji ini bila tidak ada kesesuaian sistem.

Uji Eluasi

Uji ini dirancang untuk mengevaluasi ekstrak bahan polimer. Prosedur memungkinkan ekstraksi spesimen pada suhu fisiologik atau nonfisologik untuk berbagai interval waktu. Uji ini sesuai untuk bahan dengan kerapatan tinggi dan untuk evaluasi dosis-respons.

Sampel Lakukan seperti yang tertera pada *Penyiapan ekstrak*, menggunakan *Injeksi Natrium Klorida* (natrium klorida 0,9%) atau media biakan sel mamalia bebas serum sebagai *Pelarut ekstraksi*. Bila *Sampel* tidak dapat dengan mudah diukur, dapat digunakan tidak kurang dari 0,1 g bahan elastomer atau 0,2 g plastik atau bahan polimer per mL media ekstraksi. Sebagai cara lain, gunakan media biakan sel mamalia yang ditambah serum sebagai media ekstraksi untuk lebih mendekati kondisi fisiologis. Buat ekstrak dengan memanaskan selama 24 jam dalam inkubator yang sebaikanya mengandung karbon dioksida 5% ± 1%. Pertahankan suhu ekstraksi pada 37° ± 1°, karena suhu yang lebih tinggi dapat menyebabkan denaturasi protein serum.

Prosedur Dengan menggunakan 2 mL suspensi sel yang dibuat seperti yang tertera pada *Penyiapan biakan sel*, buat lapisan tunggal biakan sel pada lempeng berdiameter 35 mm. Setelah inkubasi, buang media biakan dari lapisan tunggal dengan pipet, dan ganti dengan ekstrak *Sampel*, *Biorekasi Negatif BPFI* (sebagai *Kontrol negatif*) dan *Ekstrak Bioreaksi Positif BPFI*. Ekstrak yang dibuat dengan media biakan sel yang beabs serum maupun yang ditambah serum diuji rangkap dua tanpa pengenceran (100%). Ekstrak larutan injeksi natrium klorida diencerkan dengan media biakan sel yang ditambah serum dan diuji rangkap dua pada kadar ekstrak 25%. Inkubasi semua biakan pada suhu 37° ± 1° selama 48 jam, dalam inkubator yang sebaiknya mengandung karbon dioksida 5% ± 1%. Periksa setiap biakan pada 48 jam di bawah mikroskop jika perlu menggunakan pewarna sitokimia.

Interpretasi hasil Lakukan sesuai yang tertera pada *Interpretasi hasil* pada *Uji Difusi Agar* tetapi gunakan *tabel 2*. Ulangi uji ini bila tidak ada kesesuaian sistem. *Sampel* memenuhi persyaratan uji bila biakan yang diperlakukan dengan *Sampel* menunjukkan reaktivitas tidak lebih besar dari reaktivitas ringan (Tingkat 2). Bila biakan yang diperlakukan dengan *Sampel* menunjukkan reaktivitas yang lebih besar secara bermakna dibandingkan biakan yang diberi *Kontrol negatif*, ulangi uji dengan berbagai pengenceran ekstrak secara kuantitatif.

Tabel 2 Tingkatan Reaktivitas untuk Uji Elusi

Tingkat	Reaktivitas	Kondisi Semua Biakan
0	Tidak ada	Granul intrasitoplasmik yang terpisah; tidak ada lisis sel.
1	Sedikit	Tidak lebih dari 20% sel bulat, hampir lepas dan tanpa granul intrasitoplasmik; kadang-kadang ada sel lisis
2	Ringan	Tidak lebih dari 50% sel bulat dan tanpa granul intrasitoplasmik; banyak sel lisis dan daerah kosong di antara sel.
3	Sedang	Tidak lebih dari 70% lapisan sel mengandung sel bulat dan/atau lisis.
4	Berat	Kerusakan lapisan sel hampir menyeluruh.

UJI REAKTIVITAS BIOLOGI SECARA IN-VIVO <251>

Uji berikut dirancang untuk menentukan respons biologik hewan terhadap elastomer, plastik dan bahan polimer lain yang kontak dengan penderita secara langsung atau tidak langsung, atau dengan penyuntikan ekstrak khusus yang dibuat dari bahan uji. Hal yang penting yaitu menyediakan daerah permukaan spesifik untuk ekstraksi. Jika daerah permukaan spesimen tidak dapat ditentukan, gunakan

100 mg elastomer atau 200 mg plastik atau bahan lain untuk setiap mL cairan ekstraksi. Juga penting berhati-hati dalam penyediaan bahan-bahan yang akan disuntikkan atau dimasukkan guna menghindari kontaminasi mikroba dan zat asing lain.

Tiga uji diuraikan di bawah ini. *Uji Injeksi Sistemik* dan *Uji Intrakutan* digunakan untuk bahan elastomer, terutama untuk tutup elastomer dengan *Uji Reaktivitas secara Biologi in-vitro* <241> yang sesuai telah menunjukkan reaktivitas biologi yang bermakna. Kedua uji ini digunakan untuk plastik dan polimer lain di samping uji ketiga, *Uji Implantasi*, yaitu untuk menguji kesesuaian bahan yang dimaksudkan untuk penggunaan dalam pembuatan wadah dan kelengkapannya, pada penggunaan dalam sediaan parenteral, alat kesehatan, implan, dan sistem lain. Ketiga uji ini digunakan untuk bahan atau alat kesehatan, jika diperlukan untuk klasifikasi plastik dan polimer lain berdasarkan pada *Uji Reaktivitas Biologi in-vivo.*

Dalam bab ini berlaku definisi berikut: *Sampel* adalah spesimen yang diuji atau ekstrak yang dibuat dari spesimen tersebut. *Blangko* terdiri dari media ekstraksi yang sama dalam jumlah yang sama dengan yang digunakan untuk mengekstraksi spesimen yang diuji, yang diperlakukan dengan cara yang sama seperti media ekstraksi yang mengandung spesimen uji. *Kontrol Negatif* adalah spesimen yang tidak memberikan reaksi pada kondisi uji.

Klasifikasi Plastik Plastik diklasifikasikan menjadi enam kelas seperti yang tertera pada *Tabel 1*. Klasifikasi berdasarkan respons terhadap serangkaian uji *in-vivo* yang ditetapkan untuk berbagai ekstrak, bahan dan cara pemberian. Uji ini berhubungan langsung dengan penggunaan akhir wadah plastik. Cairan ekstrak yang dipilih mewakili pembawa dalam sediaan yang akan kontak dengan plastik tersebut. Klasifikasi dalam *Tabel 1* memberikan informasi untuk pemasok, pemakai dan pabrik plastik, berupa ringkasan uji yang ditentukan oleh FI untuk wadah injeksi dan alat kesehatan.

Tabel 1 Klasifikasi Plastik

Kelas Plastik[a]						Uji yang dilakukan			
I	II	III	IV	V	VI	Bahan uji	Hewan	Dosis	Prosedur[b]
X	X	X	X	X	X	Ekstrak sampel dalam *Injeksi Natrium Klorida*	Mencit	50 mL/kg	A (iv)
X	X	X	X	X	X		Kelinci	0,2 mL/ekor pada tiap 10 tempat penyuntikan	B
	X	X	X	X	X	Ekstrak sampel dalam *Larutan Etanol P* dalam *Larutan Injeksi Natrium Klorida* 1 dalam 20	Mencit	50 mL/kg	A (iv)
	X	X	X	X	X		Kelinci	0,2 mL/ekor pada tiap 10 tempat penyuntikan	B
		X		X	X	Ekstrak sampel dalam *Polietilen Glikol 400*	Mencit	10 mL/kg	A (ip)
				X	X		Kelinci	0,2 mL/ekor pada tiap 10 tempat penyuntikan	B
		X	X	X	X	Sampel dalam *Minyak Nabati*	Mencit	50 mL/kg	A (ip)
			X	X	X		Kelinci	0,2 mL/ekor pada tiap 10 tempat penyuntikan	B
			X		X	Sampel strip implan	Kelinci	4 strip/ekor	C

[a] Uji yang diperlukan untuk setiap kelas dinyatakan dengan tanda "x" dalam kolom yang tersedia

[b] Keterangan : A (ip) Uji Injeksi Sistemik (intraperitoneal);
A (iv) Uji Injeksi Sistemik (intravena);
B Uji Intrakutan;
C Uji Implantasi (implantasi intramuskular)

Kecuali untuk *Uji Implantasi*, prosedur berdasarkan penggunaan ekstrak yang tergantung pada daya tahan bahan terhadap panas, dilakukan pada salah satu dari 3 suhu yaitu 50°, 70°, dan 121°. Oleh karena itu penandaan kelas plastik harus disertai dengan suhu ekstraksinya; misalnya IV - 121°, yang menunjukkan plastik kelas IV yang diekstraksi pada suhu 121°, atau I-50°, yang menunjukkan plastik kelas I yang diekstraksi pada suhu 50°. Plastik dapat diklasifikasi sebagai *Plastik BPFI* Kelas I sampai Kelas VI apabila didasarkan pada kriteria respons yang ditentukan dalam *Tabel 1*.

Klasifikasi tidak berlaku untuk plastik yang dimaksudkan untuk wadah sediaan oral atau topikal, atau yang mungkin digunakan sebagai bagian dari formulasi obat. *Tabel 1* tidak berlaku untuk elastomer alamiah yang harus diuji dalam *Injeksi Natrium Klorida* dan *Minyak Nabati* saja.

Uji Injeksi Sistemik dan *Uji Intrakutan* masing-masing dirancang untuk menentukan respons biologik sistemik dan lokal hewan terhadap plastik dan polimer lain dengan penyuntikan dosis tunggal ekstrak khusus yang disiapkan dari *Sampel*. *Uji Implantasi* dirancang untuk menilai reaksi jaringan hidup terhadap plastik dan polimer lain dengan implantasi *Sampel* ke dalam jaringan hewan. Persiapan yang tepat dan penempatan spesimen secara aseptik penting dalam melaksanakan *Uji Implantasi*.

Semua uji dirancang untuk plastik dan polimer lain dalam kondisi penggunaannya masing-masing. Bila bahan akan mengalami proses pencucian atau sterilisasi sebelum penggunaan akhir, maka uji harus dilakukan pada *Sampel* yang dibuat dari spesimen yang telah mengalami proses sama.

Faktor seperti komposisi bahan, prosedur pembuatan dan pembersihan, media kontak, tinta, perekat, absorbsi, adsorbsi dan permeabilitas pengawet serta kondisi penyimpanan mungkin juga mempengaruhi kesesuaian suatu bahan untuk penggunaan tertentu. Evaluasi terhadap faktor tersebut dilakukan dengan berbagai uji khusus tambahan yang sesuai sebelum menentukan kesesuaian bahan untuk tujuan penggunaannya.

Media Ekstraksi Injeksi Natrium Klorida seperti yang tertera pada monografi. Gunakan *Injeksi natrium klorida P* 0,9%.

Larutan Etanol P 1 dalam 20 pada larutan *Injeksi Natrium Klorida.*

Polietilen Glikol 400 P

Minyak Nabati Gunakan Oleum Sesami yang baru dimurnikan, Oleum Lini atau minyak nabati lain yang sesuai.

Pembawa sediaan obat. (Jika perlu).

Air untuk injeksi P.

[Catatan Oleum Sesami, Oleum Lini atau minyak nabati lain yang sesuai memenuhi persyaratan tambahan berikut: Siapkan bahan bila mungkin minyak yang baru dimurnikan. Suntik secara intrakutan tiga ekor kelinci yang telah disiapkan dengan minyak tersebut dengan dosis 0,2 mL pada masing-masing 10 tempat per hewan, dan amati pada 24 jam, 48 jam, dan 72 jam setelah suntikan. Berikan skor penilaian seperti yang tertera pada Tabel 5 di setiap tempat suntikan. Untuk 3 ekor kelinci (30 tempat suntikan), pada setiap waktu pengamatan, respons rata-rata berupa eritema tidak boleh lebih besar dari 0,5 dan berupa edema tidak lebih besar dari 1,0, dan tidak satu tempatpun yang memperlihatkan diameter reaksi jaringan lebih dari 10 mm, residu minyak di tempat penyumtikan tidak boleh disalah-artikan sebagai edema. Jaringan yang mengalami edema akan memutih bila ditekan pelan-pelan].

Tabel 2 Penilaian Reaksi Kulit

Eritema dan Pembentukan Eskar	Skor
Tidak ada eritema	0
Eritema sangat sedikit (hampir tidak terlihat)	1
Eritema jelas terlihat	2
Eritema sedang sampai berat	3
Eritema berat (merah tua) sampai pembentukan sedikit eskar (kerusakan yang lebih dalam)	4
Pembentukan Edema*	**Skor**
Tidak ada edema	0
Edema sangat sedikit (hampir tidak terlihat)	1
Edema sedikit (tepi area terlihat sedikit menonjol)	2
Edema sedang (menonjol kira-kira 1 mm)	3
Edema berat (menonjol lebih dari 1 mm dan lebih luas dari daerah paparan)	4

* Tidak termasuk edema non inflamasi (mekanis) dari blangko atau cairan ekstraksi

Alat

Otoklaf Gunakan otoklaf yang dapat mempertahankan suhu 121° ± 2,0°, dilengkapi dengan termometer, pengukur tekanan, lubang ventilasi, rak yang cukup untuk menampung wadah uji di atas permukaan air dan sistem pendingin air yang akan mendinginkan wadah uji sampai suhu
lebih kurang 20°, tetapi tidak di bawah suhu 20°, segera setelah siklus pemanasan.

Oven Gunakan oven, sebaiknya model konveksi mekanik yang akan mempertahankan rentang suhu kerja 50° hingga 70° dalam kisaran ± 2°.

Wadah untuk ekstraksi Gunakan hanya wadah seperti ampul atau tabung biakan bertutup ulir, yang terbuat dari kaca Tipe I. Bila digunakan tabung biakan, atau yang setara, bertutup ulir berlapis elastome yang sesuai, seluruh permukaan lapisan elastometer yang terpapar dilindungi dengan piringan padat netral setebal 0,05 mm hingga 0,075 mm. Cakram yang sesuai dapat dibuat dari politetrafluoroetilen (politef).

Penyiapan alat Bersihkan semua alat gelas dengan campuran pembersih asam kromat, jika perlu dengan asam nitrat panas, kemudian dibilas dengan air. Bersihkan alat pemotong dengan cara yang sesuai (misalnya bersihkan berturut-turut dengan aseton dan metilen klorida) sebelum digunakan untuk membagi spesimen. Bersihkan alat-alat lain dengan menggosok menggunakan detergen yang sesuai dan bilas dengan air. Sterilkan wadah dan alat yang digunakan untuk ekstraksi, pemindahan, dan pemberian bahan uji kemudian keringkan dengan cara yang sesuai. *[Catatan Bila digunakan etilen oksida untuk sterilisasi, diperlukan jangka waktu yang cukup untuk menghilangkan gas dengan sempurna]*.

Prosedur *Penyiapan Sampel Uji Injeksi Sistemik* dan *Uji Intrakutan* dapat dilakukan dengan menggunakan ekstrak yang sama, atau dibuat ekstrak yang terpisah untuk masing-masing uji. Pilih dan bagi menjadi bagian-bagian *Sampel* dengan ukuran seperti yang tertera pada *Tabel 3*. Buang partikel seperti serat dan partikel bebas dengan memperlakukan setiap bagian *Sampel* atau *Kontrol Negatif* dengan cara sebagai berikut: Masukan *Sampel* ke dalam labu tentukur 100-mL bertutup kaca yang terbuat dari kaca Tipe I, dan tambahkan lebih kurang 70 mL *Air untuk injeksi P*. Kocok selama lebih kurang 30 detik dan buang airnya, ulangi pencucian dan keringkan potongan sampel untuk ekstraksi dengan *Minyak Nabati* dalam oven pada suhu tidak lebih dari 50°.

[Catatan Tidak boleh membersihkan Sampel dengan kain kering atau basah atau dengan membilas atau mencuci dengan pelarut organik, surfaktan, dsb.]

Tabel 3 Luas Permukaan Spesimen yang Digunakan[1*]

Bentuk Bahan	Ketebalan	Jumlah *Sampel* untuk setiap 20 mL Media Ekstraksi	Dibagi menjadi
Film atau lembaran	< 0,5 mm	Setara dengan luas permukaan total 120 cm^2 (kedua sisi)	Strip kira-kira 5 x 0,3 cm
	0,5 – 1 mm	Setara dengan luas permukaan total 60 cm^2 (kedua sisi)	
Pipa/tabung	< 0,5 mm (dinding)	Panjang (dalam cm) = 120 cm^2/ (jumlah keliling diameter dalam dan diameter luar)	Potongan kira-kira 5 x 0,3 cm
	0,5 – 1 mm (dinding)	Panjang (dalam cm) = 60 cm^2/(jumlah keliling diameter dalam dan diameter luar)	
Lempengan, pipa/tabung dan bahan cetakan	> 1 mm	Setara dengan luas permukaan total 60 cm^2 (semua permukaan yang terpapar)	Potongan sampai kira-kira 5 x 0,3 cm
Elastomer	> 1 mm	Setara dengan luas permukaan total 25 cm^2 (semua permukaan yang terpapar)	Tidak boleh dibagi[2*]

[1*] Bila luas permukaan tidak dapat ditentukan karena konfigurasi spesimen, gunakan 0,1 g elastomer atau 0,2 g plastik atau polimer lain untuk setiap 1 mL cairan ekstraksi.
[2*] Tutup elastomer cetakan diuji utuh.

Penyiapan ekstrak Masukkan *Sampel* uji yang telah disiapkan ke dalam wadah ekstraksi dan tambahkan 20 mL media ekstraksi yang sesuai. Ulangi cara ini untuk setiap media ekstraksi yang diperlukan untuk uji. Juga siapkan 20 mL blangko setiap media untuk penyuntikan paralel dan dengan cara yang sama sebagai pembanding. Ekstraksi dengan memanaskan dalam otoklaf pada suhu 121° selama 60 menit, dalam oven pada suhu 70° selama 24 jam, atau pada suhu 50° selama 72 jam. Biarkan cairan dalam wadah beberapa lama untuk mencapai suhu ekstraksi.

[Catatan Kondisi ekstraksi tidak boleh menyebabkan perubahan fisik seperti fusi atau lelehnya potongan Sampel, yang menyebabkan berkurangnya luas permukaan yang tersedia. Sedikit perlengketan antara potongan sampel dapat diterima. Masukkan potongan yang telah dibersihkan satu per satu ke dalam media. Bila digunakan tabung biakan bertutup ulir untuk ekstraksi dalam otoklaf dengan Minyak Nabati, tutup ulir harus cukup rapat dengan pita peka tekanan.]

Dinginkan sampai kira-kira suhu kamar tetapi tidak kurang dari 20°, kocok kuat selama beberapa menit dan segera enaptuangkan setiap ekstrak secara aseptik ke dalam wadah kering dan steril. Simpan ekstrak pada suhu antara 20° dan 30°, dan jangan digunakan untuk uji setelah lebih dari 24 jam. Hal yang penting adalah kontak antara media ekstraksi dengan daerah permukaan plastik yang tersedia, waktu dan suhu selama ekstraksi, pendinginan yang semestinya, pengocokan dan proses enap tuang, dan penanganan aseptik serta penyiapan ekstrak setelah ekstraksi.

Uji Injeksi Sistemik

Uji ini dirancang untuk menilai respons sistemik terhadap ekstrak bahan uji setelah disuntikkan pada mencit.

Hewan uji Gunakan mencit putih sehat dan belum pernah digunakan sebelumnya, bobot tubuh antara 17 g dan 23 g. Untuk setiap kelompok uji gunakan mencit dari sumber yang sama. Air dan makanan yang biasa digunakan untuk hewan percobaan laboratorium dengan komposisi yang telah diketahui, diberikan secukupnya.

Prosedur *[Catatan Kocok kuat-kuat setiap ekstrak sebelum disuntikkan, untuk memastikan bahwa bahan yang terekstraksi terbagi rata. Akan tetapi, partikel yang terlihat tidak boleh disuntikkan secara intravena.]* Suntik masing-masing 5 ekor mencit dari kelompok uji dengan *Sampel* atau *Blangko* seperti yang tertera pada *Tabel 4*, kecuali untuk setiap gram ekstrak *Sampel* yang dibuat dengan *Polietilen Glikol 400* dan blangko, encerkan dengan 4,1 bagian volume *Larutan Injeksi Natrium Klorida* untuk memperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 200 mg polietilen glikol per mL.

Tabel 4 Prosedur Injeksi - Uji Injeksi Sistemik

Ekstrak atau Blangko	Dosis per kg	Cara Pemberian*	Kecepatan Injeksi, µl/detik
Injeksi Natrium Klorida	50 mL	IV	100
Larutan 1 dalam 20 *Etanol P* dalam *Injeksi Natrium Klorida*	50 mL	IV	100

Ekstrak atau Blangko	Dosis per kg	Cara Pemberian*	Kecepatan Injeksi, µl/detik
Polietilen Glikol 400	10 g	IP	-
Zat pembawa sediaan obat (bila perlu)	50 mL	IV	100
	50 mL	IP	-
Minyak Nabati	50 mL	IP	-

* IV = intravena (sampel dan blangko dalam pembawa air)
IP = intraperitoneal (sampel dan blangko dalam pembawa minyak)

Amati hewan uji segera setelah penyuntikan, setelah 4 jam, dan kemudian sekurang-kurangnya setelah 24 jam, 48 jam dan 72 jam. Bila selama masa observasi tidak satupun di antara hewan yang diberi ekstrak *Sampel* menunjukkan reaktivitas biologik yang lebih besar secara signifikan dibanding hewan yang memperoleh *Blangko*, maka *Sampel* memenuhi persyaratan uji. Bila 2 ekor atau lebih mencit mati, atau bila terlihat perilaku abnormal seperti konvulsi atau prostasi pada 2 ekor mencit atau lebih, atau bila terjadi penurunan bobot tubuh lebih dari 2 g pada 3 ekor mencit atau lebih, maka *Sampel* tidak memenuhi persyaratan uji. Bila hewan yang diberi *Sampel* ada yang memperlihatkan sedikit tanda-tanda reaktivitas biologik dan tidak lebih dari 1 ekor hewan memperlihatkan gejala reaktivitas biologik yang nyata atau mati, ulangi uji dengan menggunakan kelompok yang terdiri dari 10 ekor mencit. Pada uji ulang, ke 10 ekor hewan yang diberi *Sampel* tidak boleh memperlihatkan reaktivitas biologik yang lebih besar secara signifikan dibanding hewan yang diberi *Blangko* selama periode pengamatan.

Uji Intrakutan

Uji ini dirancang untuk menilai respons lokal terhadap ekstrak bahan uji setelah penyuntikan intrakutan pada kulit kelinci.

Hewan Uji Pilih kelinci albino sehat dan berkulit tipis dan bulunya dapat dicukur pendek dan kulitnya bebas dari iritasi mekanis atau trauma. Dalam memperlakukan hewan uji, tempat penyuntikan jangan disentuh selama waktu pengamatan, kecuali untuk membedakan antara edema dan residu minyak ikan *[Catatan Kelinci yang sebelumnya digunakan untuk uji yang tidak berhubungan, misalnya Uji Pirogen <231>, dan yang telah mendapat masa istirahat yang ditentukan, boleh digunakan untuk uji asal kulitnya bersih dan tidak cacat.]*

Prosedur *[Catatan Kocok kuat-kuat setiap ekstrak sebelum disuntikkan, untuk memastikan bahwa bahan yang terekstraksi terbagi rata.]* Pada hari uji, cukur bulu bagian punggung hewan uji pada kedua sisi tulang belakang hingga diperoleh daerah uji yang cukup. Hindari iritasi mekanis dan trauma. Bersihkan rambut yang lepas dengan pompa hisap. Bila perlu seka kulit dengan etanol encer dan keringkan sebelum disuntik. Lebih dari satu ekstrak dari bahan tertentu dapat digunakan untuk tiap ekor kelinci, bila telah dipastikan bahwa hasil uji tidak akan dipengaruhi. Untuk setiap *Sampel* gunakan 2 ekor hewan dan suntik masing-masing hewan secara intrakutan dengan menggunakan satu sisi hewan untuk *Sampel* dan sisi lainnya untuk *Blangko*, seperti yang tertera pada *Tabel 5*.

Tabel 5 Uji Intrakutan

Ekstrak atau Blangko	Jumlah tempat penyuntikan (per ekor)	Dosis, µl per tempat penyuntikan
Sampel	5	200
Blangko	5	200

[Catatan Encerkan setiap gram ekstrak Sampel yang dibuat dengan Polietilen Glikol 400, dan Blangko, dengan 7,4 volume Injeksi Natrium klorida untuk memperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 120 mg polietilen glikol per mL].

Amati tempat penyuntikan terhadap adanya reaksi jaringan seperti eritema, edema, dan nekrosis. Bila perlu, seka kulit perlahan-lahan dengan etanol encer untuk membantu pengamatan. Amati semua hewan pada 24 jam, 48 jam dan 72 jam setelah penyuntikan. Berikan skor penilaian untuk ekstrak *Sampel* dan *Blangko* ditentukan pada setiap interval penilaian (24 jam, 48 jam dan 72 jam) untuk setiap ekor kelinci. Setelah penilaian 72 jam, semua skor eritema ditambah skor edema dijumlah untuk masing-masing *Sampel* dan *Blangko*. Bagi masing-masing jumlah dengan 12 (2 hewan x 3 waktu penilaian x 2 kategori penilaian) untuk menentukan skor rata-rata keseluruhan untuk setiap *Sampel* versus setiap *Blangko*. Persyaratan uji dipenuhi jika perbedaan skor rata-rata antara *Sampel* dan *Blangko* tidak lebih dari 1,0, bila pada waktu pengamatan reaksi rata-rata lebih besar secara meragukan dari reaksi data-data *Blangko*, ulangi uji dengan menggunakan 3 ekor kelinci tambahan. Persyaratan uji dipenuhi bila perbedaan skor rata-rata antara *Sampel* dan *Blangko* tidak lebih dari 1,0.

Uji Implantasi

Uji implantasi dirancang untuk menilai bahan plastik dan polimer lain yang kontak langsung dengan jaringan hidup. Hal yang penting adalah penyiapan strip implantasi dan implantasi secara tepat dengan kondisi aseptik. Siapkan untuk implantasi 8 strip *Sampel* dan 4 strip *Plastik Kontrol Negatif BPFI*. Setiap strip harus berukuran tidak kurang dari 10 mm x 1 mm. Tepi strip harus sehalus mungkin untuk menghindarkan trauma mekanis tambahan sewaktu implantasi. Strip dengan ukuran minimum tertentu

diimplantasi menggunakan jarum hipodermik (ukuran 15 hingga 19) dengan ujung intravena dan trokar steril. Gunakan jarum steril untuk tempat memasukkan strip plastik steril secara aseptik, atau masukkan setiap strip bersih ke dalam jarum, kanula dan bagian tengahnya dilindungi oleh penutup yang sesuai, dan kemudian lakukan prosedur sterilisasi yang sesuai. *[Catatan Bila digunakan etilen oksida, diperlukan jangka waktu yang cukup untuk menghilangkan gas dengan sempurna.]*

Hewan Uji Pilih kelinci dewasa sehat dengan bobot tubuh tidak kurang dari 2,5 kg, dan otot paravertebralnya cukup besar untuk diimplantasi dengan strip uji. Jangan menggunakan jaringan otot lain selain otot paravertebral. Hewan harus dianestesi dengan bahan anestesi yang biasa digunakan sampai derajat yang cukup dalam untuk mencegah gerakan otot, seperti berkedut.

Prosedur Lakukan uji dalam ruangan bersih. Pada hari uji atau hingga 20 jam sebelum uji dilakukan, cukur bulu kelinci pada kedua sisi tulang belakang. Bersihkan rambut yang lepas dengan pompa hisap. Seka kulit dengan etanol encer dan keringkan kulit sebelum disuntik.

Implantasi 4 strip *Sampel* ke dalam otot paravertebral pada satu sisi tulang belakang masing-masing dari kedua kelinci, 2,5 hingga 5 cm dari garis tengah sejajar dengan tulang belakang, dan terpisah lebih kurang 2,5 cm satu sama lain. Dengan cara yang sama implantasi 2 strip *Plastik Kontrol Negatif BPFI* ke dalam otot paravertebral sisi yang berlawanan dari setiap kelinci. Masukkan stilet steril ke dalam jarum untuk menahan strip implan dalam jaringan sewaktu menarik jarum. Bila terjadi pendarahan yang berlebihan setelah implantasi masukkan strip kedua di tempat lain.

Pelihara hewan tersebut selama tidak kurang dari 120 jam, dan korbankan pada akhir waktu pengamatan dengan memberikan dosis berlebihan bahan anestesi atau bahan lain yang sesuai. Tunggu beberapa waktu sampai jaringan dapat dipotong tanpa menimbulkan pendarahan. Periksa secara makroskopik daerah jaringan sekitar bagian tengah dari setiap strip implan. Gunakan kaca pembesar dan sumber cahaya tambahan. Amati tempat implantasi *Sampel* dan *Kontrol* terhadap terjadinya pendarahan, nekrosis, perubahan warna, dan infeksi kemudian catat hasil pengamatan. Ukur enkapsulasi, bila ada dengan mengukur lebar kapsul (tepi rongga yang ditempati implan *Kontrol* atau *Sampel* ke bagian tepi kapsul) bulatkan sampai 0,1 mm. Beri skor untuk enkapsulasi sesuai dengan *Tabel 6.*

Hitung perbedaan antara skor rata-rata *Sampel* dan *Kontrol*. Persyaratan dipenuhi bila perbedaan tidak melebihi 1,0 atau bila perbedaan antara skor rata-rata *Sampel* dan *Kontrol* untuk lebih dari satu di antara empat tempat implantasi tidak lebih dari 1 untuk semua hewan yang diimplantasi.

Tabel 6 Penilaian Enkapsulasi dalam Uji Implantasi

Lebar kapsul	Skor
Tidak ada	0
Hingga 0,5 mm	1
0,6 – 1,0 mm	2
1,1 – 2,0 mm	3
Lebih dari 2,0 mm	4

UJI KEAMANAN SECARA BIOLOGI

Uji keamanan yang dimaksud ditujukan untuk mendeteksi suatu bahan yang tidak diharapkan, reaktivitas secara biologi yang tidak dapat diterima. Uji secara *in vivo* ini disiapkan untuk penilaian keamanan secara biologi dan produk derivat bioteknologi.

Uji Keamanan

Pilih 5 ekor mencit sehat yang belum pernah digunakan untuk pengujian, bobot tubuh antara 15 sampai 23 g, kecuali ditentukan lain dalam masing-masing monografi atau di tempat lain dalam bab ini, dan pelihara dengan diet seimbang yang cukup. Siapkan larutan uji seperti yang tertera dalam masing-masing monografi. Kecuali bila ditentukan lain dalam masing-masing monografi atau di tempat lain dalam bab ini, suntikkan secara intravena satu dosis 0,5 mL larutan uji pada masing-masing mencit menggunakan jarum ukuran 26 dengan panjang sesuai, atau panjang ditentukan di bawah ini. Amati hewan uji selama 48 jam setelah penyuntikan. Persyaratan uji dipenuhi, bila pada akhir 48 jam, semua hewan hidup dan tidak lebih dari satu ekor hewan menunjukkan gejala reaksi yang tidak biasa diharapkan dari derajat toksisitas yang berhubungan dengan bahan tersebut. Bila satu atau lebih hewan mati atau bila lebih dari satu ekor hewan menunjukkan tanda toksisitas abnormal atau toksisitas yang tidak diinginkan dari bahan uji, ulangi uji menggunakan sedikitnya 10 ekor mencit lain yang serupa dengan yang digunakan pada uji awal, tetapi bobot tubuh 20 g ± 1 g. Dalam kasus lain, bila semua hewan hidup selama 48 jam dan tidak menunjukkan gejala yang menunjukkan indikasi toksistas abnormal atau toksisitas yang tidak seharusnya dari bahan tersebut, persyaratan uji dipenuhi.

Untuk bahan biologi, lakukan uji menggunakan tidak kurang dari 2 ekor mencit yang serupa seperti dijelaskan di atas, tetapi bobot tubuh kurang dari 22 g dan tidak kurang dari 2 ekor marmut sehat dengan bobot tubuh kurang dari 400 g. Kecuali bila ditentukan lain dalam masing-masing monografi, untuk sediaan cair atau sediaan beku kering yang telah direkonstitusi seperti yang tertera pada etiket, suntikan 0,5 mL secara intraperitoneal pada setiap mencit, dan suntikan 0,5 mL secara intraperitoneal

pada setiap marmut. Untuk sediaan beku kering yang volume konstitusi tidak tertera pada etiket, atau untuk sediaan bukan cairan selain sediaan beku kering, lakukan uji menggunakan cara pemberian, dosis uji dan pelarut yang disetujui oleh institusi yang berwewenang, berdasarkan cukup bukti yang menunjukkan bahwa uji ini mempunyai kepekaan yang sama atau lebih besar dari uji yang diuraikan di atas. Amati hewan uji selama masa pengamatan minimum 7 hari. Bila semua hewan dapat melewati periode uji, tidak menunjukkan respons yang tidak spesifik atau tidak diharapkan dari sediaan tersebut yang mungkin menunjukkan perbedaan kualitas sediaan dan bobot tubuh tidak berkurang pada akhir masa pengamatan dibanding pada waktu penyuntikan, persyaratan uji dipenuhi. Bila bahan tersebut tidak memenuhi persyaratan uji, ulangi seperti pada uji awal, dengan satu atau kedua spesies yang digunakan pada uji yang tidak memenuhi persyaratan. Bila hewan memenuhi kriteria yang ditentukan untuk uji awal, bahan tersebut memenuhi persyaratan uji. Bila bahan tersebut tidak memenuhi persyaratan setelah uji ulang pertama, dan tidak kurang dari 50% dari jumlah hewan pada uji awal dan uji ulang pertama, dari spesies yang tidak memenuhi persyaratan, dapat melewati masa pengamatan, uji ulang kedua dapat dilakukan. Gunakan 2 kali jumlah hewan dari spesies yang sesuai yang digunakan pada uji awal. Bila hewan memenuhi kriteria yang ditentukan untuk uji awal, persyaratan uji dipenuhi.

IDENTIFIKASI BASA NITROGEN ORGANIK <261>

Cara ini digunakan untuk identifikasi senyawa amin tersier.

Jika zat berupa ruahan, larutkan 50 mg zat dalam 25 mL *asam hidroklorida 0,01 N*. Untuk bentuk sediaan tablet atau kapsul, timbang sejumlah serbuk setara dengan 50 mg zat, kocok dengan 25 mL *asam hidroklorida 0,01 N* selama 10 menit. Pindahkan larutan ke dalam corong pisah, saring jika perlu, bilas penyaring dan sisa beberapa kali dengan sedikit air. Dalam corong pisah kedua larutkan 50 mg *Baku Pembanding Farmakope Indonesia* yang sesuai dalam 25 mL *asam hidroklorida 0,01 N*. Pada masing-masing larutan tambahkan 2 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 4 mL *karbon disulfida P* dan kocok selama 2 menit. Jika perlu sentrifus, hingga lapisan bawah menjadi jernih, saring melalui penyaring kering, kumpulkan filtrat dalam labu kecil bersumbat kaca.

Segera ukur serapan inframerah dari masing-masing filtrat pada panjang gelombang antara 7 µm dan 15 µm menggunkaan sel 1 mm dengan *karbon disulfida P* sebagai blangko. Spektrum serapan inframerah *Larutan uji* menunjukkan maksimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Larutan baku*.

IDENTIFIKASI TETRASIKLIN <271>

Cara kromatografi berikut ini digunakan untuk memastikan identitas zat golongan tetrasiklin seperti doksisiklin, oksitetrasiklin dan tetrasiklin, dan untuk memastikan identitasnya dalam sediaan. Ada dua cara yaitu kromatografi kertas *(Metode I)* dan kromatografi lapis tipis *(Metode II)*. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan *Metode I*.

Larutan baku Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, larutkan *Baku Pembanding Farmakope Indonesia* untuk zat yang akan diidentifikasi dalam pelarut yang sama dan kadar yang sama seperti pada *Larutan uji.*

Larutan uji Lakukan seperti yang tertera pada masing-masing monografi.

Metode I

Dapar pH 3,5 Larutkan 13,4 g *asam sitrat anhidrat P* dan 16,3 g *natrium fosfat dibasa P* dalam 1000 mL air, campur.

Fase gerak Buat campuran segar *kloroform P-nitrometan P-piridin P* (10:20:3).

Larutan uji campuran Buat campuran sama banyak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Kertas kromatografi Buat garis penotolan 2,5 cm dari tepi bawah kertas saring (Whatman nomor 1 atau sejenis) 20 cm x 20 cm. Impregnasi kertas dengan *Dapar pH 3,5* dengan cara mencelupkan ke dalam wadah, hilangkan sisa pelarut dengan menekan kertas saring diantara dua kertas penyerap yang tidak berfluoresensi.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan uji campuran* dengan jarak 1,5 cm. Diamkan sampai agak kering. Masukkan kertas ke dalam bejana untuk kromatografi menaik, yang telah berisi *Fase gerak* setinggi 0,6 cm, seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Biarkan fase gerak merambat lebih kurang 10 cm. Angkat kertas dan paparkan dengan dengan uap amonia. Amati kromatogram di bawah cahaya Ultra Violet dengan panjang gelombang 366 nm. Catat bercak utama yang berfluoresensi kuning. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* dan *Larutan uji campuran* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku.*

Metode II

Larutan resolusi Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, buat larutan dalam *metanol P* yang mengandung masing-masing 0,5 mg

per mL *Klortetrasiklin Hidroklorida BPFI, Doksisiklin Hiklat BPFI, Oksitetrasiklin BPFI* dan *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI.*

Fase gerak Buat campuran *asam oksalat* 0,5 M, yang telah diatur pH hingga 2,0 dengan penambahan *amonium hidroksida P-asetonitril P-metanol P* (80:20:20).

Lempeng kromatografi Gunakan lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel teroktilsilanisasi P* setebal 0,25 mm, aktifkan lempeng pada suhu 130º selama 20 menit, dinginkan dan gunakan selagi masih hangat.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 1 µL *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan resolusi*. Diamkan sampai kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi, hingga merambat lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, diamkan pada udara kering. Paparkan dengan uap amoniak selama 5 menit, segera amati di bawah cahaya Ultra Violet dengan panjang gelombang 366 nm. Terjadi pemisahan sempurna pada bercak *Larutan resolusi* dan bercak utama *Larutan uji* mempunyai R_f, dan intensitas warna yang sama seperti pada *Larutan baku.*

IDENTIFIKASI SECARA KROMATOGRAFI LAPIS TIPIS <281>

PROSEDUR UMUM

Prosedur berikut dapat digunakan untuk membantu dalam melakukan verifikasi identitas suatu zat aktif dan bentuk sediaannya.

Buat *Larutan uji* seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Pada garis sejajar dan berjarak lebih kurang 2 cm dari tepi lempeng kromatografi lapis tipis campuran silika gel setebal 0,25 mm dan mengandung zat berfluorosensi yang sesuai seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>, totolkan masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* yang dibuat dari *Baku Pembanding FI* sesuai dengan zat yang diidentifikasi, dalam pelarut dan kadar yang sama dengan *Larutan uji*, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. Biarkan totolan mengering, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, eluasi dengan fase gerak campuran *kloroform P-metanol P*-air (180:15:1), hingga fase gerak merambat lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan fase gerak menguap. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, amati lempeng di bawah cahaya Ultra Violet 254 nm. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

PROSEDUR UNTUK BASITRASIN, NEOMISIN DAN POLIMIKSIN B

Prosedur kromatografi lapis tipis berikut dapat digunakan untuk membantu dalam melakukan verifikasi identitas zat aktif basitrasin, neomisin, dan polimiksin B dan dalam bentuk sediaan tunggal dan dalam campuran dua atau tiga komponen.

Buat *Larutan uji* berikut kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Larutan uji

Untuk senyawa obat Larutkan sejumlah basitrasin, zink basitrasin, neomisin sulfat, atau polimiksin B sulfat dalam asam hidroklorida 0,1 N hingga kadar masing-masing lebih kurang 500 unit basitrasin FI per mL; 3,5 mg neomisin per mL, atau 10.000 unit polimiksin B FI per mL.

Untuk larutan Encerkan larutan yang mengandung neomisin dan polimiksin B dengan asam hidroklorida 0,1 N hingga kadar setara dengan lebih kurang 3,5 mg neomisin per mL. Untuk larutan yang mengandung polimiksin B tetapi tidak mengandung neomisin, encerkan larutan dengan asam hidroklorida 0,1 N hingga kadar lebih kurang 10.000 unit polimiksin B FI per mL.

Untuk krim, losio, dan salep Untuk krim, losio, atau salep mengandung basitrasin atau zink basitrasin, pindahkan setara dengan lebih kurang 500 unit basitrasin FI, ke dalam tabung sentrifugal 15 mL. Untuk krim, losio, atau salep yang mengandung neomisin tapi tidak mengandung basitrasin atau zink basitrasin, pindahkan setara dengan lebih kurang 3,5 mg neomisin per mL ke dalam tabung sentrifuga 15 mL. Tambahkan 4 mL *kloroform P* ke dalam tabung sentrifuga, kocok baik untuk mendispersikan krim, losio, atau salep. Tambahkan 1 mL asam hidroklorida 0,1 N, vorteks selama 4 menit, sentrifus, dan gunakan beningan.

[Catatan Larutan uji modifikasi seperti yang tertera pada Prosedur modifikasi dapat digunakan sebagai pengganti Larutan uji].

Larutan baku basitrasin Larutkan sejumlah *Zink Basitrasin BPFI* dalam asam hidroklorida 0,1 N hingga kadar lebih kurang 500 unit Basitrasin FI per mL.

Larutan baku neomisin Larutkan sejumlah *Neomisin Sulfat BPFI* dalam asam hidroklorida 0,1 N hingga kadar lebih kurang 3,5 mg neomisin (basa) per mL.

Larutan baku polimiksin B Larutkan sejumlah *Polimiksin B Sulfat BPFI* dalam asam hidroklorida 0,1 N hingga kadar lebih kurang 10.000 unit Polimiksin B FI per mL. Jika sediaan mengandung basitrasin atau zink basitrasin, larutkan sejumlah *Polimiksin B Sulfat BPFI* dalam asam hidroklorida 0,1 N hingga kadar lebih kurang 500*J* unit Polimiksin sulfat FI per mL.*J* adalah perbandingan jumlah unit

Polimiksin B FI dengan jumlah unit Basitrasin FI dalam tiap g krim, losio, atau salep yang tertera pada etiket.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-isopropil alkohol P-metilen klorida P-amonium hidroksida P*-air (4:2:2:2:1,5).

Prosedur Totolkan masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan masing-masing *Larutan baku* yang sesuai, pada tepi lempeng kromatografi campuran silika gel setebal 0,25 mm dan mengandung zat berfluorosensi yang sesuai seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak, eluasi dengan fase gerak hingga fase gerak merambat tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan pada suhu 105º selama 10 menit. Semprot lempeng dengan larutan ninhidrin 0,2% dalam *butil alkohol P*, dan panaskan pada 105º selama 5 menit. Harga R_f masing-masing bercak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang sesuai untuk setiap zat aktif yang tertera pada etiket. Jika kromatogram *Larutan uji* menghasilkan kromatogram dengan penotolan yang berlebih, lakukan seperti yang tertera pada *Prosedur modifikasi*.

Prosedur modifikasi Pipet *Larutan uji* ke dalam tabung sentrifuga 15mL, tambahkan 10 mL larutan *asam pikrat P* jenuh (1,2% b/v), vorteks selama 1 menit, sentrifus selama 10 menit, dan buang beningan. Cuci residu beberapa kali, tiap kali dengan 1 mL air sampai air pencuci tidak berwarna kuning. Buang air pencuci, dan keringkan residu dengan aliran *nitrogen P* pada suhu 50º. Larutkan residu dalam 1 mL *aseton P*, tambahkan 1 mL larutan *asam sulfat P* dalam *aseton P* (1 dalam 100) yang dibuat segar, kocok, sentrifus selama 5 menit, dan buang beningan. Bilas residu dengan 1 mL *aseton P*, sentrifus sebentar, buang bilasan. Ulangi pembilasan sampai air bilasan tidak berwarna kuning. Keringkan residu dengan aliran *nitrogen P* pada suhu 50º. Larutkan residu dalam 0,5 mL asam hidroklorida 0,1 N (*Larutan uji modifikasi*). Ulangi penetapan seperti yang tertera pada *Prosedur* menggunakan *Larutan uji modifikas*i menggantikan *Larutan uji*. Harga R_f masing-masing bercak utama kromatogram *Larutan uji modifikasi* sesuai dengan *Larutan baku* untuk zat aktif atau masing-masing zat aktif yang tertera pada etiket.

UJI IDENTIFIKASI UMUM <291>

Berikut ini cara uji yang sering digunakan untuk identifikasi zat yang tertera dalam Farmakope.
[Catatan Uji ini tidak dimaksudkan untuk dilakukan terhadap campuran zat, kecuali jika dinyatakan demikian.]

Alkaloid Larutkan beberapa mg zat yang diuji dalam 5 mL air, asamkan dengan asam hidroklorida 2 N, dan tambahkan 1 mL *kalium iodobismutat asetat LP*: segera terbentuk endapan jingga atau merah jingga.

Aluminium

A. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* ke dalam larutan garam aluminium: terbentuk endapan berupa gel putih yang tidak larut dalam *amonium hidroksida 6 N* berlebih.

B. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* atau *natrium sulfida LP* ke dalam larutan garam aluminium: terbentuk endapan berupa gel putih yang larut dalam *natrium hidroksida 1 N* atau *natrium sulfida LP* berlebih.

Amonium Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* berlebih ke dalam garam amonium: terjadi uap amoniak yang dapat dikenal dari baunya dan mengubah warna *kertas lakmus merah P* menjadi biru. Hangatkan larutan untuk mempercepat reaksi.

Antimon Tambahkan *hidrogen sulfida LP* ke dalam larutan senyawa antimon(III) yang sudah diasamkan dengan *asam hidroklorida P:* terbentuk endapan jingga antimon sulfida yang tidak larut dalam *amonium hidroksida 6 N,* tetapi larut dalam *amonium sulfida LP.*

Asetat

A. Hangatkan asam asetat atau garamnya dengan *asam sulfat P* dan *etanol P:* terjadi etil asetat yang dapat dikenal dari baunya yang khas.

B. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan asetat netral: terjadi warna merah tua yang rusak dengan penambahan asam mineral.

C. Panaskan dengan sejumlah yang sama *asam oksalat P*: terjadi uap asam dengan bau khas asam asetat.

D. Larutkan 20 hingga 40 mg dalam 3 mL air, tambahkan berturut-turut 0,25 mL larutan *lantanum nitrat P* 5%, 0,1 mL iodum 0,1 N dan 0,05 mL amonium hidroksida 2 N. Panaskan campuran hingga mendidih, setelah beberapa menit: terbentuk endapan biru atau larutan warna biru tua.

Barium

A. Tambahkan asam sulfat 2 N ke dalam larutan garam barium: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam hidroklorida P* dan dalam *asam nitrat P.*

B. Garam barium memberikan nyala hijau kekuningan dalam nyala api yang tidak berwarna, dan jika dilihat melalui kaca hijau nyala berwarna biru.

Benzoat

A. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam

larutan netral benzoat: terbentuk endapan merah muda kekuningan.

B. Asamkan larutan pekat benzoat dengan *asam sulfat 2 N*: terbentuk endapan asam benzoat yang mudah larut dalam *eter P*.

Besi Tambahkan *amonium sulfida LP* ke dalam larutan senyawa besi(II) atau besi(III)*:* terbentuk endapan hitam yang larut dalam asam hidroklorida 3 N dingin dengan membebaskan hidrogen sulfida.

Garam besi(III)

A. Tambahkan *kalium heksasianoferat(II) LP* ke dalam larutan asam dari garam besi(III): terbentuk endapan biru tua.

B. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* berlebih: terbentuk endapan coklat kemerahan.

C. Tambahkan *amonium tiosianat LP* ke dalam larutan *garam besi(III)*: terjadi warna merah tua yang tidak rusak oleh penambahan asam mineral encer.

Garam besi(II)

A. Tambahkan *kalium heksasianoferat(III) LP* ke dalam larutan *garam besi(II)*: terbentuk endapan biru tua yang tidak larut dalam asam hidroklorida 3 N, tetapi terurai oleh *natrium hidroksida 1 N*.

B. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* ke dalam larutan *garam besi(II)*: terbentuk endapan putih kehijauan yang dengan cepat berubah menjadi hijau dan kemudian coklat jika dikocok.

Bikarbonat Lakukan seperti yang tertera pada *Karbonat.*

Bismut

A. Larutkan garam bismut dalam *asam nitrat P* atau *asam hidroklorida P* sedikit berlebih: terbentuk endapan putih pada pengenceran dengan air. Tambahkan *hidrogen sulfida LP* atau *natrium sulfida LP*: endapan menjadi coklat yang larut dalam campuran hangat *asam nitrat P* dan air volume sama.

B. Pada 40 hingga 50 mg zat tambahkan 10 mL asam nitrat 2 N, didihkan selama 1 menit, biarkan dingin dan saring jika perlu. Pada 5 mL filtrat, tambahkan 2 mL larutan *tiourea P* 10%: terbentuk endapan jingga kekuningan. Tambahkan 4 mL larutan *natrium fluorida P* 2,5%: warna larutan tidak hilang selama 30 menit.

Bisulfit Lakukan seperti yang tertera pada *Sulfit.*

Borat

A. Asamkan 1 mL larutan borat dengan *asam hidroklorida P* hingga bereaksi asam terhadap lakmus. Tambahkan 3 atau 4 tetes larutan jenuh *iodum LP* dan 3 atau 4 tetes larutan *polivinil alkohol P* (1 dalam 50): terjadi warna biru intensif.

B. Tambahkan *asam sulfat P* dan *metanol P*, campur, kemudian bakar: terjadi nyala api bertepi hijau.

Bromida

A. Tambahkan *klor LP* tetes demi tetes ke dalam larutan bromida: terjadi brom bebas yang larut dalam *kloroform P* pada pengocokan, lapisan kloroform berwarna merah sampai coklat kemerahan.

B. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan bromida: terbentuk endapan putih kekuningan yang tidak larut dalam *asam nitrat P* dan sedikit larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

C. Ke dalam sejumlah zat uji setara dengan lebih kurang 5 mg ion bromida di dalam tabung reaksi kecil tambahkan 0,25 mL air, lebih kurang 75 mg *timbal(IV) oksida P* dan 0,25 mL asam asetat 5 N, kocok perlahan-lahan. Keringkan bagian dalam atas tabung dengan kertas saring dan biarkan selama 5 menit. Celup secarik kertas saring dalam setetes *magenta dekolorisasi LP* dan segera masukkan ke dalam tabung reaksi: terjadi warna ungu dalam 10 detik dimulai dari ujung kertas saring, yang dapat dibedakan dari warna merah magenta, yang terlihat sedikit pada ujung kertas saring.

Fosfat *[Catatan Jika pada monografi dinyatakan untuk uji Fosfat, lakukan penetapan menggunakan uji ortofosfat, jika tidak dinyatakan atau jika dilakukan pemijaran sebelum dilakukan uji gunakan uji pirofosfat]*

Ortofosfat

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan netral ortofosfat: terbentuk endapan kuning yang larut dalam asam nitrat 2 N dan dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Tambahkan *amonium molibdat LP* ke dalam larutan asam dari ortofosfat: terbentuk endapan kuning yang larut dalam amonium hidroksida 6 N.

Pirofosfat

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan pirofosfat yang diperoleh dari pemijaran: terbentuk endapan putih yang larut dalam asam nitrat 2 N dan dalam *amonium hidroksida 6 N.*

B. Tambahkan *amonium molibdat LP:* terbentuk endapan kuning yang larut dalam amonium hidroksida 6 N.

Hipofosfit

A. Panaskan kuat-kuat: segera terbentuk fosfin yang mudah terbakar.

B. Tambahkan *raksa(II) klorida LP* ke dalam larutan hipofosfit: terbentuk endapan putih yang berubah menjadi abu-abu pada hipofosfit berlebih.

C. Asamkan larutan hipofosfit dengan *asam sulfat P*, hangatkan dengan *tembaga(II)sulfat LP*: terbentuk endapan merah.

Iodida

A. Tambahkan *klor LP* tetes demi tetes ke dalam larutan iodida: terjadi iodum bebas yang memberi warna kuning hingga merah pada larutan. Kocok larutan dengan *kloroform P*: lapisan kloroform menjadi ungu. Iodum yang dibebaskan juga memberikan warna biru dengan *kanji LP*.

B. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan iodida: terbentuk endapan kuning menggumpal seperti dadih yang tidak larut dalam *asam nitrat P* dan dalam *amonium hidroksida 6 N*.

Kalium

A. Senyawa kalium memberikan warna ungu dalam nyala api tidak berwarna, yang akan tertutup dengan adanya sedikit natrium. Pengaruh warna kuning yang dihasilkan oleh natrium dapat dihilangkan dengan mengamati melalui penyaring biru yang menahan emisi natrium pada 589 nm tetapi melewatkan emisi kalium pada 404 nm. Juga dapat digunakan kaca kobalt dan penyaring lain yang tersedia secara komersial.

B. Tambahkan *natrium bitartrat LP* ke dalam larutan netral kalium, pekat atau cukup pekat (tergantung pada kelarutan dan kadar kalium): terbentuk endapan hablur putih yang larut dalam *amonium hidroksida 6 N* dan dalam larutan alkali hidroksida dan alkali karbonat. Pembentukan endapan, yang biasanya lambat, dipercepat dengan pengadukan atau penggoresan bagian dalam tabung reaksi dengan batang pengaduk. Penambahan sedikit *asam asetat glasial P* atau *etanol P* dapat mempercepat pengendapan.

Kalsium

A. Ke dalam larutan garam kalsium (1 dalam 20) tambahkan 2 tetes *merah metil LP*, dan netralkan dengan *amonium hidroksida 6 N*. Tambahkan asam hidroklorida 3 N tetes demi tetes hingga larutan asam terhadap indikator. Tambahkan *amonium oksalat LP:* terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam asam asetat 6 N, tetapi larut dalam *asam hidroklorida P*.

B. Basahi garam kalsium dengan *asam hidroklorida P*: terjadi warna merah kekuningan dalam nyala tidak berwarna.

C. Ke dalam 0,2 mL larutan netral yang mengandung lebih kurang 40 µg ion kalsium tambahkan 0,5 mL larutan *glioksal-bis(2-hidroksianil) P* 0,2% dalam *etanol P*, 9,2 mL natrium hidroksida 2 N dan 0,2 mL natrium karbonat 1 M. Ekstraksi dengan 1 hingga 2 mL *kloroform P* dan tambahkan 1 hingga 2 mL air: lapisan kloroform berwarna merah.

D. Larutkan 20 mg dalam 5 mL asam asetat 5 N, tambahkan 0,5 mL larutan *kalium heksasianoferat(II) P* 5,0%: larutan tetap jernih. Tambahkan lebih kurang 50 mg *amonium klorida P*: terbentuk endapan hablur putih.

Karbonat

A. Tambahkan asam ke dalam karbonat atau bikarbonat: terjadi gelembung gas tidak berwarna yang jika dialirkan ke dalam *kalsium hidroksida LP* segera membentuk endapan putih.

B. Tambahkan *fenolftalein LP* ke dalam larutan dingin karbonat (1 dalam 20): terjadi warna merah, sedangkan pada larutan dingin bikarbonat (1 dalam 20): tidak terjadi perubahan warna atau hanya sedikit berwarna.

Klorat

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan klorat: tidak terbentuk endapan. Tambahkan *asam sulfit P:* terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam nitrat P*, tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Pada pemijaran akan dihasilkan klorida yang dapat diidentifikasi seperti yang tertera pada uji *Klorida.*

C. Tambahkan *asam sulfat P* pada senyawa klorat kering: terjadi letikan dan timbul gas kuning kehijauan.

[Perhatian Gunakan sedikit zat uji dan lakukan dengan sangat hati-hati pada pengujian ini.]

Klorida

A. Tambahkan *perak nitrat LP* ke dalam larutan klorida: terbentuk endapan putih seperti dadih yang tidak larut dalam *asam nitrat P*, tetapi larut dalam *amonium hidroksida 6 N* sedikit berlebih.

B. Pada uji amin klorida (termasuk alkaloida klorida) tidak menunjukkan reaksi terhadap uji *A*, tambahkan 1 tetes *asam nitrat encer LP* dan 0,5 mL *perak nitrat LP* pada larutan uji jika tidak dinyatakan lain pada monografi, lebih kurang 2 mg ion klorida dalam 2 mL: terbentuk endapan putih seperti dadih. Sentrifus segera campuran dan pisahkan beningan. Cuci endapan 3 kali, tiap kali dengan 1 mL *asam nitrat P* (1 dalam 100) dan buang air pencuci. Tambahkan tetes demi tetes *amonia LP* pada endapan: endapan segera larut.

C. Campur senyawa klorida kering dengan *mangan dioksida P* bobot sama, basahi dengan *asam sulfat P*, dan panaskan perlahan: terbentuk klor yang menghasilkan warna biru pada *kertas kanji iodida P* basah.

D. Masukkan ke dalam tabung reaksi sejumlah zat uji yang mengandung 10 hingga 15 mg ion klorida, tambahkan 200 mg *kalium bikromat P* dan 1 mL *asam sulfat P*. Letakkan kertas saring yang dibasahi dengan 0,1 mL *difenilkarbazida LP* menutupi tabung reaksi: kertas saring berubah menjadi merah ungu. Kertas saring yang dibasahi tidak boleh menyentuh larutan kalium bikromat.

Kobalt

A. Ke dalam larutan garam kobalt (1 dalam 20) dalam asam hidroklorida 3 N, tambahkan larutan panas segar *1-nitroso-2-naftol P* (1 dalam 10) dalam asam asetat 9 N volume sama, panaskan di atas tangas uap: terbentuk endapan merah.

B. Jenuhkan larutan garam kobalt dengan *kalium klorida P*, tambahkan *kalium nitrit P* dan *asam asetat P:* terbentuk endapan kuning.

Laktat Asamkan larutan laktat dengan *asam sulfat P*, kemudian tambahkan *kalium permanganat LP*, dan panaskan: timbul asetaldehida, yang dapat dikenal dari baunya yang spesifik. Lewatkan uap pada kertas saring yang telah dibasahi dengan campuran volume sama larutan *morfolin P* 20% dan *natrium nitroferisianida LP* dalam air: terjadi warna biru.

Litium

A. Basakan larutan garam litium yang cukup pekat dengan *natrium hidroksida P*, tambahkan *natrium karbonat LP*, dan didihkan: terbentuk endapan putih yang larut dalam *amonium klorida LP*.

B. Basahi garam litium dengan *asam hidroklorida P:* terjadi warna merah tua dalam nyala api tidak berwarna.

C. Tambahkan asam sulfat 2 N atau sulfat yang larut ke dalam larutan garam litium: tidak terbentuk endapan (*perbedaan dari stronsium*).

Magnesium

A. Tambahkan *amonium klorida P* ke dalam larutan garam magnesium, kemudian netralkan dengan *amonium karbonat LP:* tidak terbentuk endapan. Tambahkan selanjutnya *natrium fosfat dibasa LP:* terbentuk endapan hablur putih, yang tidak larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Ke dalam 0,5 mL larutan netral atau sedikit asam tambahkan 0,2 mL larutan *kuning titan P* 0,1 % dan 0,5 mL natrium hidroksida 0,1 N: terjadi kekeruhan merah terang yang perlahan-lahan berubah menjadi endapan merah terang.

Mangan Tambahkan *amonium sulfida LP* ke dalam larutan garam mangan: terbentuk endapan merah muda kekuningan, yang larut dalam *asam asetat P*.

Natrium

A. Senyawa natrium menimbulkan warna kuning intensif dalam nyala api yang tidak berwarna

B. Jika tidak dinyatakan lain pada monografi, larutkan 100 mg senyawa natrium dalam 2 mL air, tambahkan 2 mL larutan *kalium karbonat P 15%*, panaskan hingga mendidih: tidak terbentuk endapan. Tambahkan 4 mL *kalium piroantimonat LP* dan panaskan sampai mendidih. Dinginkan dalam es, jika perlu gores bagian dalam wadah dengan batang pengaduk: terbentuk endapan.

C. Ke dalam 0,5 mL larutan yang mengandung lebih kurang 2 mg ion natrium tambahkan 1,5 mL *asam α-metoksifenil asetat LP*, dinginkan dalam es selama 30 menit: terbentuk endapan hablur putih. Hangatkan dalam air pada suhu 20° dan aduk selama 5 menit: endapan tidak larut. Tambahkan 1 mL amonium hidroksida 2 N, endapan larut sempurna. Tambahkan 1 mL larutan *amonium karbonat P* 16%: tidak terbentuk endapan.

Nitrat

A. Campur larutan nitrat dengan *asam sulfat P* volume sama, dinginkan, dan alirkan larutan *besi(II) sulfat P* di atas campuran tersebut: terjadi warna coklat pada batas kedua cairan.

B. Panaskan nitrat dengan *asam sulfat P* dan logam tembaga: terjadi asap merah kecoklatan.

C. Tambahkan *kalium permanganat LP* asam pada nitrat: warna kalium permanganat tidak hilang (perbedaan dari nitrit) .

D. Ke dalam campuran 0,1 mL *nitrobenzena P* dan 0,2 mL *asam sulfat P* tambahkan sejumlah zat uji yang mengandung lebih kurang 1 mg ion nitrat, diamkan selama 5 menit. Dinginkan dalam es, tambahkan 5 mL air perlahan-lahan dengan pengadukan, kemudian 5 mL natrium hidroksida 10 N dan 5 mL *aseton P*, kocok dan diamkan: lapisan atas berwarna ungu tua.

Nitrit

A. Tambahkan asam mineral encer atau *asam asetat* 6 N pada nitrit: terjadi asap merah kecoklatan.

B. Teteskan larutan pada *kertas kanji iodida P:* terjadi warna biru.

Oksalat

A. Tambahkan *kalsium klorida LP* ke dalam larutan netral atau alkalis oksalat: terbentuk endapan putih, yang tidak larut dalam *asam asetat 6 N*, tetapi larut dalam *asam hidroklorida P*.

B. Tambahkan larutan panas oksalat yang sudah diasamkan ke dalam *kalium permanganat LP:* larutan tidak berwarna.

Perak

A. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan garam perak: terbentuk endapan putih seperti dadih, yang tidak larut dalam *asam nitrat P*, tetapi mudah larut dalam *amonium hidroksida 6 N*.

B. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* dan sedikit *formaldehida LP* ke dalam larutan garam perak, kemudian hangatkan: terbentuk cermin logam perak pada dinding tabung.

Permanganat Larutan permanganat yang diasamkan dengan *asam sulfat P* akan hilang

warnanya oleh *hidrogen peroksida LP* dan *natrium bisulfit LP*, dalam keadaan dingin, dan oleh *asam oksalat LP*, dalam larutan panas.

Peroksida Asamkan larutan peroksida dengan *asam sulfat P*, tambahkan *kalium bikromat LP:* terjadi warna biru tua. Kocok campuran dengan *eter P* volume sama, biarkan memisah: lapisan eter berwarna biru.

Raksa

A. Celupkan lembaran tembaga yang mengkilap ke dalam larutan garam raksa yang bebas dari asam nitrat berlebih: terjadi lapisan tipis yang setelah digosok menjadi mengkilap keperakan.

B. Tambahkan *hidrogen sulfida LP* ke dalam larutan senyawa raksa: terbentuk endapan hitam, yang tidak larut dalam *amonium sulfida LP* dan dalam *asam nitrat 2 N* mendidih.

Garam Raksa (II)

A. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* ke dalam larutan garam raksa: terbentuk endapan kuning.

B. Tambahkan *kalium iodida LP* ke dalam larutan netral: terbentuk endapan merah tua yang sangat mudah larut dalam pereaksi berlebih.

Garam Raksa (I)

A. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* pada senyawa raksa(I) : terurai dan membentuk endapan hitam.

B. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan garam raksa(I): terbentuk endapan putih yang akan menjadi hitam pada penambahan *amonium hidroksida 6 N*.

C. Tambahkan *kalium iodida LP*: terbentuk endapan kuning, dan setelah didiamkan berubah menjadi hijau.

Salisilat

A. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan encer salisilat: terjadi warna ungu.

B. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan pekat salisilat: terbentuk endapan hablur putih asam salisilat yang melebur pada suhu antara 158° dan 161°.

Sitrat

A. Larutkan atau suspensikan beberapa mg garam sitrat dalam 1 mL air, tambahkan ke dalam 15 mL *piridin P*, dan kocok. Tambahkan 5 mL *anhidrida asetat P* ke dalam campuran, dan kocok: terjadi warna merah muda.

B. Pada larutan netral zat seperti tertera pada monografi, tambahkan *kalsium klorida P* 5,5%: tidak terbentuk endapan, tetapi jika dididihkan terbentuk endapan putih yang larut dalam *asam asetat P*.

C. Pada larutan zat seperti tertera pada monografi, tambahkan *raksa(II) sulfat LP*, saring jika perlu. Tambahkan beberapa tetes larutan *kalium permanganat P* 1%: warna hilang dan terbentuk endapan putih.

Sulfat

A. Tambahkan *barium klorida LP* ke dalam larutan sulfat: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam *asam hidroklorida P* dan *asam nitrat P*.

B. Tambahkan *timbal(II) asetat LP* ke dalam larutan netral sulfat: terbentuk endapan putih yang larut dalam *amonium asetat LP*.

C. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan sulfat: tidak terbentuk endapan (perbedaan dari tiosulfat).

D. Tambahkan 0,1 mL *iodum-kalium iodida LP* ke dalam suspensi yang didapat dari reaksi *A*: suspensi tetap kuning (perbedaan dari sulfit dan ditionit), tetapi dengan penambahan *timah(II) klorida LP* tetes demi tetes: warna suspensi hilang (perbedaan dari iodat). Didihkan campuran: tidak terbentuk endapan berwarna (perbedaan dari selenat dan tungstat).

Sulfit Campur asam hidroklorida 3 N dengan sulfit atau bisulfit: terbentuk belerang dioksida yang menghitamkan kertas saring yang dibasahi dengan *raksa(I) nitrat LP*.

Tartrat

A. Larutkan beberapa mg garam tartrat dalam 2 tetes larutan *natrium periodat P* (1 dalam 20). Tambahkan 1 tetes *asam sulfat 1 N* dan setelah 5 menit, tambahkan beberapa tetes *asam sulfit P*, kemudian beberapa tetes *fukhsin-asam sulfit LP:* terjadi warna merah muda dalam waktu 15 menit.

B. Ke dalam 10 hingga 20 mg zat uji yang dilarutkan dalam 5 mL air, tambahkan 0,05 mL larutan *besi(II) sulfat P* 1% dan 0,05 mL larutan *hidrogen peroksida P* 3%: terjadi warna kuning yang tidak stabil. Setelah warna hilang tambahkan natrium hidroksida 2 N tetes demi tetes: terjadi warna biru intensif.

C. Campur 0,1 mL larutan yang mengandung 1 sampai 2 mg *asam tartrat P* dengan 0,1 mL larutan *kalium bromida P* 10%, 0,1 mL larutan *resorsinol P* 2%, dan 3 mL *asam sulfat P*, panaskan di atas tangas air selama 5 hingga 10 menit: terjadi warna biru tua yang berubah menjadi merah jika larutan didinginkan dan dituang ke dalam air.

Tembaga

A. Asamkan larutan senyawa tembaga(II) dengan *asam hidroklorida P*: terbentuk lapisan tipis merah logam tembaga pada permukaan logam besi yang mengkilap.

B. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* berlebih ke dalam larutan garam tembaga(II): terbentuk endapan

kebiruan, kemudian larutan menjadi berwarna biru tua.

C. Tambahkan *kalium heksasianoferat(II) LP* ke dalam larutan garam tembaga(II): terbentuk endapan coklat kemerahan yang tidak larut dalam asam encer.

Timbal

A. Tambahkan asam sulfat 2 N ke dalam larutan garam timbal: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam asam hidroklorida 3 N atau asam nitrat 2 N, tetapi larut dalam *natrium hidroksida 1 N* hangat dan dalam *amonium asetat LP*.

B. Tambahkan *kalium kromat LP* ke dalam larutan garam timbal bebas atau hampir bebas asam mineral: terbentuk endapan kuning yang tidak larut dalam *asam asetat 6 N* tetapi larut dalam *natrium hidroksida 1 N*.

Tiosianat Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan tiosianat: terjadi warna merah yang tidak rusak oleh asam mineral yang cukup pekat.

Tiosulfat

A. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan tiosulfat: terbentuk endapan putih yang segera berubah menjadi kuning, dan terbentuk belerang dioksida yang menghitamkan kertas saring yang dibasahi dengan *raksa(I) nitrat LP*.

B. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan tiosulfat: terjadi warna ungu tua yang cepat hilang.

Zink

A. Tambahkan *hidrogen sulfida LP* dan *natrium asetat P* ke dalam larutan garam zink: terbentuk endapan putih, yang tidak larut dalam *asam asetat P*, tetapi larut dalam asam hidroklorida 3 N.

B. Tambahkan *amonium sulfida LP* ke dalam larutan netral atau alkalis: terbentuk endapan putih seperti pada uji *A*.

C. Tambahkan *kalium heksasianoferat(II) LP* ke dalam larutan garam zink: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam asam hidroklorida 3 N.

PENETAPAN SISA PEMIJARAN <301>

Penetapan sisa pemijaran/abu sulfat ini menggunakan prosedur untuk mengukur jumlah sisa zat yang tidak menguap dari contoh bila contoh dipijarkan dengan penambahan asam sulfat sesuai dengan prosedur yang diuraikan di bawah ini.
Uji ini biasanya digunakan untuk menentukan kandungan cemaran anorganik dalam zat organik

Prosedur Pijarkan krus yang sesuai (sebagai contoh silika, kuarsa atau porselen) pada 600±50º selama 30 menit, dinginkan krus dalam desikator dan timbang saksama. Timbang saksama 1 g sampai 2 g zat atau sejumlah seperti yang tertera pada masing-masing monografi ke dalam krus.

Basahkan contoh dengan sejumlah kecil, umumnya 1 mL *asam sulfat P*, kemudian panaskan perlahan-lahan sampai contoh mengarang sempurna, dinginkan. Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, basahkan residu dengan sejumlah kecil, umumnya 1mL *asam sulfat P*, panaskan hati-hati sampai tidak terbentuk asap putih, dan pijarkan pada 600±50° kecuali dinyatakan pada temperatur yang khusus pada masing–masing monografi sampai residu habis terbakar. Pastikan bahwa api tidak diproduksi setiap saat selama prosedur. Dinginkan krus dalam desikator, timbang saksama dan hitung persentasi sisa. Jika jumlah sisa yang diperoleh lebih dari batas yang ditetapkan pada masing-masing monografi, kecuali dinyatakan lain, basahkan lagi sisa dengan *asam sulfat P*, panaskan dan pijarkan seperti sebelumnya selama 30 menit, sehingga perbedaan penimbangan dua berturut-turut tidak lebih dari 0.5 mg atau hingga persen dari sisa memenuhi batas pada masing-masing monografi.

Lakukan pemijaran dalam lemari asam berventilasi baik, tetapi terlindung dari aliran udara dan pada suhu serendah mungkin agar pembakaran karbon terjadi sempurna. Dapat menggunakan tanur, jika diinginkan dan untuk pemijaran akhir direkomendasikan menggunakan suhu pada 600 ± 50°.

Kalibrasi tanur dapat dilakukan menggunakan pengukur suhu digital yang sesuai dan termokopel kerja yang dikalibrasi terhadap termokopel baku yang dapat ditelusuri ke National Institute of Standards and Technology.

Periksa ketepatan pengukuran dan pengendalian sirkuit tanur dengan memeriksa posisi di dalam tanur pada suhu kontrol yang ditetapkan untuk penggunaan. Pilih posisi letak zat yang sesuai dengan metode yang digunakan. Toleransi ±25° pada setiap posisi yang diukur.

UJI BATAS 4-AMINOFENOL DALAM SEDIAAN MENGANDUNG PARASETAMOL <310>

PENDAHULUAN

Bab ini menjelaskan prosedur dan kriteria keberterimaan (batas) untuk menguji produk degradasi utama dari parasetamol yaitu 4-aminofenol yang merupakan suatu cemaran hasil hidrolisis parasetamol.

PENYIAPAN LARUTAN

Semua larutan yang mengandung parasetamol atau 4-aminofenol harus terlindung dari cahaya dan hanya

dapat disimpan jika didukung oleh data kestabilan larutan yang didapat selama verifikasi pada kondisi aktual yang digunakan. Buat larutan segar. Buang larutan setelah 4 jam atau sesuai dengan data kestabilan larutan. *[Catatan Untuk kestabilan larutan, lihat "Penyesuaian Kromatografi" di bawah.]*

Dapar Timbang saksama sejumlah *natrium nitrat dihidrat P* dan *asam sitrat anhidrat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 4,0 g per L dan 1,5 g per L.

Pengencer Campuran *Dapar* dan *asetonitril P* (9:1).

Larutan A Timbang saksama 600 mg *kalium fosfat monobasa P* dan 820 mg *natrium fosfat dibasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan memiliki pH 7,0 dan kadar larutan lebih kurang 10 mM.

Larutan B Gunakan air.

Larutan C Gunakan *asetonitril P*.

Fase gerak Gunakan variasi campuran *Larutan A, Larutan B,* dan *Larutan C* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *4-Aminofenol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar larutan lebih kurang 2,5 µg per mL.

Larutan uji persediaan Ukur saksama sejumlah parasetamol dari sediaan yang diuji, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. *[Catatan Masukkan komponen dari Pengencer ke dalam sediaan obat yang telah ditimbang terlebih dahulu, kemudian diikuti dengan penambahan komponen lain untuk mempertahankan komposisi Dapar dan Asetonitril P untuk mencapai volume akhir sesuai komposisi Pengencer.]*
[Catatan Direkomendasikan Larutan uji dan Larutan baku disiapkan dalam jangka waktu singkat contoh 30 menit untuk setiap sampel sediaan yang diuji.]

Larutan baku Pipet 25,0 mL *Larutan uji persediaan* dan 15,0 mL *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, buang 3 mL filtrat pertama.

Larutan uji Pipet 25,0 mL *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, buang 3 mL filtrat pertama.

METODE KROMATOGRAFI

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 300 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L85* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	90	5	5
5	90	5	5
7	10	10	80
7,1	90	5	5
10	90	5	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* puncak 4-aminofenol tidak kurang dari 20. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak 4-aminofenol dan puncak terdekat tidak kurang dari 1,0; faktor ikutan puncak 4-aminofenol tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan Waktu retensi 4-aminofenol antara 4,2 dan 5,3 menit.]*

Prosedur Suntikkan secara berurutan sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase 4-aminofenol, C_6H_7NO, relatif terhadap parasetamol dalam sediaan yang digunakan dengan dengan rumus:

$$\left[\frac{r_U}{(r_S - r_U)}\right] \times \left(\frac{W_S}{W_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak 4-aminofenol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; W_S* adalah jumlah *4-Aminofenol BPFI* yang ditambahkan ke dalam *Larutan baku* dalam mg; dan W_U adalah jumlah parasetamol dalam *Larutan uji* dalam mg.

Kriteria keberterimaan 4-Aminofenol tidak lebih dari 0,15%, kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

PENGATURAN KROMATOGRAFI

Waktu retensi 4-aminofenol dapat diatur untuk mencapai spesifisitas dari matriks sediaan yang diuji. Hal ini dimungkinkan pada ketentuan dalam *Kromatografi* <931> untuk pengaturan kondisi kromatografi dan dimaksudkan untuk mendukung pengukuran yang fleksibel jika dibutuhkan. Saran untuk merubah waktu retensi 4-aminofenol terdapat dalam *Tabel 1*. Penggunaan sistem fase gerak *ternary* memungkinkan adanya perubahan terhadap kekuatan ionik (air dari *Larutan B*) dan kekuatan organik

(*asetonitril P* dari *Larutan C*), namun hal ini dapat disederhanakan menjadi sistem fase gerak *binary*.

Tabel 1

Perubahan Kondisi	Perubahan Waktu Retensi 4-Aminofenol
Peningkatan kekuatan organik (*Larutan C*)	Penurunan waktu retensi 4-aminofenol
Penurunan pH (*Larutan A*)	Peningkatan waktu retensi 4-aminofenol
Peningkatan kekuatan ionik (*Larutan B*)	Penurunan waktu retensi 4-aminofenol
Peningkatan suhu kolom	Peningkatan waktu retensi 4-aminofenol

Pengaturan prosedur kromatografi membutuhkan verifikasi atau validasi. Sebagai pedoman lihat *Validasi Prosedur dalam Farmakope* <1381> dan *Verifikasi Prosedur dalam Farmakope* <1382>. Pengaturan kondisi kromatografi harus memenuhi semua persyaratan kesesuaian sistem.

Kestabilan larutan harus diverifikasi pada kondisi aktual untuk memastikan kestabilan 4-aminofenol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku* sebagai bukti adanya perubahan respons puncak 4-aminofenol tidak lebih dari ± 10%.

UJI BATAS 4-EPIANHIDROTETRASIKLIN <311>

Cara kromatografi ini digunakan untuk menunjukkan kandungan 4-epianhidrotetrasiklin sebagai hasil urai tetrasiklin, tidak melebihi batas yang tertera pada masing-masing monografi.

Dapar etilendiaminatetraasetat Larutkan 37,2 g *dinatrium etilendiaminatetraasetat P* dalam 800 mL air, atur hingga pH 7,8 dengan *ammonium hidroksida P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase diam Tambahkan 5 mL *Dapar etilendiaminatetraasetat* pada 10 g *tanah silika untuk kromatografi P* yang telah dicuci dengan asam, campur sampai rata terbasahi.

Larutan uji Lakukan seperti yang tertera pada masing-masing monografi.

Prosedur Siapkan kolom kromatografi 15 mm x 170 mm dengan ujung bawah 4 mm x 50 mm, masukkan *Fase diam* sedikit demi sedikit, mampatkan kuat tiap penambahan hingga terisi setinggi lebih kurang 10 cm. Dalam gelas piala, campurkan 1 g *tanah silika untuk kromatografi P* yang telah dicuci dengan asam dan 1 mL *Larutan uji*. Tuangkan campuran ke dalam bagian atas kolom. Bilas gelas piala dengan *Fase diam*, masukkan ke dalam kolom hingga setebal 1 cm di atas campuran yang berisi *Larutan uji*. Dalam waktu 30 menit alirkan *kloroform P* ke dalam kolom dan tampung fraksi berturutan: 5,0 mL; 5,0 mL; 10,0 mL; 10,0 mL dan 5,0 mL. Amati kolom selama eluasi dan perhatikan bila ada dua pita kuning yang terpisah. Buang fraksi atau fraksi-fraksi pita kuning pertama yang mengandung anhidrotetrasiklin. Fraksi-fraksi sesudah pita kuning pertama mengandung 4-epianhidrotetrasiklin. Tetapkan serapan tiap fraksi 4-epianhidrotetrasiklin pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 438 nm, (jika perlu masing-masing fraksi tersebut diencerkan dengan *kloroform P*), dan menggunakan *kloroform P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg 4-epianhidrotetrasiklin dalam tiap fraksi dengan rumus :

$$\frac{A_U VD}{20{,}08}$$

A adalah serapan; *V* adalah volume fraksi yang digunakan dalam mL; *D* adalah faktor pengenceran jika fraksi tersebut diencerkan; *20,08* adalah serapan jenis 4-epianhidrotetrasiklin pada 438 nm. Dari jumlah 4-epianhidrotetrasiklin yang terdapat dalam fraksi-fraksi, hitung persentase 4-epianhidrotetrasiklin terhadap tetrasiklin hidroklorida dalam *Larutan uji.*

UJI BATAS ALUMINIUM <315>

Prosedur ini digunakan untuk menjelaskan bahwa jumlah aluminium (Al) tidak boleh melebihi batas yang tertera pada masing-masing monografi dari zat yang tertera pada etiket yang dimaksudkan untuk digunakan dalam hemodialisa. *[Catatan Larutan Baku dan Larutan Uji dapat dimodifikasi jika diperlukan, untuk mendapatkan larutan yang sesuai yang dapat digunakan rentang kerja dari peralatan]*.

Pengencer Asam Nitrat - Masukkan 40 mL *asam nitrat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan Baku Rendam sejumlah kawat alumunium dengan asam hidroklorida 6 N pada 80° selama beberapa menit. Timbang saksama sejumlah 100 mg kawat tersebut dan larutkan dalam campuran 10 mL *asam hidroklorida P* dan 2 mL *asam nitrat P* melalui pemanasan pada 80° selama lebih kurang 30 menit. Lanjutkan pemanasan sampai volume lebih kurang 4 mL. Dinginkan sampai suhu ruang, dan tambahkan 4 mL air. Uapkan larutan sampai sekitar 2 mL dengan pemanasan. Dinginkan, dan pindahkan larutan ini dengan sejumlah air, ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL kedua, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL ketiga, encerkan dengan air sampai tanda.

Kadar alumunium dalam larutan baku sekitar 1,0 µg per mL. Jika larutan baku lain diperlukan, pipet 1,0; 2,0 dan 4,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL terpisah, encerkan dengan *Pengencer asam nitrat* sampai tanda, campur. Larutan ini mengandung berturut-turut lebih kurang 0,01; 0,02 dan 0,04 µg Al per mL.

Larutan Uji Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, timbang saksama sejumlah zat (dalam g) seperti yang tertera dalam masing-masing monografi, ke dalam labu tentukur plastik 100-mL, tambahkan 50 mL air, dan sonikasi selama 30 menit. Tambahkan 4 mL *asam nitrat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

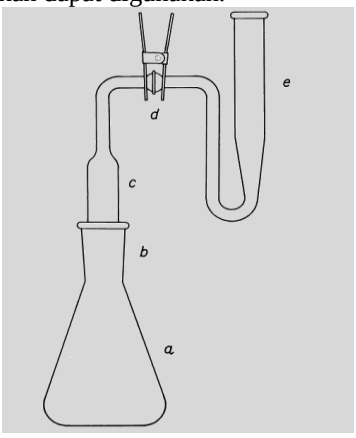
Prosedur Ukur serapan *Larutan Baku* dan *Larutan Uji* pada garis emisi alumunium 309,3 nm dengan Spektrofotometer Serapan Atom yang sesuai seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu "*hollow*" katoda alumunium dan tanpa nyala dari pemanasan listrik, menggunakan *asam nitrat P* sebagai blangko. Buat kurva yang menghubungkan antara serapan *Larutan baku* dengan kadar Al, dalam µg per mL, tarik garis lurus yang paling mendekati 3 titik. Dari kurva yang diperoleh, tentukan kadar Al, dalam µg per mL *Larutan Uji*. Hitung kadar Al pada sampel yang digunakan, dalam µg per g, dengan mengalikan nilai yang diperoleh dengan 100/W, W adalah bobot, dalam g, dari zat yang digunakan untuk membuat *Larutan Uji.*

UJI BATAS ARSEN <321>

Prosedur ini disusun untuk mendeteksi adanya cemaran arsenik dengan mengubah senyawa arsenik dalam suatu senyawa pada uji terhadap arsen, kemudian dilewatkan melalui larutan perak dietilditiokarbamat untuk membentuk komplek berwarna merah. Warna merah yang terbentuk dibandingkan, baik secara visual atau secara spektrofotometri terhadap warna yang dihasilkan dari cara yang sama menggunakan kontrol yang mengandung sejumlah arsen setara dengan batasan yang diberikan dalam masing-masing monografi. Batas dinyatakan sebagai arsen (As), kadar arsenik tidak melebihi batas yang tertera dalam masing-masing monografi.

Kedua metode yang diberikan, berbeda hanya dalam perlakuan awal terhadap zat uji dan standar. Pada umumnya digunakan *Metode I* untuk bahan anorganik, *Metode II* untuk bahan organik.

Peralatan (Lihat gambar) terdiri dari (a) generator arsen, dilengkapi dengan (c) unit pembersih dan (e) tabung penjerap dengan (b) dan (d) sambungan kaca asah atau dengan sambungan setengah bola gelas diantara unit-unit. Walaupun demikian, alat lain yang sesuai, menggunakan prinsip alat yang disebutkan dan diilustrasikan dapat digunakan.



Gambar Alat uji arsen

Larutan arsen trioksida persediaan Timbang saksama 132,0 mg *arsen trioksida P,* yang sudah dikeringkan pada 105º selama 1 jam, masukkan ke dalam labu tentukur 1000- mL yang berisi 5 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 5). Netralkan larutan dengan *asam sulfat 2 N*, tambahkan kembali 10 mL *asam sulfat 2 N* berlebih kemudian tambahkan *air bebas karbondioksida P* sampai tanda.

Larutan baku arsen Pipet 10 mL *Larutan arsen trioksida persediaan* ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 10 mL *asam sulfat 2 N*, kemudian tambahkan *air bebas karbondioksida P* sampai batas dan campur. Setiap mL *Larutan baku arsen* mengandung setara dengan 1 µg Arsen (As). Simpan larutan ini ke dalam wadah kaca dan gunakan dalam waktu 3 hari.

Metode I

Larutan baku Pipet 3,0 mL *Larutan baku arsen* ke dalam labu generator dan encerkan dengan air sampai 35 mL.

Larutan uji Jika tidak dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, pindahkan ke dalam labu generator sejumlah zat uji, dalam g, dihitung dengan rumus:

$$\frac{3,0}{L}$$

dimana L adalah batas arsen dalam bpj. Larutkan dalam air dan encerkan dengan air sampai 35 mL.

Prosedur Perlakukan sama *Larutan baku* dan *Larutan uji* seperti berikut. Tambahkan 20 mL *asam sulfat 7 N*, 2 mL *kalium iodida LP*, 0,5 mL *timah(II) klorida pekat LP* dan 1 mL *isopropanol P* dan campur. Diamkan pada suhu kamar selama 30 menit. Masukkan 2 gumpal kapas yang sudah dicelupkan ke dalam larutan *timbal(II) asetat P* yang telah

dihilangkan kelebihan larutan dengan diperas dan dikeringkan dengan vakum pada suhu kamar, masukkan ke dalam tabung pembersih (c) dengan jarak 2 mm diantara kedua gumpalan. Beri pelumas pada kedua sambungan (b) dan (d) dengan pelumas yang sesuai untuk pelarut organik, dan sambung unit pembersih dengan tabung penjerap (e). Pindahkan 3,0 mL *perak dietilditiokarbamat LP* ke dalam tabung penjerap. Tambahkan 3,0 g zink granul (20 mesh) ke dalam campuran di dalam labu, segera sambung unit pembersih dan biarkan pelepasan hidrogen dan pengembangan warna terjadi pada suhu ruang selama 45 menit. Putar labu secara perlahan dengan interval waktu selama 10 menit. Lepaskan tabung penjerap dari generator dan unit pembersih dan pindahkan larutan absorpsi ke dalam sel absorpsi 1 cm. Warna merah yang dihasilkan oleh *Larutan uji* tidak lebih intensif dari yang dihasilkan *Larutan baku.* Bila diperlukan atau diinginkan, ukur absorpsi pada panjang gelombang serapan maksimum antara 535 nm dan 540 nm menggunakan spektrofotometer yang sesuai atau kolorimeter, menggunakan *perak dietilditiokarbamat LP* sebagai blangko.

Zat Kimia Pengganggu Logam atau garam logam seperti kromium, kobalt, tembaga, raksa, molibdenum, nikel, valadium dan perak dapat mengganggu pelepasan arsen. Antimon dalam bentuk stibin menghasilkan pengganggu positif pada pengembangan warna menggunakan *perak dietilditiokarbamat LP*. Bila diperkirakan terdapat antimon, warna merah yang dihasilkan dalam 2 larutan *perak dietilditiokarbamat* dapat dibandingkan pada panjang gelombang serapan maksimum antara 535 nm dan 540 nm menggunakan kolorimeter yang sesuai, dimana pada panjang gelombang ini gangguan yang disebabkan oleh stibin dapat diabaikan.

Metode II

Catatan:

(1) Perhatian Lakukan dengan hati-hati. Beberapa zat dapat bereaksi dengan ledakan yang membahayakan bila dicampur dengan hidrogen peroksida.

(2) Apabila terdapat campuran mengandung halogen gunakan suhu lebih rendah pada saat memanaskan zat uji dengan asam sulfat P, hindari mendidihnya campuran dan tambahkan hidrogen peroksid dengan hati-hati sebelum terjadi pengarangan, untuk mencegah hilangnya arsen trivalen.

(3) Apabila zat uji bereaksi dengan asam sulfat 5 mL sangat cepat, dan sudah terjadi pengarangan pada penambahan 5 mL asam sulfat P sebelum pemanasan, sebagai pengganti gunakan 10 mL asam sulfat encer dingin (1 dalam 2) dan tambahkan beberapa tetes hidrogen peroksida P sebelum pemanasan.

Larutan baku Pipet 3,0 mL *Larutan baku arsen* ke dalam labu generator, tambah 2 mL *asam sulfat P*, campur dan tambahkan sejumlah *hidrogen peroksida P* yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*. Panaskan campuran hingga terjadi asap putih tebal, dinginkan tambahkan perlahan-lahan 10 mL air, dan panaskan lagi sampai terjadi asap putih tebal. Ulangi prosedur dengan menggunakan 10 mL air untuk menghilangkan sisa hidrogen peroksida. Dinginkan dan encerkan dengan air sampai 35 mL.

Larutan uji Jika tidak dinyatakan lain dalam masing-masing monografi masukkan ke dalam labu generator sejumlah zat uji, dalam g, dihitung menggunakan rumus:

$$\frac{3.0}{L}$$

dimana L adalah batasan arsen dalam bpj. Tambahkan 5 mL *asam sulfat P* dan beberapa manik kaca, ekstraksi dalam lemari asam, lebih baik menggunakan lempeng pemanas dan pada suhu tidak lebih dari 120º hingga terjadi pengarangan. (Mungkin diperlukan asam sulfat berlebih untuk membasahkan zat uji secara sempurna, tetapi jumlah volume yang ditambahkan tidak lebih 10 mL). Tambahkan hati-hati tetes demi tetes *hidrogen peroksida P* biarkan reaksi terjadi dan panaskan kembali diantara penetesan. (Tambahkan dengan sangat hati-hati beberapa tetes pertama dengan mencampur secukupnya, untuk menghindari reaksi cepat). Hentikan pemanasan bila terbentuk busa berlebih. Bila reaksi berkurang, panaskan hati-hati, goyangkan labu sesekali untuk mencegah zat melekat pada dinding labu yang kontak dengan pemanasan. Pertahankan kondisi oksidasi setiap saat selama digesti, jika campuran menjadi coklat atau gelap tambahkan *hidrogen peroksida P* sedikit demi sedikit. Lanjutkan digesti hingga zat organik terurai, naikkan suhu lempeng pemanas secara bertahap hingga asap dari belerang trioksida dibebaskan dan larutan menjadi tidak berwarna atau berwarna kuning pucat. Dinginkan, tambahkan hati-hati 10 mL air, campur dan uapkan sekali lagi hingga terjadi asap tebal. Ulangi prosedur ini untuk menghilangkan sisa hidrogen peroksida. Dinginkan, tambahkan hati-hati 10 mL air, bilas dinding labu dengan beberapa mL air, dan encerkan dengan air hingga 30 mL.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Metode I*

Zat Kimia Pengganggu Lihat seperti yang tertera pada *Metode I*.

UJI BATAS BESI <331>

Uji batas besi digunakan untuk menunjukkan bahwa kandungan besi, dalam bentuk besi(III) atau

besi(II) tidak lebih dari batas besi yang tertera pada masig-masing monografi. Penetapan dilakukan dengan membandingkan secara visual dengan larutan yang dibuat khusus dari *Larutan baku besi.*

Pereaksi khusus

Larutan baku besi Larutkan 863,4 mg *besi(III) amonium sulfat P* [$FeNH_4(SO_4)_2.12H_2O$] dalam air, tambahkan 10 mL asam sulfat 2 N dan encerkan dengan air hingga 100,0 mL. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 10 mL asam sulfat 2 N, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan ini mengandung 10 µg Fe.

Larutan amonium tiosianat Larutkan 30 g *amonium tiosianat P* dalam air hingga 100 mL.

Larutan baku Pipet 1 mL *larutan baku besi* (10 µg Fe) ke dalam tabung pembanding warna 50 mL, encerkan dengan air hingga 45 mL, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P* dan campur.

Larutan uji Masukkan sejumlah larutan uji seperti tertera pada masing-masing monografi ke dalam tabung pembanding warna 50 mL, bila perlu encerkan dengan air hingga 45 mL; atau larutkan sejumlah g zat dalam air hingga 45 mL yang dihitung dengan rumus:

$$\frac{1{,}0}{1000L}$$

L adalah batas besi dalam persen. Tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P* dan campur.

Prosedur ke dalam masing-masing tabung yang berisi *Larutan baku* dan *Larutan uji*, tambahkan 50 mg *amonium peroksida sulfat P* dan 3 mL *Larutan amonium tiosianat* dan campur: warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari *Larutan baku.*

UJI BATAS ETILEN OKSIDA DAN DIOKSAN <342>

Prosedur berikut ini digunakan untuk menetapkan jumlah residu etilen oksida dan dioksan dalam sediaan yang dibuat dari etilen oksida. Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, gunakan *Metode I.*

Metode I

[Peringatan Etilen oksida adalah zat toksik dan mudah terbakar. Siapkan larutan ini dengan hati-hati di dalam lemari asam berventilasi baik. Lindungi tangan dan wajah dengan memakai sarung tangan polietilen dan masker yang sesuai. Simpan semua larutan dalam wadah kedap udara, pada suhu antara 4° sampai 8°].

[Catatan Sebelum menggunakan polietilen glikol 200 P pada pengujian ini, hilangkan semua komponen mudah menguap dengan menempatkan 500 mL polietilen glikol 200 P dalam labu alas bulat 1000 mL dan sambungkan labu dengan penguap berputar, pertahankan pada suhu 60° dan vakum 10-20 mmHg selama 6 jam].

Larutan Asetaldehida *Asetaldehida P* 10 µg per mL *[Catatan Siapkan segera sebelum digunakan].*

Larutan etilen oksida persediaan Buat larutan etilen dioksida 2,5 mg per g yang disiapkan dengan cara sebagai berikut: Tara Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 50 mL *polietilen glikol 200 P*, dan timbang kembali Erlenmeyer. Masukkan 5 mL *etilen oksida P* cair dalam gelas piala 100 mL dinginkan dalam campuran *natrium klorida P* dan es (1:3). Masukkan 300 µl (250 mg) *etilen oksida cair P* pada *polietilen glikol 200 P*, aduk perlahan-lahan sampai tercampur. Sumbat Erlenmeyer, timbang kembali labu dan tetapkan jumlah etilen dioksida yang diabsorbsi dengan adanya perbedaan berat. Atur berat campuran dengan menambahkan *polietilen glikol 200 P* sampai 100,0 g, sumbat Erlenmeyer dan goyang hati-hati sampai tercampur. *[Catatan Isi botol pendingin bertekanan dengan etilen oksida cair dan simpan dalam lemari pembeku bila tidak digunakan. Gunakan sepotong kecil film polietilen untuk melindungi cairan dari kontak dengan karet penutup. Gunakan peralatan yang telah didinginkan bila diperlukan. Buat larutan persediaan segera sebelum digunakan, dan simpan dalam lemari pendingin].*

Larutan etilen oksida Tara Erlenmeyer bersumbat kaca dan dinginkan dalam lemari pendingin. Tambahkan 35 mL *polietilen glikol 200 P*, dan timbang kembali labu. Masukkan 1 g *Larutan persediaan etilen dioksida* dingin ke dalam Erlenmeyer bersumbat. Atur berat campuran dengan menambahkan *polietilen glikol 200 P* sampai 50,0 g, sumbat kembali, goyang hati-hati sampai tercampur. Pindahkan 10 g larutan ini pada labu tentukur 50-mL. Tambahkan 30 mL air dan campur. Encerkan dengan air sampai tanda, dan campuran yang diperoleh mengandung etilen oksida lebih kurang 10 µg per mL. *[Catatan Gunakan peralatan yang telah didinginkan jika diperlukan. Buat segera sebelum digunakan].*

Larutan dioksan 500 µg per mL *dioksan P*.

Larutan Baku A Masukkan 0,1 mL *Larutan etilen oksida* ke dalam vial "*headspace*" bertekanan 10-mL. *[Catatan Vial berukuran lain misalnya vial "headspace" bertekanan 22-mL dapat digunakan, tergantung kondisi operasional. Akan tetapi harus digunakan "headspace" berukuran sama untuk Larutan baku A, Larutan baku B dan Larutan uji].* Tambahkan 0,1 mL *Larutan Asetaldehida* dan 0,1 mL *Larutan dioksan*, tutup vial.

Larutan Baku B Timbang 1,0 g zat uji, masukkan ke dalam vial *"headspace"* bertekanan 10-mL dan tambahkan 0,1 mL *Larutan etilen oksida*; 0,1 mL *Larutan dioksan* dan 1,0 mL *N,N-dimetilasetamida P*, tutup vial.

Larutan uji Timbang 1,0 g zat uji masukkan ke dalam vial *"headspace"* bertekanan 10-mL dan tambahkan 1,0 mL *N,N-dimetilasetamida P* dan 0,2 mL air. Tutup vial dan campur.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas *"headspace"* dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler terbuat dari kaca atau kuarsa 0,32 mm x 30 m, berisi bahan pengisi fase *G1* dengan tebal lapisan 1,0 µm. Gas pembawa gas *helium P* dipertahankan pada kecepatan linier 20 cm per detik. Suhu injektor dan detektor dipertahankan berturut-turut pada suhu 150° dan 250°. Suhu kolom diprogram sebagai berikut:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu akhir (°)	Waktu dipertahankan pada suhu akhir (menit)
50	-	50	5
50	5	180	-
180	30	230	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara aseltadehida dan etilen oksida tidak kurang dari 2,0; perbandingan "*signal to noise***"** tidak kurang dari 5,0 ditetapkan dari puncak dioksan; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif asetaldehida dan etilen oksida berturut-turut adalah 0,94 dan 1,0]*.

Sistem "*headspace sampler*" Atur suhu "*transfer line*" 150°, suhu pengaturan tekanan 1 menit dan waktu injeksi 12 detik. Waktu untuk kesetimbangan suhu selama 45 menit dan suhu kesetimbangan masing-masing: 70° untuk *Larutan baku A*, 90° untuk *Larutan baku B* dan 90° untuk *Larutan uji*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 mL "*headspace*" gas dengan "*split ratio*" 20:1) *Larutan baku B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk etilen oksida dan dioksan berturut-turut adalah 1,0 dan 2,5]*. Hitung jumlah etilen dioksida dalam bpj, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{A_E \times r_U}{[(r_S \times W_U) - (r_U \times W_S)]}$$

A_E adalah jumlah etilen oksida dalam µg yang ditambahkan dalam *Larutan baku B*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak etilen oksida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku B*; W_U adalah bobot zat dalam g yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; *Ws* adalah bobot dalam g yang digunakan untuk membuat *Larutan baku B*. Hitung jumlah dioksan dalam bpj, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{A_D \times r_U}{[(r_S \times W_U) - (r_U \times W_S)]}$$

A_D adalah jumlah dioksan dalam µg yang ditambahkan dalam *Larutan baku B*; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dioksan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku B; W_U* adalah bobot zat dalam g yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; W_S adalah bobot zat dalam g yang digunakan untuk membuat *Larutan baku B*.

Metode II

Larutan baku etilen dioksida Encerkan 0,5 mL *etilen oksida P* dalam *metilen klorida P* (50 mg per mL) dengan air sampai 50,0 mL. *[Catatan Larutan stabil selama 3 bulan jika disimpan dalam vial politetrafluoroetilen (politef)-dengan tutup berlapis membran silikon pada suhu -20°]*. Biarkan sampai mencapai suhu ruang. Encerkan 1,0 mL larutan dengan air sampai 250,0 mL hingga diperoleh larutan dengan kadar etilen dioksida 2 µg per mL. *[Catatan Buat segera sebelum digunakan]*.

Larutan baku dioksan 0,05 µl per mL dioksan.

Larutan baku aseltadehida Larutan mengandung asetaldehida 10 µg per mL *[Catatan Buat segera sebelum digunakan]*.

Larutan Resolusi Pipet 2 mL *Larutan baku asetaldehida* dan 2 mL *Larutan baku etilen oksida* ke dalam vial *"headspace"* 10-mL. Segera tutup vial dengan membran silikon berlapis politef dan perkuat dengan tutup luar aluminium, campur hati-hati.

Larutan baku A Buat larutan etilen oksida dengan kadar 0,48 µg per mL dari *Larutan baku etilen oksida* dan dioksan dengan kadar 0,005 µg per µl dari *Larutan baku dioksan*.

Larutan baku B Timbang 1,0 g zat, masukkan ke dalam vial "*headspace*" 10-mL. Tambahkan 2,0 mL *Larutan baku A.* Segera tutup vial dengan membran silikon berlapis politef dan perkuat dengan tutup luar aluminium campur hati-hati.

Larutan uji Timbang 1,0 g zat, masukkan ke dalam vial "*headspace*" 10-mL. Tambahkan 2,0 mL air. Segera tutup vial dengan membran silikon berlapis politef dan perkuat dengan tutup luar aluminium campur hati-hati.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas *"headspace"* dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler terbuat dari leburan silika 0,53 mm x 50 m, berisi bahan pengisi fase *G27* dengan tebal lapisan 5,0 µm. Gas pembawa *helium P* dipertahankan pada laju alir 4

mm per menit. Sistem "*headspace sampler*" waktu untuk kesetimbangan suhu selama 30 menit dan suhu kesetimbangan 80°. Suhu injektor dan detektor dipertahankan berturut-turut pada suhu 85° dan 250°. Suhu kolom diprogram sebagai berikut: suhu awal dipertahankan pada 70º selama 10 menit, kemudian diatur kecepatan kenaikan suhu lebih kurang 10º per menit sampai 250º dan pertahankan suhu tersebut selama 5 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara asetaldehida dan etilen oksida tidak kurang dari 2,0 *[Catatan Waktu retensi relatif asetaldehida dan etilen oksida berturut-turut adalah 0,9 dan 1,0]*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 mL "*headspace*" gas dengan "*split ratio*" 3,5:1) *Larutan baku B* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk etilen oksida dan dioksan berturut-turut adalah 1,0 dan 1,9]*. Hitung jumlah etilen dioksida dalam bpj, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{C_E \times V \times r_U}{[(r_S \times W_U) - (r_U \times W_S)]}$$

C_E adalah kadar etilen oksida dalam μg per mL *Larutan baku A*; *V* adalah volume *Larutan baku A* yang ditambahkan pada *Larutan baku B* (2,0 mL); r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak etilen oksida *Larutan uji* dan *Larutan baku B;* W_U adalah bobot dalam g zat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; W_S adalah bobot dalam g zat yang digunakan untuk membuat *Larutan baku B*.
Hitung jumlah dioksan dalam bpj, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{C_D \times V \times \rho \times F \times r_U}{[(r_S \times W_U) - (r_U \times W_S)]}$$

C_D adalah kadar dioksan dalam μl per mL *Larutan baku A*; *V* adalah volume *Larutan baku A* yang ditambahkan pada *Larutan baku B* (2,0 mL); ρ adalah bobot jenis dioksan (1,03 g per mL = 1,03 mg per μl); *F* adalah faktor konversi (1000 μg per mg); r_U respons puncak dioksan dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak etilen oksida dari *Larutan baku B*; W_U adalah bobot zat dalam g yang digunakan untuk membuat *Larutan uji* dan W_S adalah bobot zat dalam g yang digunakan untuk membuat *Larutan baku B.*

UJI BATAS KALSIUM, KALIUM DAN NATRIUM <351>

Fotometer nyala khusus dilengkapi dengan detektor tabung foto pelipat ganda untuk penetapan kalsium atau natrium, detektor tabung cahaya peka warna merah untuk penetapan kalium, monokromator, celah keluar yang mudah diatur, alat kendali yang peka, dan pembakar oksiasetilena. Pembakar oksihidrogen diperlukan untuk penetapan kalium di dalam campuran dengan kalsium jumlah besar.

Larutan baku ion kalsium Masukkan 249,7 mg *kalsium karbonat P* yang telah dipijarkan pada suhu 300° selama 3 jam dan didinginkan dalam desikator selama 2 jam, ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam campuran 20 mL air dan 5 mL *asam hidroklorida* 3 N, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan mengandung 1,00 mg ion kalsium (Ca).

Larutan baku ion kalium Masukkan 190,7 mg *kalium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan mengandung 1,00 mg ion kalium (K).

Larutan baku ion natrium Masukkan 254,2 mg *natrium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan mengandung 1,00 mg ion natrium (Na).

Larutan baku Masukkan 50 mL alikot *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan sejumlah volume *Larutan baku ion* yang tertera pada masing-masing monografi, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan larutan ini secara kuantitatif dengan air secukupnya, untuk mendapatkan kadar ion yang diuji sesuai dengan daerah pengukuran yang ideal pada fotometer nyala yang digunakan.

Larutan uji Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, timbang saksama lebih kurang 2 g zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, dinginkan dalam tangas es, tambahkan 5 mL *asam nitrat P*, goyang sampai larut dan biarkan hangat sampai suhu kamar. Jika perlu panaskan hati-hati untuk mendapatkan campuran yang jernih atau hanya sedikit keruh. Jika perlu dinginkan hingga suhu kamar, encerkan dengan air sampai tanda. Jika perlu, saring atau sentrifus untuk mendapatkan larutan yang jernih.

Atur fotometer nyala sampai diperoleh pembacaan mendekati transmitans 100% dengan *Larutan baku* pada panjang gelombang yang memberikan emisi maksimum yang sesuai dengan panjang gelombang yang spesifik seperti tertera pada daftar di bawah. Gunakan lebar celah keluar yang sesuai, sedekat mungkin dengan lebar pita yang ditentukan. Rekam transmitans yang dibaca (*S*).

Encerkan alikot *Larutan uji* dengan air untuk mendapatkan kadar larutan yang sesuai dengan *Larutan baku*. Tanpa mengubah pengaturan kondisi fotometer nyala, tetapkan emisi larutan sebagai per-

sentase transmisi, rekam pembacaan (*T*). Pengaturan kembali hanya pada monokromator, ke panjang gelombang yang ditentukan untuk penetapan latar belakang. Tetapkan emisi larutan pada panjang gelombang tersebut sebagai persentase transmisi, dan rekam pembacaan (*B*).

Ion	Panjang gelombang (nm)		Lebar pita (nm)
	Spesifik	Latar belakang	
Kalsium	422,7	430	0,8
Kalium	766,5	750	12
Natrium	589	580	0,8

Pengujian ini dinyatakan memenuhi syarat, jika harga *T* kurang *B*, lebih kecil dari atau sama dengan *S* kurang *T*.

UJI BATAS KLORIDA DAN SULFAT <361>

Uji batas klorida dan sulfat berikut adalah prosedur umum untuk menetapkan batas klorida dan sulfat yang tertera pada masing-masing monografi.

Lakukan pengujian dan pembandingan menggunakan sepasang tabung kaca dengan diameter sama dan disetarakan sebaik mungkin seperti tertera pada pembandingan visual dalam *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Gunakan jumlah dan jenis pereaksi yang sama pada *Larutan uji* maupun *Larutan pembanding* yang mengandung sejumlah volume tertentu klorida atau sulfat. Jika setelah diasamkan larutan tidak jernih, saring melalui kertas saring yang tidak memberikan reaksi terhadap klorida dan sulfat. Tambahkan sejumlah larutan pengendap *perak nitrat LP* atau *barium klorioda LP* sejumlah yang diperlukan pada *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* pada saat yang bersamaan.

Jika pada masing-masing monografi, pengujian dilakukan terhadap volume tertentu *Larutan uji*, dan batas klorida atau sulfat sesuai dengan atau kurang dari 0,20 mL asam hidroklorida 0,02 N atau asam sulfat 0,02 N, lakukan pengujian tanpa pengenceran lebih lanjut. Dalam hal ini, pertahankan volume *Larutan pembanding* sama seperti pada *Larutan uji*. Untuk pengujian pada garam logam berat, yang pada umumnya bereaksi asam, hilangkan penambahan asam dan larutan tidak boleh dinetralkan. Larutkan garam bismuth dalam beberapa mL air dan 2 mL *asam nitrat P* sebelum penambahan larutan pengendap.

Klorida Larutkan sejumlah zat uji dalam 30 mL sampai 40 mL air, atau, jika zat uji adalah larutan, tambahkan air secukupnya hingga jumlah volume 30 mL sampai 40 mL, dan jika perlu netralkan larutan dengan *asam nitrat P* terhadap *kertas lakmus P*. Tambahkan 1 mL *asam nitrat P* dan 1 mL *perak nitrat LP*, dan tambahkan air secukupnya hingga 50 mL. Campur, diamkan larutan 5 menit terlindung cahaya matahari langsung. Bandingkan kekeruhan yang terjadi dengan larutan pembanding yang mengandung sejumlah volume *asam hidroklorida 0,02 N* yang tertera pada monografi.

Sulfat Larutkan sejumlah zat uji dalam 30 mL sampai 40 mL air, atau, jika zat uji adalah larutan, tambahkan air secukupnya hingga jumlah volume 30 mL sampai 40 mL, dan jika perlu netralkan larutan dengan *asam hidroklorida P* terhadap *kertas lakmus P*. Tambahkan 1 mL asam hidroklorida 3 N, 3 mL *barium klorida LP* dan air secukupnya hingga 50 mL. Campur, diamkan larutan 10 menit. Bandingkan kekeruhan yang terjadi denagn larutan pembanding yang mengandung sejumlah volume asam sulfat 0,02 N yang tertera pada monografi.

UJI BATAS DIMETILANILIN <362>

Uji batas berikut digunakan sebagai prosedur umum, bila dinyatakan pada masing-masing monografi untuk menetapkan dimetilanilin - penangkap asam hidroklorida yang mungkin digunakan selama proses- dalam suatu zat secara kromatografi gas.

Larutan baku internal Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, buat larutan naftalena dalam *sikloheksana P* dengan kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan baku Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, timbang saksama lebih kurang 50 mg *N,N–dimetilanilin P* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 25 mL *asam hidroklorida 1 N*, goyangkan hingga larut, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Masukkan 5,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Pipet 1 mL larutan masukkan ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 5,0 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 1,0 mL *Larutan baku internal*, kocok kuat selama 1 menit, dan sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan baku*.

Larutan uji Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, timbang saksama lebih kurang 1 g zat uji, masukkan ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 5,0 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 1,0 mL *Larutan baku internal*, kocok kuat selama 1 menit, dan sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji.*

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler 0,53 mm x 30 m berisi bahan pengisi leburan silika yang terikat dengan 1 µm lapisan film *G42*, pertahankan suhu pada 250°. Kecepatan linier 30 cm per detik

dengan perbandingan *split* 10:1. Pertahankan suhu kolom 110° pada 4 menit pertama dan naikkan hingga 200° dengan kenaikan 8° per menit, pertahankan suhu 200° selama 5 menit. Suhu injektor 250°. Lakukan kromatorgrafi pada *Larutan baku*. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Waktu retensi relative dimetilanilin dan naftalen, berturut-turut 1,0 dan 1,3. Perbandingan *signal-to-noise* respon puncak dimetilanilin tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama 1 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Perbandingan respons puncak dimetilanilin terhadap puncak naftalena yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku* (0,002 %).

UJI BATAS LOGAM BERAT <371>

Pengujian ini dimaksudkan untuk menunjukkan bahwa cemaran logam yang dengan ion sulfida menghasilkan warna pada kondisi penetapan, tidak melebihi batas logam berat yang tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam % (bobot) timbal dalam zat uji, ditetapkan dengan membandingkan secara visual seperti tertera pada pembandingan visual dalam *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dengan pembanding *Larutan baku timbal*. *[Catatan Senyawa-senyawa yang memberikan respons pada uji ini adalah timbal, raksa, bismut, arsen, antimon, timah, kadmium, perak, tembaga, dan molibdenum]*.

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, tetapkan jumlah logam berat menggunakan *Metode I*. *Metode I* digunakan untuk zat yang pada kondisi penetapan memberikan larutan jernih dan tidak berwarna pada kondisi uji. *Metode III* digunakan untuk zat yang pada kondisi *Metode I* tidak menghasilkan larutan jernih dan berwarna, atau senyawa yang karena sifatnya menganggu pengendapan logam oleh ion sulfida atau minyak lemak dan minyak menguap. *Metode V* suatu metode digesti basah, hanya digunakan bila *Metode I* dan *Metode III* tidak dapat digunakan.

Pereaksi khusus

Larutan timbal(II) nitrat persediaan Larutkan 159,8 mg *timbal(II) nitrat P* dalam 100 mL air yang telah ditambah 1 mL *asam nitrat P*, kemudian encerkan dengan air hingga 1000,0 mL. Buat dan simpan larutan ini dalam wadah kaca yang bebas dari garam-garam timbal yang larut.

Larutan baku timbal Buat larutan segar dengan mengencerkan 10,0 mL *Larutan timbal(II) nitrat persediaan* dengan air hingga 100,0 mL. Tiap mL *Larutan baku timbal* setara dengan 10 µg timbal. Larutan pembanding yang dibuat dari 100 µl *Larutan baku timbal* dalam 1 gram zat uji setara dengan 1 bpj timbal.

Metode I

Dapar asetat pH 3,5 Larutkan 25,0 g *amonium asetat P* dalam 25 mL air dan tambahkan 38,0 mL *asam hidroklorida 6 N*. Jika perlu atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *amonium hidroksida 6 N* atau *asam hidroklorida 6 N*, encerkan dengan air hingga 100 mL, campur.

Larutan baku Pipet 2 mL *Larutan baku timbal* (20 µg Pb) ke dalam tabung pembanding warna 50 mL, dan encerkan dengan air hingga 25 mL. Atur pH antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan *asam asetat 1 N* atau *amonium hidroksida 6 N*, encerkan dengan air hingga 40 mL, campur.

Larutan uji Ke dalam tabung pembanding warna 50 mL masukkan 25 mL *Larutan uji* seperti tertera pada masing-masing monografi atau menggunakan sejumlah volume asam jika dinyatakan dalam masing-masing monografi, larutkan dan encerkan dengan air hingga 25 mL. Gunakan sejumlah zat uji dalam g, yang dihitung dengan rumus :

$$\frac{2{,}0}{1000L}$$

L adalah batas *Logam berat* dalam persen. Atur pH antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan *asam asetat 1 N* atau *amonium hidroksida 6 N*, encerkan dengan air hingga 40 mL, campur.

Larutan pembanding Masukkan 25 mL larutan yang dibuat sama seperti *Larutan uji* ke dalam tabung pembanding warna 50 mL, dan tambahkan 2,0 mL *Larutan baku timbal*. Atur pH antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan *asam asetat 1 N* atau *amonium hidroksida 6 N*, encerkan dengan air hingga 40 mL, campur.

Prosedur Ke dalam tiap tabung dari 3 tabung yang masing-masing berisi *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Larutan monitor* tambahkan 2 mL *dapar asetat pH 3,5* kemudian tambahkan 1,2 mL *tioasetamida LP*, encerkan dengan air hingga 50 mL, campur, diamkan selama 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku* dan warna yang terjadi pada *Larutan monitor* sama atau lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku [Catatan Bila warna pada larutan monitor lebih muda dari warna larutan baku gunakan Metode III sebagai pengganti Metode I untuk zat uji]*.

Metode II

Larutan uji 12 mL larutan zat uji seperti tertera pada masing-masing monografi.

Larutan baku Campur 10 mL *Larutan baku timbal* 1 bpj atau 2 bpj sesuai yang ditetapkan dengan 2 mL *Larutan uji*.

Larutan blangko Campur 10 mL air dengan 2 mL *Larutan uji*.

Prosedur Ke dalam tiap larutan tambahkan 2 mL *dapar asetat pH 3,5* dan campur. Tambah 1,2 mL *tioasetamida LP*, campur dengan cepat dan diamkan 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: uji tidak absah bila *Larutan baku* tidak menunjukkan warna coklat dibanding *Larutan blangko*, warna coklat yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari warna *Larutan baku*. Jika hasil yang diperoleh sulit untuk disimpulkan, saring larutan melalui penyaring membran (ukuran pori 3 µm); lihat gambar alat tanpa prefilter. Lakukan penyaringan secara lambat dan menyeluruh menggunakan tekanan sedang dan konstan. Bandingkan bercak pada penyaring di antara ketiga larutan.

Metode III

[Catatan Metode ini tidak mencakup merkuri.]

Dapar asetat pH 3,5 Buat seperti tertera pada *Metode I*.

Larutan baku Buat seperti tertera pada *Metode I*.

Larutan uji Gunakan sejumlah zat uji dalam g, yang dihitung dengan rumus :

$$\frac{2{,}0}{1000L}$$

L adalah batas *Logam berat* dalam persen. Masukkan sejumlah zat yang telah ditimbang ke dalam krus yang sesuai, tambahkan *asam sulfat P* secukupnya untuk membasahi, dan pijarkan hati-hati pada suhu rendah hingga mengarang. Selama pengarangan krus tidak boleh ditutup rapat. Pada bagian yang telah mengarang, tambahkan 2 mL *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*, panaskan hati-hati sampai asap putih tidak terbentuk lagi. Pijarkan, sebaiknya dalam tanur, pada suhu 500º hingga 600º, sampai arang habis terbakar. Dinginkan, tambahkan 4 mL *asam hidroklorida 6 N*, tutup, digesti di atas tangas uap selama 15 menit, buka dan uapkan perlahan-lahan di atas tangas uap hingga kering. Basahkan sisa dengan 1 tetes *asam hidroklorida P*, tambahkan 10 mL air panas, dan digesti selama 2 menit. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* tetes demi tetes, hingga larutan bereaksi basa terhadap kertas lakmus, encerkan dengan air hingga 25 mL, dan atur pH antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan *asam asetat 1 N*, menggunakan kertas indikator pH rentang pendek sebagai indikator eksternal. Saring jika perlu, bilas krus dan penyaring dengan 10 mL air. Kumpulkan filtrat dan air bilasan dalam tabung pembanding warna 50 mL, encerkan dengan air hingga 40 mL, dan campur.

Prosedur Ke dalam tiap tabung yang masing-masing berisi *Larutan baku* dan *Larutan uji* tambahkan 2 mL *dapar asetat pH 3,5* kemudian tambahkan 1,2 mL *tioasetamida LP*, encerkan dengan air hingga 50 mL, campur, diamkan selama 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku*.

Metode IV

Larutan uji Masukkan sejumlah zat (tidak lebih dari 2 g) ke dalam krus silika dan 4 mL larutan *magnesium sulfat P* 25% dalam *asam sulfat 2 N*. Aduk dengan batang pengaduk kaca kecil dan panaskan hati-hati. Jika campuran berbentuk cairan, uapkan perlahan-lahan di atas tangas air hingga kering. Pijarkan dengan cepat, suhu tidak lebih dari 800º, dan lanjutkan pemanasan hingga sisa berwarna putih atau keabu-abuan. Biarkan dingin, basahkan sisa dengan 0,2 mL *asam sulfat 2 N*, uapkan, pijarkan kembali dan biarkan dingin. Lama pemijaran tidak boleh lebih dari 2 jam. Larutkan residu dalam 5 mL *asam hidroklorida 2 N*, dan tambahkan lagi 5 mL *asam hidroklorida 2 N*. Tambahkan 0,1 mL *fenolftalein LP* dan *amonium hidroksida 13 N* tetes demi tetes hingga terjadi warna merah muda. Dinginkan, tambahkan *asam asetat glasial P* hingga larutan tidak berwarna, dan tambahkan lagi 0,5 mL *asam asetat glasial P*. Saring jika perlu dan encerkan larutan dengan air hingga 20 mL.

Larutan baku Buat seperti tertera pada larutan uji menggunakan sejumlah *Larutan timbal* yang ditentukan (10 bpj Pb) untuk mengganti zat yang diuji. Pada 10 mL larutan yang diperoleh tambahkan 2 mL *Larutan uji*.

Larutan blangko Campur 10 mL air dengan 2 mL *Larutan uji*.

Prosedur Ke dalam masing-masing 12 mL larutan tambahkan 2 mL *dapar asetat pH 3,5* dan campur. Tambahkan 1,2 mL *tioasetamida LP*, campur dengan cepat, diamkan 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Uji tidak absah bila *Larutan baku* tidak menunjukkan warna coklat dibanding *Larutan blangko*, warna coklat yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari warna *Larutan baku*. Jika hasil yang diperoleh sulit untuk disimpulkan, saring larutan melalui penyaring membran (ukuran pori 3 µm); lihat gambar alat tanpa prefilter. Lakukan penyaringan secara lambat dan menyeluruh menggunakan tekanan sedang dan konstan. Bandingkan bercak pada penyaring di antara ketiga larutan.

Metode V

Dapar asetat pH 3,5 Buat seperti tertera pada *Metode I*

Larutan baku Masukkan campuran 8 mL *asam sulfat P* dan 10 mL *asam nitrat P* ke dalam labu Kjeldahl 100 mL yang bersih dan kering, tambahkan sejumlah volume *asam nitrat P* yang sama dengan jumlah yang ditambahkan pada *Larutan uji*. Panaskan larutan hingga terbentuk asap putih tebal, dinginkan, tambahkan dengan hati-hati 10 mL air; dan jika digunakan *hidrogen peroksida* pada pembuatan *Larutan uji*, tambahkan sejumlah volume yang sama *hidrogen peroksida P* yang digunakan pada *Larutan uji*, didihkan perlahan-lahan hingga terbentuk asap putih tebal. Dinginkan lagi, tambahkan hati-hati 5 mL air, campur dan didihkan hati-hati hingga terbentuk asap putih tebal, hingga volume 2 mL sampai 3 mL. Dinginkan, encerkan hati-hati dengan beberapa mL air, tambahkan 2,0 mL *Larutan baku timbal (20 µg Pb)* dan campur. Pindahkan ke dalam tabung pembanding warna 50 mL, bilas labu dengan air, tambahkan air bilasan ke dalam tabung hingga 25 mL dan campur.

Larutan uji Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, gunakan sejumlah zat uji dalam g, yang dihitung dengan rumus :

$$\frac{2{,}0}{1000L}$$

L adalah batas *Logam berat* dalam persen.

Jika zat uji berbentuk padat Masukkan sejumlah zat uji ke dalam labu Kjeldahl 100 mL yang bersih dan kering. *[Catatan Labu 300 mL dapat digunakan jika reaksi membentuk busa berlebihan]*. Klem labu dengan sudut 45^0, dan tambahkan campuran 8 mL *asam sulfat P* dan 10 mL *asam nitrat P* secukupnya untuk membasahi zat. Hangatkan perlahan-lahan hingga terjadi reaksi, biarkan reaksi mereda. Tambahkan sejumlah sama campuran asam, panaskan pada setiap penambahan, sampai jumlah campuran asam yang ditambahkan 18 mL. Naikkan suhu dan didihkan perlahan-lahan hingga larutan menjadi gelap. Dinginkan, tambahkan 2 mL *asam nitrat P* dan panaskan lagi hingga larutan menjadi gelap. Lanjutkan pemanasan, diikuti dengan penambahan *asam nitrat P* sampai tidak lagi gelap, kemudian panaskan kuat sampai terbentuk asap putih tebal. Dinginkan, tambahkan hati-hati 5 mL air, didihkan perlahan-lahan sampai terbentuk asap putih, dan lanjutkan pemanasan sampai volume berkurang hingga beberapa mL. Dinginkan, tambahkan dengan hati-hati 5 mL air dan amati warna larutan. Jika berwarna kuning, tambahkan dengan hati-hati 1 mL *hidrogen peroksida P* dan uapkan lagi sampai terbentuk asap putih tebal dan volume menjadi 2 hingga 3 mL. Jika warna larutan masih kuning, ulangi penambahan 5 mL air dan peroksida seperti di atas. Dinginkan, encerkan hati-hati dengan beberapa mL air, pindahkan ke dalam tabung pembanding warna 50 mL, dan bilas. Jaga kumpulan volume bilasan tidak lebih dari 25 mL.

Jika zat berbentuk cair Masukkan sejumlah zat uji ke dalam labu Kjeldahl 100 mL yang bersih dan kering. *[Catatan Labu 300 mL dapat digunakan jika reaksi membentuk busa berlebihan]*. Klem labu pada sudut 45° dan tambahkan dengan hati-hati beberapa mL campuran 8 mL *asam sulfat P* dan 10 mL *asam nitrat P*. Hangatkan perlahan-lahan hingga terjadi reaksi, biarkan reaksi mereda dan lanjutkan seperti tertera pada *Jika zat uji berbentuk padat* dimulai dengan "Tambahkan lagi sejumlah campuran asam yang sama ...".

Larutan Pembanding Lakukan digesti menggunakan sejumlah sama sampel dengan prosedur yang sama seperti tertera pada *Larutan uji* sub bagian *Jika zat berbentuk padat* sampai langkah "Dinginkan, tambahkan dengan hati-hati dengan beberapa mL air". Tambahkan 2,0 mL *Larutan baku timbal* (20 µg Pb), campur. Pindahkan ke dalam tabung pembanding warna 50 mL, bilas labu dengan air, tambahkan air bilasan ke dalam tabung sampai 25 mL dan campur.

Prosedur Perlakukan *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Larutan monitor* sebagai berikut: Atur pH larutan antara 3,0 dan 4,0 dengan penambahan *amonium hidroksida P* (*amonia LP* dapat digunakan jika diinginkan pada saat mendekati jarak pH yang ditetapkan), encerkan dengan air hingga 40 mL, campur. Ke dalam tiap tabung tambahkan 2 mL *dapar asetat pH 3,5* kemudian 1,2 mL *tioasetamida LP*, encerkan dengan air hingga 50 mL, campur dan diamkan 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku* dan warna yang terjadi pada *Larutan monitor* sama atau lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku*.

Metode VI

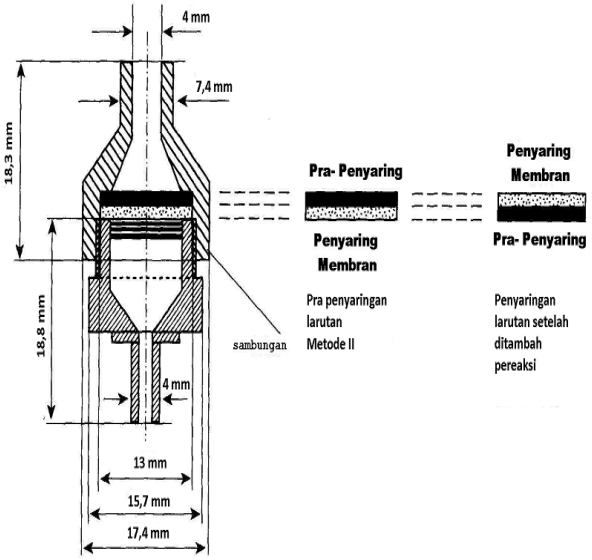
Larutan uji Campur sejumlah zat uji dengan 50 mg *magnesium oksida P* dalam krus silika. Pijarkan di atas nyala api sampai terbentuk masa homogen berwarna putih atau putih keabu-abuan. Jika setelah 30 menit campuran masih berwarna, biarkan dingin, aduk dengan batang pengaduk kaca kecil dan ulangi pemijaran. Panaskan pada suhu 800° selama lebih kurang 1 jam, larutkan residu dalam 5 mL *asam hidroklorida 5 N*, tambahkan lagi 5 mL *asam klorida 5 N* dan lanjutkan prosedur seperti tertera pada *Metode IV*, mulai dengan "Tambahkan 0,1 mL ...".

Larutan baku Buat seperti tertera pada *Larutan uji* menggunakan *Larutan baku timbal* yang ditetapkan

(10 bpj) untuk menggantikan zat yang diuji dan keringkan dalam oven pada suhu 100º hingga 105º. Pada 10 mL larutan yang diperoleh, tambahkan 2 mL *Larutan uji*.

Larutan blangko Campur 10 mL air dan 2 mL *Larutan uji*.

Prosedur Ke dalam masing-masing 12 mL larutan tambahkan 2 mL *dapar asetat pH 3,5* dan campur. Tambahkan 1,2 mL *tioasetamida LP*, campur dengan cepat, diamkan 2 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih: Uji tidak absah bila *Larutan baku* tidak menunjukkan warna coklat dibanding *Larutan blangko*, warna coklat yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari warna *Larutan baku*. Jika hasil yang diperoleh sulit untuk disimpulkan, saring larutan melalui penyaring membran (ukuran pori 3 µm); lihat gambar alat tanpa prefilter. Lakukan penyaringan secara lambat dan menyeluruh menggunakan tekanan sedang dan konstan. Bandingkan bercak pada penyaring di antara ketiga larutan.



Alat untuk Uji Batas Logam Berat

UJI BATAS RAKSA <381>

Metode I

[Catatan Raksa(II) ditizonat peka terhadap cahaya. Lakukan pengujian dalam cahaya redup].

Pereaksi

Larutan persediaan ditizon Larutkan 40 mg *ditizon P* dalam 1000 mL *kloroform P*.

Titran ditizon Encerkan 30,0 mL *Larutan persediaan ditizon* dengan *kloroform P* hingga 100,0 mL. Larutan ini mengandung lebih kurang 12 mg *ditizon P* per liter.

Larutan persediaan raksa Masukkan 135,4 mg *raksa(II) klorida P* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan asam sulfat 1 N sampai tanda. Larutan ini mengandung setara dengan 100 mmHg per 100 mL.

Larutan raksa untuk pembakuan titran ditizon Masukkan 2,0 mL *Larutan persediaan raksa* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan asam sulfat 1 N sampai tanda. Tiap mL larutan ini mengandung setara dengan 20 µg Hg.

Larutan-larutan berikut digunakan untuk uji batas raksa yang tertera pada monografi: *Besi(II) Fumarat* dan *Besi(II) Sulfat*.

Larutan hidroksilamina hidroklorida Buat seperti tertera pada *Uji Batas Timbal* <401>.

Larutan baku raksa Buat larutan segar dengan mengencerkan secara kuantitatif 1,0 mL *Larutan persediaan raksa* dengan asam sulfat 1 N sampai 1000 mL. Tiap mL larutan ini setara dengan 1 µg Hg.

Larutan pengekstraksi ditizon Buat seperti tertera pada *Uji Batas Timbal* <401>.

Larutan pengekstraksi ditizon encer Buat larutan segar, encerkan 5 mL *Larutan pengekstraksi ditizon* dengan 25 mL *klorofrom P*.

Pembakuan titran ditizon Masukkan 1,0 mL *Larutan raksa untuk pembakuan titran ditizon* ke dalam corong pisah 250 mL, tambahkan 100 mL asam sulfat 1 N, 90 mL air, 1 mL *asam asetat glasial P* dan 10 mL larutan *hidroksilamina hidroklorida P* (1 dalam 5). Titrasi larutan dengan *Titran ditizon* menggunakan buret mikro 10 mL, kocok campuran 20 kali setiap penetesan dan biarkan lapisan kloroform memisah, kemudian buang lapisan kloroform. Lanjutkan sampai penambahan *Titran ditizon* terakhir berwarna hijau setelah dikocok. Hitung jumlah dalam µg kesetaraan Hg untuk tiap mL *Titran ditizon* dengan rumus:

$$\frac{20}{V}$$

V adalah volume, dalam mL *Titran ditizon* yang ditambahkan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 2 g, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL bersumbat kaca, tambahkan 20 mL campuran *asam nitrat P* dan *asam sulfat P* volume sama, hubungkan dengan pendingin yang sesuai, refluks campuran selama 1 jam, dinginkan, encerkan hati-hati dengan air dan didihkan sampai uap asam nitrit habis. Dinginkan larutan, encerkan hati-hati dengan air, pindahkan ke dalam labu tentukur 200-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur dan saring.

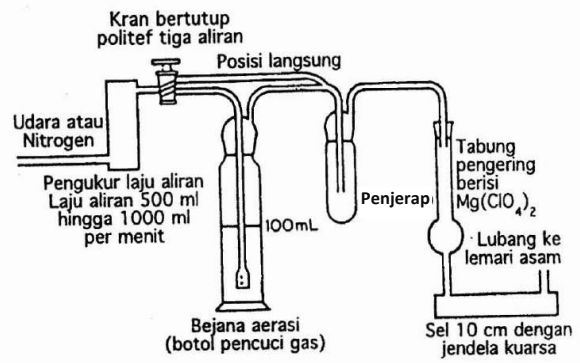
Prosedur Masukkan 50,0 mL *Larutan uji* ke dalam corong pisah 250 mL, ekstraksi beberapa kali dengan sedikit *kloroform P*, sampai ekstrak kloroform terakhir tidak berwarna. Buang ekstrak kloroform dan pada larutan tambahkan 50 mL asam sulfat 1 N, 90

mL air, 1 mL *asam asetat glasial P* dan 10 mL larutan *hidroksilamina hidroklorida P* (1 dalam 5). Lakukan seperti pada *Pembakuan titran ditizon*, mulai dengan "Titrasi larutan dengan *Titran ditizon*". Hitung jumlah raksa.

Metode II

Instrumen deteksi raksa Gunakan spektrofotometer serapan atom yang sesuai, dilengkapi dengan perekam respons cepat dan dapat mengukur radiasi yang diserap oleh uap raksa pada garis resonansi raksa pada 253,6 nm. *[Catatan Bilas semua peralatan kaca yang digunakan dengan asam nitrat P, dan bilas seaksama dengan air sebelum digunakan]*.

Alat aerasi (Lihat gambar) Terdiri dari pengukur laju aliran yang dapat mengukur laju aliran dari 500 mL hingga 1000 mL per menit, yang dihubungkan kran bertutup politef tiga aliran ke bejana aerasi (botol pencuci gas 250 mL), labu penjerap; tabung pengering berisi *magnesium perklorat P* dan sel 10 cm x 25 mm dengan jendela kuarsa, yang dihubungkan ke lemari asam.



Alat Aerasi Raksa

Pereaksi

Larutan kalium permanganat Larutkan 5 g *kalium permanganat P* dalam 100 mL air.

Larutan hidroksilamina hidroklorida Larutkan 10 g *hidroksilamina hidroklorida P* dalam 100 mL air.

Larutan timah (II) klorida Larutkan 10 g *timah (II) klorida*, $SnCl_2.2H_2O$ dalam 20 mL *asam hidroklorida P* hangat, tambahkan 80 mL air. Buat segar setiap minggu.

Larutan baku raksa Buat dari *Larutan persediaan raksa* seperti pada *Metode I*. Tiap mL *Larutan baku raksa* mengandung setara dengan 1 µg Hg.

Larutan uji Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, timbang dalam g, zat uji yang dihitung dengan rumus:

$$\frac{2,0}{L}$$

L adalah batas raksa dalam bpj.

Metode IIa

Larutan baku Pipet 2,0 mL *Larutan baku raksa* ke dalam gelas piala 100 mL, tambahkan 35 mL air, 3 mL *asam sulfat P*, dan 1 mL *Larutan kalium permanganat*. Tutup gelas piala dengan kaca arloji, didihkan beberapa detik, dinginkan.

Larutan uji Masukkan sejumlah zat uji ke dalam gelas piala 100 mL, dan tambahkan 35 mL air. Aduk dan hangatkan jika perlu untuk melarutkan. Tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP*, dan perlahan-lahan netralkan seperlunya sambil terus diaduk, dengan natrium hidroksida 1 N atau asam sulfat 1 N. Tambahkan 3 mL *asam sulfat P* dan 1 mL *Larutan kalium permanganat*. Tutup gelas piala dengan kaca arloji, didihkan beberapa menit, dan dinginkan.

Prosedur Pasang alat aerasi seperti pada gambar, dengan bejana aerasi dan labu penjerap dalam keadaan kosong, dan kran pada posisi langsung ke labu penjerap. Hubungkan alat dengan sel serapan, dan atur laju aliran udara atau *nitrogen P* sehingga dalam prosedur berikut diperoleh serapan maksimum dan keberulangan, tanpa busa berlebih dalam *Larutan uji*. Usahakan pembacaan garis dasar yang lurus pada 253,6 nm, sesuai buku petunjuk penggunaan alat. Perlakukan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dengan cara yang sama sebagai berikut: Hilangkan kelebihan permanganat dengan penambahan tetes demi tetes *Larutan hidroksilamina hidroksida*, sampai larutan tidak berwarna. Segera masukkan larutan ke dalam bejana aerasi, bilas dan encerkan dengan air hingga 100 mL. Tambahkan 2 mL *Larutan timah(II) klorida*, dan segera hubungkan kembali bejana aerasi dengan *Alat aerasi*, putar kran dari posisi langsung ke labu penjerap ke posisi aerasi, dan teruskan aerasi sampai puncak serapan telah terlampaui dan pena pencatat kembali ke garis dasar. Lepaskan bejana aerasi dari alat, dan cuci alat setelah digunakan. Setelah dikoreksi dengan blangko pereaksi, serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Metode IIb

[Perhatian Beberapa zat pada waktu didigesti dengan hidrogen peroksida dapat menimbulkan ledakan hebat. Perhatikan keamanan selama bekerja].

Larutan baku Pipet 2 mL *Larutan baku raksa* ke dalam Erlenmeyer 125 mL, tambahkan masing-masing 3 mL *asam nitrat P* dan *asam sulfat P*, campur, dan tambahkan sejumlah *hidrogen peroksida P* sejumlah yang sama seperti yang digunakan pada pembuatan *Larutan uji*. Hubungkan labu dengan

kondensor air dingin yang sesuai, dan refluks di dalam lemari asam selama 1 jam. Hentikan sirkulasi air yang melewati kondensor, dan panaskan hingga terjadi uap putih di dalam labu. Dinginkan, dan secara hati-hati tambahkan 10 mL air melalui pendingin, sambil goyangkan labu. Panaskan kembali hingga terjadi uap putih, dinginkan dan tambahkan lagi 15 mL air. Lepaskan kondensor dan bilas dinding labu bagian dalam hingga diperoleh volume 35 mL. Tambahkan 1 mL *Larutan kalium permanganat*, didihkan selama beberapa detik, dan dinginkan.

Larutan uji Masukkan sejumlah zat uji yang telah dihitung ke dalam labu Erlenmeyer 125 mL. Tambahkan masing-masing 5 mL *asam nitrat P* dan *asam sulfat P* dan beberapa manik kaca. Hubungkan labu dengan kondensor air dingin dan digesti dalam lemari asam, sebaiknya dengan lempeng pemanas pada suhu tidak lebih dari 120° sampai mulai pengarangan. (Jika diperlukan penambahan *asam sulfat P* untuk membasahi spesimen secara sempurna, tambahkan hati-hati melalui kondensor, tetapi jumlahnya tidak boleh lebih dari 10 mL). Setelah zat uji terurai oleh asam, tambahkan hati-hati melalui pendingin, tetes demi tetes *hidrogen peroksida P*, biarkan reaksi reda dan panaskan lagi di antara penetesan (tambahkan beberapa tetes pertama dengan sangat hati-hati dengan pencampuran yang cukup, untuk mencegah reaksi yang cepat; hentikan pemanasan jika terjadi buih berlebihan). Jika reaksi telah reda, panaskan hati-hati, goyang labu sesekali untuk mencegah zat melekat pada dinding dasar labu yang kontak dengan pemanas. Pertahankan kondisi oksidasi selama digesti dengan penambahan sedikit hidrogen peroksida apabila campuran menjadi coklat atau hitam. Lanjutkan digesti sampai zat organik terurai, dan kemudian refluks campuran selama 1 jam. Hentikan sirkulasi air pendingin, dan panaskan hingga terjadi asap putih belerang trioksida berlebih dan larutan menjadi tidak berwarna atau agak kuning muda. Dinginkan, dan tambahkan 10 mL air hati-hati melalui kondensor, sambil menggoyangkan labu. Panaskan kembali hingga terjadi uap putih. Dinginkan, tambahkan 15 mL air hati-hati. Lepaskan pendingin, bilas dinding labu bagian dalam dengan beberapa mL air hingga diperoleh volume 35 mL. Tambahkan 1 mL *Larutan kalium permanganat*, didihkan selama beberapa detik, dan dinginkan.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Metode IIa*.

UJI BATAS SELENIUM <391>

Larutan persediaan Larutkan 40,0 mg *selenium P* dalam 100 mL larutan *asam nitrat P* (1 dalam 2) dalam labu tentukur 1000-mL, jika perlu hangatkan hati-hati di atas tangas uap hingga larut, tambahkan air sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan air sampai tanda. Tiap mL larutan mengandung setara dengan 1 µg selenium (Se).

Larutan diaminonaftalena Larutkan 10 mg *2,3-di-aminonaftalena P* dan 500 mg *hidroksilamin hidroklorida P* dalam asam hidroklorida 0,1 N hingga 100 mL. Larutan dibuat segar.

Larutan baku Pipet 6 mL *Larutan persediaan* ke dalam gelas piala 150 mL, tambahkan 25 mL larutan *asam nitrat P* (1 dalam 30) dan 25 mL air.

Larutan uji Faktor penting dalam pengujian adalah pembakaran sempurna zat uji. Untuk senyawa yang pembakarannya kurang sempurna dan menghasilkan jelaga, penambahan magnesium *oksida P* biasanya menghasilkan pembakaran lebih sempurna dan mengurangi pembentukan jelaga. Penambahan magnesium oksida yang diperlukan tertera pada masing-masing monografi. Gunakan labu pembakar 1000 mL dan 25 mL larutan *asam nitrat P* (1 dalam 30) sebagai cairan penjerap, dan lakukan seperti tertera pada *Pembakaran dengan Labu Oksigen* <501>, jika tidak dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan contoh pengujian 100 mg sampai 200 mg. Setelah pembakaran sempurna, basahi mulut labu dengan beberapa mL air, longgarkan sumbat, dan bilas sumbat, tempat contoh, dan dinding labu dengan lebih kurang 10 mL air. Masukkan larutan dengan bantuan lebih kurang 20 mL air ke dalam gelas piala 150 mL dan panaskan hati-hati sampai suhu didih. Didihkan selama 10 menit dan biarkan dingin pada suhu kamar.

Prosedur Perlakukan *Larutan baku*, *Larutan uji* dan blangko pereaksi yang mengandung 25 mL larutan *asam nitrat P* (1 dalam 30) dan 25 mL air, secara bersamaan sebagai berikut: Tambahkan larutan *amoniumm hidroksida P* (1 dalam 2) hingga pH 2,0 ± 0,2. Encerkan dengan air hingga 60,0 mL dan pindahkan ke dalam corong pisah aktinik rendah dengan bantuan 10,0 mL air, tambahkan 10,0 mL air bilasan ke dalam corong. Tambahkan 200 mg *hidroksilamina hidroklorida P*, goyang hingga larut, tambahkan segera 5,0 mL *larutan diaminonaftalena*, tutup labu, goyang. Diamkan larutan pada suhu kamar selama 100 menit. Tambahkan 5,0 mL *sikloheksana P*, kocok kuat selama 2 menit, biarkan lapisan memisah. Buang lapisan air, dan sentrifus ekstrak sikloheksana untuk menghilangkan air yang terdispersi. Tetapkan serapan ekstrak sikloheksana *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm, gunakan ekstrak sikloheksana dari blangko pereaksi sebagai blangko. Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*, menggunakan 200 mg contoh pengujian atau jika digunakan 100 mg contoh pengujian, tidak lebih besar dari setengah kali serapan *Larutan baku*.

UJI BATAS TIMBAL <401>

Ketatnya batas jumlah timbal yang diperbolehkan dalam sediaan farmasi mengakibatkan penggunaan dua metode yang salah satunya adalah metode berikut ini yang bergantung pada ekstraksi timbal dengan larutan ditizon. Untuk penetapan kadar logam berat secara umum, dihitung sebagai timbal, dapat dilihat pada *Uji Batas Logam Berat* <371>.

Untuk uji berikut ini, gunakan pereaksi yang mempunyai kandungan timbal serendah mungkin dan simpan semua pereaksi dalam wadah kaca borosilikat. Bilas semua alat kaca dengan larutan *asam nitrat P* (1 dalam 2) hangat, kemudian bilas dengan air.

Pereaksi khusus

Larutan amonia sianida Larutkan 2 g *kalium sianida P* dalam 15 mL *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Larutan amonium sitrat Larutkan 40 g *asam sitrat P* dalam 90 mL air. Tambahkan 2 tetes atau 3 tetes *merah fenol LP* dan secara hati-hati tambahkan *amonium hidroksida P* hingga berwarna kemerahan. Hilangkan timbal yang masih ada dengan cara mengekstraksi larutan beberapa kali, tiap kali dengan 20 mL *Larutan pengekstraksi ditizon*, hingga tinggal larutan ditizon yang berwarna jingga-hijau.

Enceran larutan baku timbal Encerkan sejumlah volume *Larutan baku timbal* yang diukur saksama seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371> (mengandung 10 μg Pb per mL), dengan 9 bagian volume larutan *asam nitrat P* (1 dalam 100) hingga kadar timbal 1 μg per mL.

Larutan pengekstraksi ditizon Larutkan 30 mg *ditizon P* dalam 1000 mL kloroform P dan tambahkan 5 mL etanol P. Simpan larutan dalam lemari pendingin.

Sebelum digunakan, kocok sejumlah volume *Larutan pengekstraksi ditizon* dengan lebih kurang setengah volume larutan *asam nitrat P* (1 dalam 100), buang bagian asam nitrat.

Larutan hidroksilamina hidroklorida Larutkan 20 g *hidroksilamina hidroklorida P* dalam air secukupnya hingga lebih kurang 65 mL, pindahkan ke dalam corong pisah, tambahkan 5 tetes *biru timol LP* kemudian tambahkan *amonium hidroksida P* hingga terjadi warna kuning. Tambahkan 10 mL larutan *natrium dietilditiokarbamat P* (1 dalam 25), campur dan diamkan selama 5 menit. Ekstraksi larutan ini beberapa kali, tiap kali dengan 10 mL sampai 15 mL *kloroform P* hingga 5 mL ekstrak kloroform tidak menghasilkan warna kuning apabila dikocok dengan *tembaga (II) sulfat LP*. Tambahkan *asam hidroklorida 3 N* sampai larutan berwarna merah muda (jika perlu, tambahkan lagi 1 tetes atau *2 tetes bitu timol LP*) dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Larutan kalium sianida Larutkan 50 g *kalium sianida P* dalam air secukupnya hingga 100 mL. Hilangkan timbal dengan cara mengekstraksi larutan beberapa kali, tiap kali menggunakan *Larutan pengekstraksi ditizon* seperti tertera pada *Larutan amonium sitrat* di atas, kemudian ekstraksi sisa ditizon dengan *kloroform P*. Encerkan *Larutan sianida* dengan air secukupnya hingga kadar 10 g kalium sianida per 100 mL.

Larutan baku ditizon Larutkan 10 mg *ditizon P* dalam 1000 mL *kloroform P*. Simpan larutan dalam botol bebas timbal bersumbat kaca, lindungi terhadap cahaya menggunakan pelindung yang sesuai, simpan dalam lemari pendingin.

Larutan uji *[Catatan Apabila dalam pembuatan larutan uji berikut ini, zat uji sangat cepat bereaksi dan mulai mengarang dengan 5 mL asam sulfat P sebelum dipanaskan, gunakan 10 mL larutan asam sulfat sulfat P (1 dalam 2) dingin dan tambahkan beberapa tetes hidrogen peroksida P sebelum dipanaskan]*. Apabila dalam monografi tidak dicantumkan pembuatan larutan uji secara khusus, buat *Larutan uji* sebagai berikut. *[Perhatian Lakukan prosedur ini dengan hati-hati, sebab beberapa zat mudah meledak apabila bereaksi dengan hidrogen peroksida]*. Masukkan 1,0 g zat uji ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 5 mL *asam sulfat P* dan beberapa manik kaca, dan ekstraksi di atas lempeng pemanas dalam lemari asam hingga mulai mengarang. Pemanasan dapat dilakukan dengan cara lain yang sesuai (jika perlu tambahkan *asam sulfat P* lagi, agar basah sempurna, tetapi penambahan jangan lebih dari 10 mL). Tambahkan *hidrogen peroksida P, 30%* tetes demi tetes dengan hati-hati, biarkan reaksi mereda dan panaskan lagi diantara penetesan. Tambahkan beberapa tetes pertama secara sangat pelan, campur hati-hati supaya reaksi tidak terlalu cepat, dan hentikan reaksi jika terbentuk busa berlebih. Goyang larutan dalam labu untuk mencegah zat yang tidak bereaksi menempel pada dinding labu *[Catatan tambahkan peroksida jika campuran menjadi coklat atau menjadi gelap]*. Lanjutkan ekstraksi hingga zat terurai sempurna, timbul asap belerang trioksida dan larutan menjadi tidak berwarna. Dinginkan, tambahkan hati-hati 10 mL air, panaskan hingga belerang trioksida timbul lagi, dan dinginkan. Ulangi prosedur ini menggunakan 10 mL air lagi untuk menghilangkan sisa hidrogen peroksida, encerkan hati-hati dengan 10 mL air dan dinginkan.

Prosedur Pindahkan *Larutan uji*, bilas dengan 10 mL air, atau sejumlah volume larutan uji khusus seperti tertera pada monografi, ke dalam corong pisah, dan apabila tidak dinyatakan lain dalam monografi, tambahkan 6 mL *Larutan amonium sitrat* dan 2 mL *Larutan hidroksilamina hidroklorida*. (Untuk penetapan timbal dalam garam besi gunakan 10 mL

Larutan amonium sitrat). Tambahkan 2 tetes *merah fenol LP* dan basakan dengan *amonium hidroksida P*, hingga berwarna merah. Dinginkan larutan jika perlu, tambahkan 2 mL *Larutan kalium sianida*. Ekstraksi segera larutan ini beberapa kali, tiap kali dengan 5 mL *Larutan pengekstraksi ditizon*, alirkan tiap ekstrak ke dalam corong pisah lain hingga larutan ditizon tetap berwarna hijau. Kocok kumpulan larutan ditizon selama 30 detik dengan 20 mL larutan *asam nitrat P* (1 dalam 100) dan buang lapisan kloroform. Ke dalam larutan asam, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku ditizon* dan 4 mL *Larutan amonia-sianida* dan kocok selama 30 detik: warna lembayung lapisan kloroform tidak lebih tua dari pada larutan pembanding yang dibuat dari sejumlah volume *Enceran larutan baku timbal* yang setara dengan batas timbal zat uji, menggunakan pereaksi yang sama dan diperlakukan sama seperti zat uji.

UJI ZAT MUDAH TERARANGKAN <411>

Pada uji zat mudah terarangkan, kecuali dinyatakan lain, tambahkan sejumlah tertentu zat yang telah di serbuk halus jika berbentuk padat, sedikit demi sedikit ke dalam wadah banding, yang terbuat dari kaca tak berwarna, tahan asam sulfat dan berisi sejumlah volume tertentu *asam sulfat LP*.

Aduk campuran dengan batang pengaduk kaca sampai larut, diamkan selama 15 menit. Kecuali dinyatakan lain, bandingkan warna larutan dengan larutan padanan, yang terdapat dalam wadah banding terbuat dari kaca tak berwarna dan mempunyai ukuran sama bagian dalam dan penampang melintang. Amati kedua cairan dari atas dengan latar belakang porselen atau kaca putih.

Jika pemanasan diperlukan untuk mempercepat pelarutan zat dalam *asam sulfat LP*, campur zat dengan *asam sulfat LP* dalam tabung reaksi, panaskan seperti yang ditentukan, pindahkan ke dalam wadah banding untuk membandingkan dengan *Larutan padanan* yang telah ditentukan seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291>.

KADAR ZINK OKSIDA DALAM MASSA PEREKAT <421>

Panaskan 1 g contoh yang telah dipotong-potong dengan 75 mL *kloroform P*, 6 mL *asam asetat* 6 N dan 40 mL air dalam labu Erlenmeyer hingga lapisan kloroform mendidih, lanjutkan pemanasan selama 4 menit sambil sering digoyang, biarkan agak dingin, tutup labu, kocok kuat-kuat selama 2 menit, bilas tutup dengan air dan kumpulkan bilasan dalam labu. Tambahkan 10 mL larutan *dapar amonia pH 10,9* dan titrasi selagi hangat dengan *dinatrium edetat 0,1 M LV* sambil terus digoyang, menggunakan 0,2 mL campuran indikator larutan *hitam eriokrom P* 0,5% dan larutan *hidroksilamin hidroklorida P 4,5%* dalam *metanol P*. Tiap mL *dinatrium edetat 0,1 M* setara dengan 8,137 mg ZnO. Enaptuangkan cairan titrasi melalui penyaring berukuran 106 µm, kembalikan serat yang terkumpul pada kain ke dalam labu, cuci beberapa kali dengan sedikit *kloroform P* dan keringkan pada suhu 105°. Biarkan bahan yang sudah kering pada suhu dan kelembaban seperti tertera pada *Penyiapan sediaan* dalam *Identifikasi Serat* <841> dan timbang. Bobot massa perekat adalah selisih dalam bobot. Hitung persentase kandungan zink oksida dalam massa perekat.

KANDUNGAN ANTISEPTIK DALAM PEMBALUT <431>

Aminakrin hidroklorida Ekstraksi 25 gr potongan-potongan kecil pembalut yang telah diimpregnasi dengan *eter P* menggunakan alat Soxhlet hingga lemak terekstraksi sempurna. Kocok ekstrak eter dengan 20 mL air, biarkan memisah dan simpan lapisan air. Keringkan bahan yang terekstraksi dalam aliran udara hangat dan ekstraksi kembali dengan *metanol P* yang mengandung 1 mL *asam hidroklorida 2 N* sampai bahan antiseptik terekstraksi sempurna, uapkan ekstrak di atas tangas air sampai lebih kurang 10 mL, tambahkan lapisan air yang diperoleh dari ekstraksi dengan eter, kemudian tambahkan 100 mL air, didihkan untuk mengurangi volume hingga lebih kurang 60 mL, dinginkan dan atur pH hingga 5,0 dengan larutan *natrium asetat P* 10%. Sambil diaduk tambahkan 5 mL *kalium heksasianoferat(III) 0,04 M*, biarkan selama 30 menit, saring dan cuci residu dengan 50 mL air. Pada kumpulan filtrat dan air cucian, tambahkan berturut-turut 1 mL *asam hidroklorida P*, 1 g *natrium klorida P*, 5 mL larutan *kalium iodida P* 2,0% dan 2 mL larutan *zink sulfat P* 15,0%, sambil diaduk setelah setiap penambahan. Biarkan selama 3 menit dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,04 M LV* menggunakan indikator *natrium amilum glikolat LP*. Lakukan penetapan blangko.

1 mL natium tiosulfat 0,04 M
setara dengan 29,85 mg $C_{13}H_{10}N_2.HCl.H_2O$

Klorheksidin hidroklorida

Larutan uji Timbang seksama 30 g pembalut yang telah diimpregnasi, tambahkan 140 mL air dan 60 mL *asam hidroklorida 1 N*, kocok selama 30 menit, enaptuangkan. Kocok residu selama 15 menit 2 kali, tiap kali dengan 100 mL campuran 7 volume air dan 3 volume *asam hidroklorida 1 N*, enaptuangkan setiap ekstrak. Encerkan kumpulan ekstrak dengan air hingga 1000 mL. Pada 40,0 mL larutan ini tambahkan

45 mL air dan 5 mL larutan *setrimida P* 20%, basakan dengan *natrium hidroksida 5 N*, terhadap *kertas lakmus P*, tambahkan 2 mL *brom P* 1,0% dalam *natrium hidroksida 10 N* dan kocok. Tambahkan 1 mL *isopropanol P* untuk menghilangkan buih, encerkan dengan air hingga 100 mL dan biarkan pada suhu 18° hingga 22° selama 25 menit. Ukur serapan dari larutan yang dihasilkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 480 nm.

Kurva kalibrasi Buat kurva kalibrasi serapan menggunakan larutan yang mengandung 0,001% sampai 0,005% *Klorheksidin Hidroklorida BPFI* dalam campuran 5 volume *asam hidroklorida 1 N* dan 95 volume air. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "Pada 40,0 mL larutan ini tambahkan...".Hitung kandungan $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2HCl$ menggunakan kurva kalibrasi.

Klorheksidin glukonat Lakukan penetapan seperti tertera pada *Klorheksidin Hidroklorida*, menggunakan larutan *Klorheksidin Glukonat BPFI* untuk membuat kurva kalibrasi. Hitung kandungan $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2C_6H_{12}O_7$.

Domifen bromida Gunakan *Metode I* atau *Metode II*. *Metode I* umumnya segera digunakan, tetapi pada pembalut tertentu, zat warna yang digunakan pada pembuatan pembalut dapat mengganggu warna biru normal lapisan kloroform pada waktu titrasi. Dalam hal ini gunakan *Metode II*.

Metode I Keringkan 5 g (w g) potongan-potongan kecil pembalut yang telah diimpregnasi pada suhu 105° sampai bobot tetap. Celupkan bahan yang telah kering dalam 100 mL *asam hidroklorida P-metanol 1 N* yang dibuat dengan mengalirkan gas *hidrogen klorida P* ke dalam *metanol P*, kocok selama 30 menit, enaptuangkan larutan; masukkan 50 mL ke dalam labu bulat alas datar, ,uapkan hingga 5 mL sampai 10 mL diatas tangas air dan biarkan dingin. Tambahkan 40 mL air dan 0,2 mL *biru bromofenol LP*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 2 N LV* sampai berwarna biru atau hijau dan tambahkan berlebih 5 mL. Tambahkan 3,0 g *natrium asetat anhidrat P* dan 10 mL *kloroform P*, kocok dan titrasi dengan larutan *natrium dodesil sulfat P 0,014%* hingga warna lapisan kloroform berubah menjadi tidak berwarna atau kuning (V_1 mL). Ulangi pengujian menggunakan 5 g kain pembalut dasar tanpa diimpregnasi dan tidak diberi zat perwarna yang telah diberi larutan 5,0 mL *domifen bromida P* 0,140% dalam *metanol P* dan telah didispersikan dan dikeringkan pada suhu 105° (V_2 mL). Hitung persentase $C_{22}H_{40}BrNO$, dengan rumus:

$$\frac{0{,}7\ V_1}{w\ V_2}$$

Metode II Buat kolom kromatografi sebagai berikut: Suspensikan sejumlah resin penukar anion basa kuat (Amberlit IRA-400, Deasidit FF-IP atau Zerolit FF) dalam *asam hidroklorida 2 N* dan biarkan selama 10 menit. Masukkan suspensi secukupnya ke dalam tabung kromatografi yang sesuai, dilengkapi gumpalan wol kaca pada ujungnya yang menyempit, hingga tinggi kolom lebih kurang 15 cm, cuci kolom dengan air hingga pH eluat 6 sampai 7, kemudian cuci beberapa kali dengan *metanol P*.

Keringkan 5 g potongan-potongan kecil bahan pembalut yang akan diuji pada suhu 105° hingga bobot tetap, celupkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL yang berisi 100 mL *metanol P* dan kocok selama 30 menit. Enaptuangkan cairan bagian atas yang jernih. Masukkan 50 mL ke dalam kolom melalui corong pisah dengan kecepatan lebih kurang 3 mL per menit, kumpulkan eluat dalam labu alas datar, cuci kolom dengan 40 mL *metanol P*, uapkan kumpulan eluat dan cucian di atas tangas air hingga volume 5 mL sampai 10 mL, biarkan dingin dan lakukan seperti tertera pada *Metode I*, mulai dari "Tambahkan 40 mL air dan ...".

KANDUNGAN ZAT ANTIMIKROBA <441>

Komponen penting dalam injeksi yang dikemas dalam wadah dosis ganda adalah zat atau zat-zat yang dapat mengurangi bahaya cemaran mikroba. Farmakope mensyaratkan pencantuman nama dan jumlah zat antimikroba pada etiket. Metode di bawah ini adalah untuk zat-zat yang paling umum digunakan untuk menunjukkan bahwa zat yang tertera memang ada tetapi tidak lebih dari 20% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Kadar pengawet antimikroba yang ditambahkan ke dalam sediaan parenteral dosis ganda atau dosis tunggal, sediaan telinga, hidung dan mata dapat berkurang selama masa berlakunya suatu produk. Karena diketahui bahwa kadar pengawet dalam sediaan dapat berkurang selama masa berlakunya produk, produsen hendaknya menentukan kadar pengawet terendah yang masih efektif dan produk tersebut harus diformulasikan sedemikian untuk meyakinkan bahwa kadar terendah ini dilampaui selama masa berlakunya produk. Pada saat pembuatan, produk harus mengandung sejumlah pengawet antimikroba seperti tertera pada etiket (dalam rentang ± 20%). Pencantuman jumlah pengawet yang tertera pada etiket bukan berarti bahwa jumlah tersebut tetap selama masa berlaku produk, tetapi merupakan pernyataan tentang jumlah yang ditambahkan, dalam batas proses, dan tidak melampaui 20%. Contoh pernyataan pada etiket "..... (unit) ditambahkan sebagai pengawet". *[Catatan*

.....(unit) berupa angka yang diikuti dengan satuan ukuran, misalnya 0,015 mg per mL atau 0,1%].

Zat-zat yang paling lazim digunakan adalah benzil alkohol; klorobutanol; fenol; 4 homolog ester asam p-hidroksibenzoat (metil, etil, propil, dan butil paraben); dan 2 senyawa raksa: fenil raksa(II) nitrat dan timerosal. Cara penetapan untuk fenol, benzil alkohol dan klorobutanol dengan kromatografi gas. Kromatografi cair kinerja tinggi digunakan untuk penetapan 4 homolog ester asam p-hidroksibenzoat dan timerosal. Sedangkan untuk fenil raksa(II) nitrat dengan metode polarografi.

METODE UMUM KROMATOGRAFI GAS DAN KROMAROGRAFI CAIR KINERJA TINGGI

Prosedur umum kromatografi gas berikut ini dapat digunakan untuk penetapan kuantitatif benzil alkohol, klorobutanol dan fenol. Buat *Larutan baku internal* dan *Larutan baku* untuk tiap senyawa seperti yang tertera di bawah ini. Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, buat *Larutan uji* dengan cara mencampur sejumlah *Larutan baku internal* dan sejumlah zat uji yang diukur saksama, hingga kadar zat antimikroba dan komposisi pelarutnya mendekati kadar dan komposisi *Larutan baku*. Parameter operasional kromatograf gas seperti yang tertera pada bagian ini.

Prosedur umum kromatografi cair kinerja tinggi berikut ini dapat digunakan untuk penetapan kuantitatif dari paraben dan timerosal. Buat *Larutan baku internal* dan *Larutan baku* untuk tiap senyawa seperti yang tertera di bawah ini. Kecuali dinyatakan lain, buat *Larutan uji* dengan cara mencampur sejumlah *Larutan baku internal* dan sejumlah zat uji yang diukur saksama, hingga kadar zat antimikroba dan komposisi pelarutnya mendekati kadar dan komposisi *Larutan baku*. Parameter operasional kromatograf cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada bagian ini.

Benzil Alkohol

Pengencer *Metanol P* dan air (20:80)

Larutan baku internal Larutkan sejumlah *fenol P* hingga kadar 3,8 mg per mL dalam *metanol P* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai hingga volume methanol adalah 10% dari volume labu. Tambahkan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 180 mg *benzil alkohol BPFI*, larutkan dalam 20,0 mL *metanol P* dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 40,0 mL *Larutan baku internal* dan tambahkan air sampai tanda. Larutan ini mengandung 1,8 mg per mL *benzil alkohol BPFI* dan 1,5 mg per mL fenol.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler 0,32 mm x 30 m, berisi bahan pengisi fase *G16* dengan tebal lapisan 0,5 µm. Gas pembawa gas *helium P* dengan laju alir 2 mL per menit. Perbandingan split 10:1. Waktu eluasi 20 menit. Suhu injektor dan detektor dipertahankan berturut-turut pada suhu 200° dan 310°. Suhu kolom diprogram sebagai berikut:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (°/menit)	Suhu akhir (°)	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
150	0	150	5
150	10	230	7

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara benzil alkohol dan fenol tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif benzil alkohol dan fenol berturut-turut adalah 1,0 dan 1,25. Faktor ikutan untuk benzil alkohol tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram ukur semua respon puncak. Hitung presentase benzil alkohol (C_7H_8O) dalam zat uji dengan rumus :

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respon puncak benzil alkohol terhadap fenol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.* C_S adalah kadar benzil alkohol dalam mg per mL *Larutan baku.* C_U adalah kadar benzil alkohol dalam mg per mL *Larutan uji* dihitung terhadap bobot yang ditimbang.

Klorobutanol

Pengencer *Metanol P* dan air (50:50)

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah 2,2,2 trikloroetanol larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 10 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Klorobutanol BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 5 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah 2,5 mL *Larutan baku persediaan* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal* dan tambahkan 0,5 mL *metanol P*. Encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung 1,25 mg per mL *Klorobutanol BPFI* dan 2 mg per mL 2,2,2-trikloroetanol.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah klorobutanol encerkan dengan air hingga kadar 2,5 mg per mL

Larutan uji Pipet 5,0 mL *Larutan uji persedian* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal* encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931> Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler 0,32 mm x 30 m, berisi bahan pengisi fase *G16* dengan tebal lapisan 0,25 µm. Gas pembawa gas *helium P* dengan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Perbandingan split 10:1. Waktu eluasi 12 menit. Suhu injektor dan detektor dipertahankan berturut-turut pada suhu 260° dan 280°, suhu kolom 135°.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara klorobutanol dan 2,2,2-trikloroetanol tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Waktu retensi relatif antara klorobutanol dan 2,2,2-trikloroetanol berturut-turut adalah 1,0 dan 1,4.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 0,5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram ukur semua respons puncak. Hitung persentase klorobutanol sebagai zat anhidrat ($C_4H_7Cl_3O$), dalam zat uji dengan rumus :

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respon puncak klorobutanol terhadap 2,2,2-trikloroetanol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.* C_S adalah kadar klorobutanol dalam mg per mL *Larutan baku.* C_U adalah kadar klorobutanol dalam mg per mL *Larutan uji* dihitung terhadap bobot yang ditimbang.

Fenol

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Benzil Alkohol BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 2 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Fenol BPFI* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 4 mg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 10 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini masing-masing mengandung 0,4 mg per mL *Fenol BPFI* dan *Benzil Alkohol BPFI*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931> Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler 0,32 mm x 30 m, berisi bahan pengisi fase *G16* dengan tebal lapisan 0,5 µm. Gas pembawa gas *helium P* dengan laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Perbandingan split 10:1. Waktu eluasi 20 menit. Suhu injektor dan detektor dipertahankan berturut-turut pada suhu 200° dan 310°, Suhu kolom diprogram sebagai berikut:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (°/menit)	Suhu akhir (°)	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
150	0	150	5
150	10	230	7

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara benzil alkohol dan fenol tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 untuk fenol; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Waktu retensi relatif antara benzil alkohol dan fenol berturut-turut adalah 0,85 dan 1,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam *kromatograf*, rekam kromatogram ukur semua respons puncak. Hitung persentase fenol (C_6H_6O), dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respon puncak antara fenol terhadap benzil alkohol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.* C_S adalah kadar fenol dalam mg per mL *Larutan baku.* C_U adalah kadar fenol dalam mg per mL *Larutan uji* dihitung terhadap bobot yang ditimbang.

Metilparaben dan Propilparaben

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Timbang saksama sejumlah *kalium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 7 g per liter.

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (65:35) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Etilparaben BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,013 mg per mL

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing sejumlah *Butilparaben BPFI*, *Propilparaben BPFI*, *Etilparaben BPFI*, *Metilparaben BPFI* dan *asam p-hidroksibenzoat P*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 0,01 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Metilparaben BPFI* dan *Propilparaben BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*

hingga kadar berturut-turut 0,2 mg per mL dan 0,03 mg per mL.

Larutan baku Pipet 5 mL *Larutan baku persediaan* masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 5 mL *Larutan baku internal*, ekstraksi 3 kali tiap kali dengan 10 mL *eter P*. Gabungkan ekstrak eter, saring melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Uapkan ekstrak sampai kering dan larutkan dalam 50 mL *Fase gerak*.

Larutan uji Pipet 5 mL zat masukkan ke dalam corong pisah, tambahkan 5 mL *Larutan baku internal*, ekstraksi 3 kali tiap kali dengan 10 mL *eter P*. Gabungkan ekstrak eter, saring melalui *natrium sulfat anhidrat P*. Uapkan ekstrak sampai kering dan larutkan dalam 50 mL *Fase gerak*.

Sistem kromatografi *Kromatograf cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor UV 272 nm, kolom pelindung 4,0 mm x 3-mm berisi bahan pengisi *L1*, kolom analitis 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir 1,3 mL per menit, waktu eluasi 10 menit.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara asam p-hidroksibenzoat dan metilparaben, tidak kurang dari 2,0, antara metilparaben dan etilparaben tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 untuk metilparaben dan propilparaben; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif untuk asam p-hidroksibenzoat, metilparaben, etilparaben, dan propilparaben berturut-turut adalah 0,58; 1,0; 1,4 dan 2,1.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam Kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase metilparaben ($C_8H_8O_3$) dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respon puncak antara metilparaben terhadap etilparaben dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. C_S adalah kadar *Metilparaben BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*. C_U adalah kadar metilparaben dalam mg per mL *Larutan uji* dihitung terhadap bobot yang ditimbang.

Hitung persentase propilparaben ($C_{10}H_{12}O_3$) dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respon puncak antara propilparaben terhadap etilparaben dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. C_S adalah kadar *Propilparaben BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*. C_U adalah kadar propilparaben dalam mg per mL *Larutan uji* dihitung terhadap bobot yang ditimbang.

Timerosal

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan A Campuran *asam trifluoroasetat P-air* (0,5:1000)

Fase gerak Campuran *metanol P-Larutan A* (60:40) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Timerosal BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 25 µg per mL

Sistem kromatografi *Kromatograf cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor UV 222 nm, kolom 2,1 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 2 µm, laju alir 0,35 mL per menit.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 2,5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam Kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase timerosal ($C_9H_9HgNaO_2S$) dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respon puncak timerosal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*. C_S adalah kadar *Timerosal BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*. C_U adalah kadar timerosal dalam µg per mL *Larutan uji* dihitung terhadap bobot yang ditimbang.

METODE POLAROGRAFI

Fenil Raksa(II) Nitrat

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 100 mg *fenil raksa(II) nitrat P*, larutkan dalam larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 250) dalam labu tentukur 1000-mL, jika perlu dihangatkan, tambahkan larutan *natrium hidroksida P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL dan lanjutkan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari "tambahkan 2 mL larutan *kalium nitrat P* (1 dalam 100)".

Larutan uji Pipet 10 mL zat uji, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 2 mL larutan *kalium nitrat P* (1 dalam 100) dan 10 mL *Larutan dapar borat basa* dan atur pH hingga 9,2 jika perlu dengan penambahan asam nitrat 2 N. Tambahkan 1,5 mL larutan segar *gelatin P* (1 dalam 1000), kemudian tambahkan *Larutan dapar borat basa* pH 9,2 sampai tanda.

Prosedur Masukkan sejumlah *Larutan uji* ke dalam sel polarograf, hilangkan udara dengan mengalirkan gas nitrogen ke dalam larutan selama 15 menit. Masukkan elektrode tetes raksa pada polarograf yang sesuai (Lakukan polarografi seperti tertera pada *Polarografi* <1161> dan rekam polarogram dari -0,6 volt hingga -1,5 volt terhadap elektrode kalomel jenuh. Tetapkan arus difusi $(i_d)_u$ dari *Larutan uji*, sebagai selisih antara arus sisa dan arus batas. Dengan cara yang sama dan bersamaan, lakukan penetapan arus difusi $(i_d)_s$ dari *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam µg, fenil raksa(II) nitrat ($C_6H_5HgNO_3$), per mL zat uji dengan rumus:

$$2{,}5C\left[\frac{(i_d)_u}{(i_d)_s}\right]$$

C adalah kadar fenil raksa(II) nitrat dalam µg per mL *Larutan baku*.

KAPASITAS PENETRALAN ASAM <451>

[Catatan Seluruh pengujian dilakukan pada suhu 37±3⁰].

Standardisasi pH meter Lakukan kalibrasi pH meter menggunakan *Larutan dapar baku kalium biftalat 0,05 M* dan *kalium tetraoksalat 0,05 M* seperti tertera pada *Penetapan pH* <1071>.

Pengaduk magnetik Masukkan 100 mL air ke dalam gelas piala 250 mL yang berisi batang pengaduk magnetik 40 mm x 10 mm yang dilapisi perfluorokarbon padat dan mempunyai cincin putaran pada pusatnya. Atur daya pengaduk magnetik hingga menghasilkan kecepatan pengadukan rata–rata 300± 30 putaran per menit, bila batang pengaduk terpusat dalam gelas piala, seperti yang ditetapkan oleh takometer optik yang sesuai.

Larutan uji

Serbuk Timbang saksama sejumlah zat uji seperti yang tertera dalam masing-masing monografi, masukan ke dalam gelas piala 250 mL, tambahkan 70 mL air dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Padatan efervesen Timbang saksama sejumlah zat uji setara dengan dosis terkecil dari yang tertera pada etiket, masukkan ke dalam gelas piala 250 mL, tambahkan 10 mL air dan goyang perlahan-lahan biarkan reaksi mereda. Tambahkan lagi 10 mL air dan goyang perlahan-lahan. Bilas dinding bagian dalam gelas piala dengan 50 mL air dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Suspensi dan Cairan lain Kocok wadah sampai isinya homogen dan tetapkan bobot jenisnya. Timbang saksama sejumlah campuran tersebut yang tertera pada etiket masukkan ke dalam gelas piala 250-mL, tambahkan air hingga jumlah volume lebih kurang 70 mL dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Tablet hisap (Lozenges) Timbang saksama tidak kurang dari 20 tablet hisap, hitung bobot rata-rata. Pilih dan timbang 2 tablet hisap, masukkan ke dalam gelas piala 250-mL berisi 70 mL air.

Tablet Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, hitung bobot rata-rata. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan dosis terkecil dari yang tertera pada etiket, masukkan ke dalam gelas piala 250-mL. Jika perlu pembasahan dengan tidak lebih dari 5 mL *etanol P* (yang telah dinetralkan sampai pH 3,5) dan campur sampai semuanya basah. Tambahkan 70 mL air dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Tablet kunyah Lakukan penyiapan seperti tertera pada *Tablet*.

Tablet harus dikunyah Masukkan 1 tablet ke dalam gelas piala 250-mL tambahkan 50 mL air dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Kapsul Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul, jika perlu bersihkan dengan kapas. Timbang saksama cangkang kapsul dan hitung bobot rata-rata isi kapsul. Campur homogen semua isi kapsul, dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Tablet*, dimulai dari *"Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan dosis terkecil dari yang tertera pada etiket, masukkan..."*

Prosedur untuk Serbuk, Padatan Efervesen, Susupensi dan Cairan lain, Tablet Hisap, Tablet, Tablet kunyah dan Kapsul Pipet 30 mL *asam hidroklorida 1,0 N LV* ke dalam *Larutan uji* sambil diaduk terus menggunakan *Pengaduk magnetik*. *[Catatan Bila kapasitas penetralan asam zat uji lebih besar dari 25 mEq, gunakan 60,0 mL asam hidroklorida 1,0 N LV dan lakukan modifikasi pada perhitungan]* Setelah penambahan asam, aduk selama 15 menit tepat, segera titrasi. Titrasi kelebihan asam hidroklorida dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* dalam waktu tidak lebih dari 5 menit sampai dicapai pH 3,5 yang stabil (selama 10 detik sampai 15 detik). Hitung jumlah mEq asam yang digunakan dengan rumus:

$$\text{Total mEq} = (30 \times N_{HCl}) - (V_{NaOH} \times N_{NaOH})$$

N_{HCl} dan N_{NaOH} berturut-turut adalah normalitas dari *asam hidroklorida LV* dan *natrium hidroksida LV*; V_{NaOH} adalah volume dari *natrium hidroksida LV* yang digunakan untuk titrasi. Hasil dinyatakan dalam mEq asam yang digunakan tiap g zat uji.

Prosedur untuk tablet harus dikunyah Pipet 30 mL *asam hidroklorida 1,0 N LV* ke dalam *Larutan uji* sambil diaduk terus menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 10 menit tepat, setelah penambahan asam. Hentikan sebentar pengadukan dan segera keluarkan zat yang lengket dari gelas piala menggunakan jarum panjang. Segera bilas jarum menggunakan 20 mL air, kumpulkan air bilasan dalam gelas piala, dan lanjutkan kembali pengadukan selama 5 menit tepat. Segera titrasi kelebihan asam hidroklorida dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* dalam waktu tidak lebih dari 5 menit sampai dicapai dengan pH 3,5 yang stabil (selama 10 detik sampai 15 detik). Hitung jumlah mEq asam yang digunakan oleh tablet yang diuji dengan rumus:

$$\text{Total mEq} = (30 \times N_{HCl}) - (V_{NaOH} \times N_{NaOH})$$

N_{HCl} dan N_{NaOH} berturut-turut adalah normalitas dari *asam hidroklorida LV* dan *natrium hidroksida LV*; V_{NaOH} adalah volume dari *natrium hidroksida LV* yang digunakan untuk titrasi. Hasil dinyatakan dalam mEq asam yang digunakan tiap g zat uji.

KELARUTAN DALAM ETANOL <461>

Timbang 1 mL minyak dalam gelas ukur bersumbat kaca 25 mL atau 30 mL dan masukkan ke dalam alat yang mempunyai suhu tetap yang dipertahankan pada suhu 19,8º hingga 20,2º. Dengan menggunakan buret berkapasitas tidak kurang dari 20 mL tambahkan etanol dengan kadar seperti dinyatakan pada monografi, tiap kali dengan 0,1 mL sampai larut sempurna kemudian tiap kali dengan 0,5 mL sampai jumlah 20 mL dan sering dikocok kuat. Catat volume etanol yang diperlukan untuk mendapatkan larutan jernih. Lanjutkan penambahan jumlah etanol dengan cara yang sama. Jika larutan menjadi berkabut atau keruh sebelum penambahan 20 mL etanol, catat volume pada saat terjadi kabut atau kekeruhan, dan juga volume pada saat kabut atau kekeruhan hilang. Jika tidak diperoleh larutan jernih dengan penambahan 20 mL etanol, ulangi pengujian dengan kadar etanol yang lebih tinggi.

Ketentuan yang digunakan

Larut dalam n bagian volume etanol (a%) atau lebih; jika larutan jernih dalam *n* bagian volume etanol, setelah penambahan selanjutnya dengan etanol berkekuatan sama hingga berjumlah 20 bagian volume, tetap jernih dibandingkan terhadap minyak yang tidak diencerkan.

Larut dalam n bagian volume etanol (a%), menjadi berkabut jika diencerkan; jika larutan jernih dalam *n* bagian volume manjadi berkabut dalam n_1 bagian volume *(n_1* kurang dari 20*)* dan tetap berkabut setelah penambahan bertahap berjumlah 20 bagian volume etanol.

Larut dalam n bagian volume etanol (a%), menjadi berkabut dalam n_1 bagian volume (n_1 kurang dari 20); jika larutan jernih dalam *n* bagian volume menjadi berkabut dan tetap berkabut setelah penambahan bertahap hingga jumlah n_2 bagian volume (n_2 kurang dari 20), kemudian menjadi jernih. Maka kelarutan minyak menguap dalam etanol (a%) adalah 1 bagian volume dalam *n* bagian volume dan berkabut antara n_1 dan n_2 bagian volume.

Larut dengan kekeruhan; jika larutan etanol berwarna sedikit kebiruan sama dengan yang ditimbulkan dengan penambahan 0,5 mL *perak nitrat 0,1 N* dan 0,1 mL *asam nitrat P* pada 50 mL larutan *natrium klorida P* 0,0012%, campur, biarkan selama 5 menit.

CEMARAN SENYAWA ORGANIK MUDAH MENGUAP <471>

Metode berikut diberikan untuk penetapan cemaran senyawa organik mudah menguap dalam bahan Farmakope. Metode khusus yang digunakan dan jenis metode yang diperlukan diuraikan di dalam masing-masing monografi.

Pengujian yang tidak perlu dapat diabaikan jika produsen memberikan jaminan, berdasarkan data yang jelas dari proses pembuatan dan penanganan terkendali dan penyimpanan bahan, bahwa tidak ada kecenderungan adanya pelarut beracun spesifik, dan bahan jika diuji, akan memenuhi persyaratan yang ditetapkan, seperti tertera pada *Ketentuan dan Persyaratan Umum. [Catatan Air bebas senyawa organik seperti tertera pada metode berikut, jika dilakukan kromatografi tidak memberikan puncak ikutan yang berarti].*

Etilen Oksida Pengujian etilena oksida dilakukan hanya jika disebutkan dalam masing-masing monografi. Parameter larutan baku dan metode penetapan diuraikan dalam masing-masing monografi. Batas kadar tidak lebih dari 10 bpj.

Metode I

Lakukan kromatografi gas seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pada prosedur berikut digunakan kromatograf gas yang dilengkapi dengan program suhu, dengan kolom tabuler terbuka berlubang lebar dengan dinding bersalut dan detektor ionisasi nyala.

Larutan baku Buat larutan, dalam air bebas senyawa organik atau pelarut seperti tertera pada monografi, yang mengandung 1,0 µg *kloroform P* dan masing-masing 2,0 µg *benzena P*, *1,4-dioksan P*, *metilena klorida P* dan *trikloroetilena P* per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, sistem injeksi tanpa celah, kolom analitik leburan silika 0,53 mm x 30 m, diameter dalam disalut dengan fase diam G27 sambung silang secara kimia setebal 5 µm dan kolom pelindung silika 0,53 mm x 5 m, diameter dalam dideaktivasi dengan fenilmetil siloksan. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan kecepatan linier lebih kurang 35 cm per detik *[Catatan Dapat digunakan nitrogen P]*. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 70° dan 260°. Atur suhu kolom sebagai berikut: pertahankan suhu 35° selama 5 menit, kemudian naikkan suhu hingga 175° dengan kecepatan 8° per menit, diikuti dengan kenaikan suhu hingga 260° dengan kecepatan 35° per menit dan pertahankan suhu paling sedikit 16 menit. Suntikkan *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: sistem dinyatakan sesuai jika menghasilkan kromatogram yang semua komponen dalam *Larutan baku* terpisah, resolusi, *R*, antara dua komponen tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif dari respons puncak masing-masing pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak. Identifikasi setiap puncak pada kromatogram *Larutan uji*, berdasarkan waktu retensi, dan hitung jumlah cemaran senyawa organik mudah menguap yang tertdeteksi. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, jumlah masing-masing cemaran senyawa organik mudah menguap dalam zat uji tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Cemaran senyawa organik mudah menguap	Batas (bpj)
Benzena	100
Kloroform	50*
1,4-Dioksan	100
Metilen klorida	100
Trikloroetilen	100

*Batas kurang dari 100 bpj berdasarkan toksisitas yang relatif lebih besar.

Metode II

Lakukan kromatografi gas seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Gunakan kromatograf gas dengan teknik dinamika ruang kosong di bagian atas untuk prosedur berikut. Cemaran senyawa organik mudah menguap ditangkap dalam penangkap jerap dan gas pendorong dilepaskan. Cemaran senyawa organik mudah menguap yang terperangkap dibebaskan dari perangkap dengan memanaskan perangkap dan mengaliri kembali perangkap dengan gas pembawa ke dalam kromatograf.

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Metode I*.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Metode I*.

Alat perangkap dan pendorong Alat ini terdiri dari 3 bagian yang terpisah: pendorong zat uji, perangkap dan alat pembebas. Pendorong zat uji dirancang agar dapat menerima 5 mL zat uji dengan kolom air yang kedalamannya tidak kurang dari 3 cm. Ruang kosong di bagian atas yang berisi gas antara kolom air dan perangkap mempunyai jumlah volume kurang dari 15 mL. Gas pendorong yang dilewatkan melalui kolom air membentuk gelembung udara yang terbagi halus dengan diameter kurang dari 3 mm pada waktu keluar pertama kali. Gas pendorong yang dialirkan tidak lebih dari 5 mm dari dasar kolom air.

Perangkap mempunyai panjang tidak kurang dari 25 cm dan diameter dalam tidak kurang dari 2,67 mm. Perangkap dikemas dengan zat penjerap dengan panjang minimal seperti yang tertera di bawah ini, mulai dari tempat masuk gas pada perangkap dengan urutan sebagai berikut: 7,7 cm polimer 2,6-difenilena oksida; 7,7 cm silika gel dan 7,7 cm arang tempurung kelapa.

Alat pembebas harus tahan pada pemanasan perangkap yang cepat sampai 250°. Perangkap tidak boleh dipanaskan lebih dari 250°. Kondisikan perangkap terpasang pada awal penggunaan, pada suhu 225° selama semalam dengan gas inert dengan laju aliran tidak kurang dari 20 mL per menit. Pada penggunaan sehari-hari, kondisikan perangkap lebih dahulu pada suhu 225° selama 15 menit.

Sistem kromatografi Alat perangkap dan pendorong dihubungkan dengan kromatograf gas yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, dan kolom kaca 2 mm x 2,44 m diameter dalam berisi bahan pengisi 1% fase diam *G25* pada partikel penyangga *S12*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir yang dipertahankan 40 mL per menit. Atur suhu kolom sebagai berikut; pertahankan pada suhu 45° selama 3 menit, kemudian naikkan hingga 220° dengan kecepatan 8° per menit dan pertahankan suhu pada 220° selama 15 menit.

Prosedur Atur gas pendorong *nitrogen P* hingga laju aliran 40 mL per menit, masukkan secara terpisah masing-masing 5,0 mL *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam pendorong zat uji dan dorong selama 10 menit (lebih kurang 0,1 menit) pada suhu ruang. Setelah 10 menit, hubungkan perangkap dengan kromatograf. Atur alat ke posisi desorpsi dan mulai atur suhu kolom. Alirkan senyawa organik mudah menguap yang terperangkap ke dalam kromatograf dengan pemanasan perangkap secara cepat sampai

pada suhu 180° dan pertahankan suhu ini selama 4 menit sambil aliri kembali perangkap dengan nitrogen dengan laju aliran 40 mL per menit. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Sistem dinyatakan sesuai jika menghasilkan kromatogram dengan semua komponen dalam *Larutan baku* terpisah: resolusi, *R*, antara dua komponen tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif dari respons puncak masing-masing tidak lebih dari 10%. Identifikasi setiap puncak pada kromatogram *Larutan uji*, berdasarkan waktu retensi. Hitung jumlah cemaran senyawa organik mudah menguap dalam zat uji yang digunakan. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, jumlah setiap cemaran senyawa organik mudah menguap tidak lebih dari batas seperti tertera pada *Tabel 1*.

Metode III

Gunakan kromatograf gas dengan teknik dinamik ruang kosong di bagian atas seperti tertera pada *Metode II*, kecuali untuk deteksi dan penetapan kadar, gunakan spektrometer massa.

Larutan baku, Larutan uji dan **Alat perangkap dan pendorong** Buat seperti tertera pada *Metode II*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Metode II* kecuali kromatograf dihubungkan dengan spektrometer massa sebagai penganti detektor ionisasi nyala. Spektrometer massa harus mampu mencacah dari 20 unit hingga 260 unit massa atom tiap 7 detik atau kurang, menggunakan energi elektron 70 volt (nominal) secara ionisasi impak elektron. Penghubung antara kromatograf dan spektrometer massa sebaiknya seluruhnya terbuat dari kaca atau bahan sejenis kaca. Kaca dapat dideaktivasi dengan cara silanisasi menggunakan diklorodimetilsilan.

Sistem komputer yang dapat mengakuisisi secara terus-menerus dan menyimpan seluruh spektrum massa yang diperoleh selama proses kromatografi harus dihubungkan dengan spektrometer massa.

Komputer harus mempunyai perangkat lunak yang dapat mencari setiap arsip data kromatograf gas/spektrometer massa untuk ion-ion dengan massa yang spesifik dan membuat kurva kumpulan ion-ion terhadap waktu atau nomor cacah. Cara ini disebut sebagai Profil Arus Ion Terekstraksi (PAIT). Perangkat lunak juga harus tersedia untuk integrasi antara waktu tertentu atau batas nomor cacah dari kumpulan tiap PAIT.

Metode IV

Larutan baku Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dalam *Metode I*. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam vial dengan septum dan tutup bergerigi, berisi 1 g *natrium sulfat P*, dan disegel. Panaskan vial bersegel pada suhu 80° selama 60 menit.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* dalam *Metode I*. Jika bahan tidak larut dalam air, suspensi dapat digunakan sebagai pengganti larutan jernih. Pipet 5 mL larutan ke dalam vial dengan septum dan tutup bergerigi, berisi 1 g *natrium sulfat P*, dan disegel. Panaskan vial bersegel pada suhu 80° selama 60 menit.

Sistem kromatografi dan **Prosedur** Lakukan seperti tertera pada *Metode V*, kecuali pada penyuntikan, gunakan alat suntik kedap gas yang dipanaskan, dengan ruang kosong di bagian atas 1 mL.

Metode V

Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku dan **Larutan uji** Lakukan seperti tertera pada *Metode I*.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala, kolom analitik leburan silika 0,53 mm x 30 m diameter dalam yang disalut fase diam G43 setebal 3,0 µm, kolom pelindung silika 0,5 mm x 5 m diameter dalam yang dideaktivasi dengan fenilmetil siloksan dan sistem injeksi tanpa celah. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan kecepatan linier lebih kurang 35 cm per detik. Suhu injektor dan suhu detektor masing-masing dipertahankan pada 140° dan 260°. Atur suhu kolom sebagai berikut: Pertahankan suhu pada 40° selama 20 menit, kemudian naikkan dengan cepat hingga suhu 240° dan pertahankan selama 20 menit.

Suntikkann *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: sistem dinyatakan sesuai jika menghasilkan kromatogram dengan semua komponen dalam *Larutan baku* terpisah, resolusi, *R*, antara dua komponen tidak kurang dari 3 dan simpangan baku relatif masing-masing respons puncak pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Metode I*, volume injeksi lebih kurang 1 µl.

Metode VI

Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku dan **Larutan uji** Lakukan seperti tertera pada *Metode I*.

Sistem kromatografi *Kromatograf gas* dilengkapi detektor ionisasi nyala. Kondisi kolom dan suhu kolom, dipilih dari *Tabei 2*, yang ditetapkan dalam masing-masing monografi. Gas pembawa, kecepatan linier atau laju alir, suhu detektor, dan suhu injektor disesuaikan dengan dimensi kolom dan suhu kolom yang dipilih dalam *Tabel 2*. Suntikkan *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: sistem sesuai jika menghasilkan kromatogram dengan semua komponen dalam *Larutan baku* terpisah,

resolusi; *R*, antara dua komponen tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif masing-masing respons puncak pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15%.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Metode I*, volume injeksi lebih kurang 1 µl.

Metode untuk Melilena Klorida dalam Tablet Salut

Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Batas metilena klorida adalah 500 µg per hari, berdasarkan dosis maksimum per hari yang tertera pada penandaan.

Larutan persediaan Masukkan saksama 3,8 µl (setara 5 mg) *metilena klorida P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air bebas senyawa organik sampai tanda.

Larutan baku *[Catatan Untuk penyiapan larutan, hilangkan terlebih dahulu selaput dari tablet salut]*. Masukkan sejumlah tablet utuh, setara dengan lebih kurang 1 g, ke dalam labu bersumbat kaca. Pipet 20 mL *Larutan persediaan* ke dalam labu tersebut, tutup rapat, letakkan dalam tangas ultrasonik sampai semua tablet hancur sempurna dan sentrifus. Pipet 2 mL beningan ke dalam vial yang dilengkapi dengan septum dan tutup logam bergerigi, dan segel. Letakkan vial dalam tangas air dengan suhu yang dipertahankan pada 85°, biarkan selama lebih kurang 20 menit.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Larutan baku* dengan menggunakan 20 mL air bebas senyawa organik sebagai pengganti 20 mL *Larutan persediaan*.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan dalam air bebas senyawa organik berisi masing-masing 5 µg *etanol P* dan *metilena klorida P* per mL. Pindahkan 2,0 mL larutan ke dalam vial yang dilengkapi dengan septum dan tutup logam bergerigi, dan segel. Letakkan vial dalam tangas air pada suhu 85°, biarkan selama 20 menit.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 0,2% fase diam *G39* pada pertikel penyangga *S7*. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 20 mL per menit. Suhu injektor dan suhu detektor dipertahankan pada 200°. Atur suhu kolom sebagai berikut: pertahankan suhu pada 80° selama 2 menit, kemudian naikkan sampai suhu 150° dengan kecepatan 30° per menit, kemudian pertahankan suhu 150° selama 5 menit. Suntikkan 1 mL fase gas dari *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara etanol dan metilena klorida tidak kurang dari 1,5, dan waktu retensi relatif puncak etanol lebih kurang 0,8 terhadap puncak metilena klorida. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 5,0%.

Tabel 2

Kondisi kromatografi	Penentuan kolom	Ukuran kolom	Suhu kolom
A	S_3	3 mm x 2 m	190°
B	S_2	3 mm x 2,1 m	160°
C	G_{16}	0,53 mm x 30 m	40°
D	G_{39}	3 mm x 2	65°
E	G_{16}	3 mm x 2	70°
F	S_4	2 mm x 2,5	Pertahankan 120° (35 menit), Gradien 120° - 200° (2°/menit) Pertahankan 20 menit
H	G_{14}	2 mm x 2,5	Pertahankan 45° (3 menit), Gradien 45° - 120° (8°/menit) Pertahankan 15 menit
I	G_{27}	0,53 mm x 30 m	Pertahankan 35° (5 menit), 35° - 175° (8°/menit) 175° - 260° (35°/menit) Pertahankan 16 menit
J	G_{16}	0,33 mm x 30 m	Pertahankan 50° (20 menit), 50° - 165° (6°/menit) Pertahankan 20 menit

Prosedur Gunakan alat suntik kedap gas, suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 mL) gas dari ruang kosong di bagian atas *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Tetapkan, berdasarkan perbandingan waktu retensi, adanya metilena klorida dalam *Larutan uji*. Tetapkan jumlah metilena klorida yang terdeteksi, dalam µg per tablet. Hitung jumlah maksimum metilen klorida, dalam µg per tablet per hari yang diperbolehkan dalam unit dosis dengan rumus:

Jumlah maksimum yang diperbolehkan (µg/hari/tablet) =

$$\frac{\textit{500 (µg/hari)}}{\textit{Dosis maksimum per hari (mg)}} \; X \; \textit{kekuatan tablet seperti yang tertera pada etiket (mg/tablet)}$$

Jumlah metilena klorida yang terdeteksi per tablet tidak boleh lebih dari jumlah maksimum yang diperbolehkan menurut hasil perhitungan.

CEMARAN UMUM <481>

Uji cemaran umum yang tertera pada masing-masing monografi digunakan untuk menilai profil cemaran suatu bahan. Cemaran umum didefenisikan sebagai bahan yang ada dalam senyawa obat dan/atau sediaan obat dalam jumlah tertentu mempunyai aktivitas biologi yang tidak diinginkan. Cemaran ini dapat timbul akibat sintesa, proses pembuatan sediaan, atau peruraian bahan. Dalam beberapa kasus, cemaran yang berisiko terhadap kesehatan dapat diidentifikasi. Pada bab ini masing-masing cemaran tidak akan diidentifikasi, uji terpisah mungkin diperlukan untuk memastikan bahwa cemaran yang diidentifikasi telah memenuhi persyaratan batas seperti tertera dalam definisi cemaran umum. Pemilihan uji dan penetapan kadar memungkinkan untuk menetapkan jumlah cemaran yang dapat diterima pada suatu bahan untuk digunakan.

Pelaporan dan persyaratan Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, jumlah cemaran umum tidak lebih dari 2,0%.

Jika pada monografi tertera batas komponen tertentu dan/atau cemaran atau produk terurai yang dapat diidentifikasi, cemaran umum tidak termasuk dalam perhitungan total cemaran kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Komponen yang ada bersama-sama dalam bahan didefinisikan sebagai bahan tertentu dari sediaan obat yang tidak dianggap sebagai cemaran dalam konteks Farmakope. Contoh komponen yang ada bersama-sama dalam bahan ini adalah campuran isomer geometrik dan optik (atau rasemat) dan antibiotik. Komponen lain yang dianggap toksik karena efek biologis tertentu yang tidak diinginkan tidak disebut sebagai komponen yang ada bersama-sama dengan bahan.

Metode Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, perhitungan persentase dan jumlah cemaran umum ditetapkan dengan metode relatif daripada membandingkan dengan masing-masing baku pembanding. Deteksi cemaran lain yang tidak spesifik juga sesuai dengan metode ini.

Uji khas cemaran umum menggunakan teknik Kromatografi lapis tipis, lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Uji untuk senyawa sejenis atau kemurnian kromatografi dapat juga digunakan untuk evaluasi cemaran umum. Metode lain (seperti Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, Kromatografi Lapis Tipis Kinerja Tinggi) dapat juga digunakan sebagai metode alternatif dengan alasan yang jelas. Jika tidak dicantumkan pada masing-masing monografi, gunakan metode berikut.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan pelarut seperti tertera pada monografi, hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. *[Catatan Pemanasan atau sonikasi dapat dilakukan untuk melarutkan jika hal ini tidak merusak bahan.]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Baku Pembanding FI* larutkan dan encerkan dengan pelarut seperti tertera pada monografi hingga kadar 0,01; 0,05; 0,1 dan 0,2 mg per mL. *[Catatan Pemanasan atau sonikasi dapat dilakukan untuk melarutkan jika hal ini tidak merusak bahan]*.

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* menggunakan lempeng *silika gel P* setebal 0,25 mm dan *Fase gerak* seperti tertera pada monografi. Totolkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku*, gunakan aliran *nitrogen P* untuk mengeringkan bercak. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan di udara. Amati lempeng menggunakan teknik penampakan bercak yang tertera. Tentukan intensitas relatif bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* dengan membandingkan terhadap kromatogram *Larutan baku*.

Petunjuk Teknik Penampak Bercak

(1) Gunakan cahaya ultra violet pada 254 nm atau 366 nm.

(2) Gunakan *iodoplatinat LP*.

(3) *Larutan A* Buat campuran 850 mg *bismut subnitrat P* dengan 40 mL air dan 10 mL *asam asetat glasial P*.

Larutan B Larutkan 8 g *kalium iodida P* dalam 20 mL air.

Campur *Larutan A* dan *B* hingga diperoleh *Larutan persediaan* yang dapat disimpan beberapa bulan dalam botol gelap. Campur 10 mL *Larutan persediaan* dengan 20 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air sampai 100 mL, untuk larutan penampak bercak.

(4) *Pereaksi penampak bercak ninhidrin* Larutkan 200 mg *ninhidrin P* dalam 100 mL *etanol P*, panaskan lempeng setelah penyemprotan.

(5) *Pereaksi penampak bercak asam* Tambahkan perlahan-lahan dan hati-hati sambil diaduk, 10 mL *asam sulfat P* ke dalam 90 mL *etanol P* dalam tangas es. Semprot lempeng dan panaskan sampai timbul bercak.

(6) *Pereaksi penampak bercak dikromat-asam* Tambahkan *kalium dikromat P* secukupnya ke dalam 100 mL *asam sulfat P* hingga diperoleh larutan jenuh. Semprot lempeng, dan panaskan sampai timbul bercak.

(7) *Vanilin* Larutkan 1 g *vanilin P* dalam 100 mL *asam sulfat P*.

(8) *Kloramin T-asam trikloroasetat* Campur 10 mL dalam larutan kloramin T 3 % dalam air dengan 40 mL larutan *asam trikloroasetat P* 25% dalam *etanol P*. Buat larutan segar sebelum digunakan.

(9) *Folin-C* Tambahkan 10 g *natrium tungstat P* dan 2,5 g *natrium moblidat P* ke dalam 70 mL air, tambahkan 5 mL larutan *asam fosfat P* 85% dan 10 mL larutan *asam hidroklorida P* 36%, refluks larutan ini selama 10 jam.

(10) $KMnO_4$ Larutkan 100 mg *kalium permanganat P* dalam 100 mL air.

(11) *DAB* Campur 1 g *p-dimetilamino-benzaldehida P* dalam 100 mL *asam hidroklorida 0,6 N*.

(12) *DAC* Campur 100 mg *p-dimetilamino-sinamaldehida P* dalam 100 mL *asam hidroklorida 1 N*.

(13) *Besi(III) sianida* Campur sejumlah volume sama larutan *besi(III) klorida P* 1% dan larutan *kalium besi(II) sianida P* 1%. Gunakan segera.

(14) *Fast Blue B - Pereaksi A* larutkan 500 mg garam Fast Blue B dalam 100 mL air.

Pereaksi B Natrium hidroksida 0,1 N.

Semprot mula-mula dengan *Pereaksi A*, kemudian dengan *Pereaksi B*.

(15) *Besi(III) sianida basa* Encerkan 1,5 mL larutan *kalium besi (III) sianida P* 1% dengan air hingga 20 mL, tambahkan 10 mL larutan *natrium hidroksida P* 15%.

(16) *Pereaksi penampak bercak iodum* Buat larutan *iodum P* 0,5 % dalam *kloroform P*.

(17) Letakkan lempeng selama 10 menit dalam bejana tertutup yang telah dijenuhkan dengan uap iodum dan pada dasar bejana terdapat hablur *iodum P*.

(18) *Larutan A* Larutkan *kalium iodida P* dalam 50 mL air.

Larutan B buat larutan 500 mg *pati larut P* dalam 50 mL air panas.

Segera sebelum digunakan, campur sejumlah volume sama *Larutan A* dan *Larutan B*.

(19) *PTSS* Larutkan 20 g *asam p-toluenasulfonat P* dalam 100 mL *etanol P*, semprot lempeng, keringkan selama 15 menit pada suhu 110°, amati dibawah cahaya ultra violet pada 366 nm.

(20) *Pereaksi penampak bercak o-tolidina* Larutkan 160 mg *o-tolidina P* dalam 30 mL *asam asetat glasial P*. Encerkan dengan air hingga 500 mL, tambahkan 1 g *kalium iodida P*, aduk hingga larut.

(21) Campur 3 mL larutan *asam kloroplatinat P* (1 dalam 10), dengan 97 mL air, kemudian tambahkan 100 mL larutan *kalium iodida P* (6 dalam 100) untuk membuat pereaksi penampak bercak.

(22) *Pereaksi penampak bercak metanol-iodum* Buat campuran *iodum LP* dan *metanol P* (1:1).

LEMAK DAN MINYAK LEMAK <491>

Definisi dan prosedur umum berikut digunakan untuk lemak, minyak lemak, malam, resin, balsam dan zat-zat sejenis.

Penyiapan Contoh Bila contoh minyak menunjukkan kekeruhan yang disebabkan oleh pemisahan stearin, hangatkan wadah dalam tangas air pada suhu 50° sampai minyak jernih, atau bila minyak pada penghangatan tidak menjadi jernih, saring melalui kertas saring kering pada corong yang terletak di dalam mantel air panas. Campur dengan baik, dan timbang sekaligus sebanyak yang diperlukan untuk berbagai penetapan, sebaiknya menggunakan botol berpipet tetes, atau buret timbang. Jaga contoh tetap meleleh, jika pada suhu kamar berupa padatan, sampai diperoleh sejumlah yang diperlukan.

Bobot Jenis Tetapkan bobot jenis lemak atau minyak lemak seperti tertera pada *Penetapan Bobot Jenis* <981>.

Suhu Lebur Tetapkan suhu lebur seperti tertera pada *Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur* <1021> *Metode lV.*

Bilangan Asam (Asam Lemak Bebas) Keasaman lemak dan minyak lemak dinyatakan sebagai jumlah mL alkali 0,1 N yang diperlukan untuk menetralkan asam bebas dalam 10,0 g zat. Keasaman sering dinyatakan sebagai *Bilangan asam,* yaitu jumlah mg kalium hidroksida yang diperlukan untuk menetralkan asam bebas dalam 1,0 g zat. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan *Metode I*.

Metode I

Prosedur Kecuali dinyatakan lain, timbang saksama lebih kurang 10,0 g zat, larutkan dalam labu yang berisi 50 mL campuran sama banyak *etanol P-eter P* dan telah dinetralkan terhadap *fenoftalein LP* dengan kalium hidroksida 0,1 N atau natrium hidroksida 0,1 N, kecuali dinyatakan lain. Bila contoh tidak larut dalam pelarut dingin, hubungkan labu dengan pendingin yang sesuai dan hangatkan perlahan-lahan, sambil sering dikocok sampai contoh larut. Tambahkan 1 mL *fenolftalein LP*, dan titrasi dengan *kalium hidroksida 0,1 N LV* atau *natrium hidroksida 0,1 N LV* sampai larutan berwarna merah muda lemah yang tetap setelah dikocok selama 30 detik. Hitung *Bilangan asam* atau jumlah mL alkali 0,1 N yang diperlukan untuk menetralkan 10,0 g contoh (asam lemak bebas). Hitung *Bilangan asam* dengan rumus:

$$56{,}11V \times \frac{N}{W}$$

56,11 adalah bobot molekul kalium hidroksida; *V* adalah volume, dalam mL; *N* adalah normalitas larutan kalium hidroksida atau larutan natrium hidroksida; *W* adalah bobot dalam g zat yang digunakan.

Jika volume *kalium hidroksida 0,1 N LV* atau *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang diperlukan untuk titrasi kurang dari 2 mL, dapat digunakan titran lebih encer, atau jumlah contoh disesuaikan. Hasil dapat dinyatakan dalam volume titran yang digunakan atau dalam kesetaraan volume kalium hidroksida 0,1 N atau natrium hidroksida 0,1 N.

Jika minyak telah dijenuhkan dengan karbon dioksida untuk tujuan pengawetan, refluks perlahan-lahan larutan etanol-eter selama 10 menit sebelum titrasi. Minyak juga dapat dibebaskan dari karbon dioksida dengan menempatkannya pada cawan dangkal di dalam desikator vakum selama 24 jam sebelum contoh ditimbang.

Metode II

Prosedur Buat 125 mL campuran sama banyak *isopropanol P* dan *toluen P*. Sebelum digunakan, tambahkan 2 mL larutan *fenoftalein P* 1% dalam *isopropanol P* dan netralkan dengan basa sampai berwarna merah muda lemah. Timbang saksama sejumlah contoh cair, yang telah tercampur baik, seperti tertera pada tabel di bawah ini dan larutkan dalam campuran larutan yang sudah dinetralkan. Bila contoh tidak larut dalam pelarut dingin, hubungkan labu dengan pendingin yang sesuai dan hangatkan perlahan-lahan, sambil sering dikocok sampai contoh larut. Kocok kuat selama titrasi dengan *kalium hidroksida 0,1 N LV* atau *natrium hidroksida 0,1 N LV* sampai berwarna merah muda dengan intensitas yang sama dengan pelarut yang sudah dinetralkan. Hitung jumlah asam lemak seperti tertera pada *Metode I*.

Bilangan Asam	Bobot contoh (g)
0-1	20
1-4	10
4-15	2,5
15-74,9	0,5
≥ 75,0	0,1

Bilangan Ester adalah jumlah mg kalium hidroksida yang diperlukan untuk menyabunkan ester dalam 1,0 g zat. Jika *Bilangan penyabunan* dan *Bilangan asam* telah ditetapkan, selisih antara keduanya menunjukkan *Bilangan ester*, *Bilangan ester = Bilangan penyabunan – Bilangan asam*.

Prosedur Timbang saksama sejumlah 1,5 g hingga 2 g zat dalam labu 250 mL yang telah ditara, tambahkan 20 mL hingga 30 mL *etanol P* yang telah dinetralkan, kocok. Tambahkan 1 mL *fenolftalein LP*, dan titrasi dengan *kalium hidroksida-etanol* 0,5 *N LV* sampai asam bebas dinetralkan. Tambahkan 25,0 mL *kalium hidroksida-etanol 0,5 N LV*, lakukan seperti tertera pada *Bilangan penyabunan* mulai dengan "Panaskan labu ..." dan abaikan penambahan *fenolftalein LP*. Hitung *Bilangan ester* dengan rumus:

$$\frac{56{,}11 \times N \times (V_B - V_T)}{W}$$

56,11 adalah bobot molekul kalium hidroksida; V_T dan V_B berturut-turut adalah volume dalam mL dari asam hidroklorida 0,5 N yang diperlukan dalam penetapan contoh dan penetapan blangko; *N* adalah normalitas larutan asam hidroklorida; *W* adalah bobot dalam g zat yang digunakan.

Bilangan Hidroksil adalah jumlah mg kalium hidroksida yang setara dengan kandungan hidroksil dalam 1,0 g zat.

Pereaksi piridina-anhidrida asetat Buat campuran segar, 3 bagian volume *piridina P* yang baru dibuka atau baru didestilasi dengan 1 bagian volume *anhidrida asetat P* yang baru dibuka atau baru didestilasi.

Prosedur Timbang saksama sejumlah zat sesuai dengan tabel di bawah ini, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 250 mL, dan tambahkan 5,0 mL *Pereaksi piridina-anhidrida asetat.* Masukkan 5,0 mL *Pereaksi piridina-anhidrida asetat*, sebagai blangko ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 250 mL kedua. Hubungkan kedua labu dengan pendingin refluks dengan sambungan asah yang sesuai, panaskan di atas tangas uap selama

1 jam, pada masing-masing labu tambahkan 10 mL air melalui pendingin, dan panaskan lagi di atas tangas uap selama 10 menit. Dinginkan, dan ke dalam masing-masing labu tambahkan 25 mL *butanol P*, yang telah dinetralkan terhadap *fenolftalein LP* dengan kalium hidroksida-etanol 0,5 N, dengan menuangkan 15 mL melalui masing-masing pendingin dan setelah pendingin dilepas, bilas dinding kedua labu dengan 10 mL sisanya. Ke dalam masing-masing labu tambahkan 1 mL *fenolftalein LP*, dan titrasi dengan *kalium hidroksida-etanol 0,5 N LV*. Catat volume dalam mL, yang diperlukan pada penetapan larutan uji sebagai T dan yang diperlukan oleh blangko sebagai B. Dalam labu Erlenmeyer 125 mL, campur lebih kurang 10 g zat yang ditimbang saksama, dengan 10 mL *piridina P* yang baru didestilasi, dan telah dinetralkan terhadap *fenolftalein LP*, tambahkan 1 mL *fenolftalein LP*, dan titrasi dengan *kalium hidroksida-etanol 0,5 N LV*, catat volume dalam mL, yang digunakan oleh asam bebas dalam contoh sebagai *A*. Hitung *Bilangan hidroksil* dengan rumus:

$$\left(\frac{56{,}11\ N}{W}\right)\left[B + \left(\frac{WA}{C}\right) - T\right]$$

W dan C berturut-turut adalah bobot dalam g zat yang digunakan untuk asetilasi dan untuk penetapan asam bebas; *N* adalah normalitas kalium hidroksida-etanol; *56,11* adalah bobot molekul kalium hidroksida. Jika Bilangan asam dalam zat sudah diketahui, hitung *Bilangan hidroksil* dengan rumus:

$$\left(\frac{56{,}11\ N}{W}\right)(B - T) + Bilangan\ asam$$

W adalah bobot dalam g zat yang digunakan dalam asetilasi; *N* adalah normalitas kalium hidroksida-etanol; *56,11* adalah bobot molekul kalium hidroksida.

Perkiraan bilangan hidroksil	Bobot contoh (g)
0 sampai 20	10
20 sampai 50	5
50 sampai 100	3
100 sampai 150	2
150 sampai 200	1,5
200 sampai 250	1,25
250 sampai 300	1,0
300 sampai 350	0,75

Bilangan Iodum adalah jumlah g iodum yang diserap oleh 100 g zat, pada kondisi yang ditetapkan. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, tetapkan *Bilangan iodum* dengan *Metode I*.

Metode I (Metode Hanus)

Prosedur Timbang saksama sejumlah zat sesuai dengan tabel di bawah ini, masukkan ke dalam labu iodum 250 mL, larutkan dalam 10 mL *kloroform P*, tambahkan 25,0 mL *iodobromida LP*, tutup rapat, biarkan selama 30 menit di tempat terlindung cahaya, dengan sesekali dikocok. Tambahkan berturut-turut 30 mL *kalium iodida LP* dan 100 mL air, dan titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, kocok kuat-kuat setelah setiap penambahan tiosulfat. Bila warna iodum menjadi agak pucat, tambahkan 3 mL *kanji LP*, dan lanjutkan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* hingga warna biru hilang. Lakukan penetapan blangko. Hitung *Bilangan iodum* dengan rumus:

$$\frac{126{,}9(V_B - V_S)N}{10W}$$

126,9 adalah bobot atom Iodum, V_B dan V_S berturut-turut adalah volume *natrium tiosulfat 0,1 N LV* yang digunakan untuk penetapan blangko dan penetapan contoh, dalam mL; *N* adalah normalitas kalium hidroksida-etanol; W adalah bobot contoh yang digunakan, dalam g. *[Catatan Bila lebih dari setengah iodobromida LP diserap oleh contoh, ulangi penetapan dengan menggunakan contoh dalam jumlah lebih kecil]*.

Bobot Contoh

Perkiraan bilangan Iodum	Bobot dalam g, ± 0,1
< 5	3,0
5-20	1,0
21-50	0,4
51-100	0,2
101-150	0,13
151-200	0,1

Metode II (Metode Wijs)

Larutan Kalium iodida Timbang saksama lebih kurang 10 g *kalium iodida P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Simpan dalam wadah terlindung cahaya.

Indikator Larutan Kanji Campur 1 g *kanji larut P* dengan air agak dingin untuk membuat pasta. Tambahkan air mendidih sampai dengan 100 mL sambil diaduk. Campur dan dinginkan. Gunakan hanya bagian yang jernih.

Prosedur Lelehkan contoh, jika tidak dalam bentuk cair. *[Catatan Suhu selama pelelehan tidak boleh lebih 10° dari titik leleh zat]*. Saring melalui dua buah kertas saring untuk memisahkan cemaran padat dan sisa lembab. Penyaringan dapat dilakukan dalam oven pada 100° tetapi harus selesai dalam 5 menit ± 30 detik. Contoh harus benar-benar kering. Semua alat gelas harus benar-benar bersih dan kering. Setelah

penyaringan, filtrat contoh dikondisikan pada suhu 68° sampai 71±1° sebelum ditimbang. Setelah suhu 68° sampai 71±1° tercapai, contoh segera ditimbang, masukkan ke dalam labu iodum 500-mL, timbang saksama seperti tertera pada tabel. *[Catatan Penimbangan contoh harus sedemikian rupa sehingga terdapat kelebihan iodoklorida LV 50% sampai 60% dari jumlah yang ditambahkan, yang berarti, 100% sampai 150% dari jumlah yang diabsorbsi]*. Tambahkan 15 mL campuran segar *sikloheksan P* dan *asam asetat glasial P* (1:1), dan aduk untuk melarutkan contoh. Tambahkan 25 mL *iodo klorida LP*, tutup rapat dan goyang hingga tercampur. Biarkan sampai suhu mencapai 25±5º, lindungi dari cahaya, dengan sesekali dikocok , selama 1 sampai 2 jam, tergantung dari *Bilangan Iodum* contoh; *Bilangan Iodum* kurang dari 150, 1 jam; *Bilangan Iodum* kurang lebih sama atau lebih dari 150, 2 jam. Kemudian dalam waktu 3 menit setelah waktu reaksi yang ditentukan, tambahkan secara berturut-turut 20 mL *Larutan kalium iodida* dan 150 mL *air bebas karbondioksida P*, campur. Dalam waktu 30 menit, titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* sambil diaduk secara mekanik setiap penambahan tiosulfat. Ketika warna kuning iodum hampir hilang, tambahkan 1 sampai 2 mL *Indikator larutan kanji*, dan lanjutkan titrasi sampai warna biru hilang. Lakukan titrasi blangko. Hitung *Bilangan iodum* dengan rumus yang sama pada perhitungan *Metode I.*

Bilangan Peroksida adalah jumlah yang menunjukkan, dalam miliekivalen, oksigen aktif, yaitu jumlah peroksida yang terkandung dalam 1000 g zat *[Catatan Uji harus segera dilakukan setelah sampling untuk mencegah oksidasi dari zat yang diuji]*.

Prosedur Jika tidak dinyatakan lain, timbang saksama lebih kurang 5 g zat ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca 250 mL. Tambahkan 30 mL campuran *asam asetat glasial P* dan *kloroform P* (3:2), kocok untuk melarutkan, dan tambahkan 0,5 mL larutan jenuh *kalium iodida P*. Kocok selama 1 menit tepat dan tambahkan 30 mL air. Titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,01 N LV* secara perlahan dengan pengocokan terus menerus sampai warna kuning hampir hilang. Tambahkan 5 mL *Indikator larutan kanji LP*, dan lanjutkan titrasi dengan pengocokan kuat sampai warna biru hilang**.** Lakukan penetapan blangko. *[Catatan Volume titran yang digunakan untuk blangko tidak lebih dari 0,1 mL]*. Hitung *Bilangan peroksida* dengan rumus:

$$\frac{1000(V_T - V_B)N}{W}$$

V_T dan V_B berturut-turut adalah volume dalam mL *natrium tiosulfat 0,01 N LV* yang digunakan untuk penetapan contoh dan penetapan blangko; *N* adalah normalitas natrium tiosulfat; *W* adalah bobot contoh yang digunakan dalam g.

Bilangan Penyabunan adalah jumlah mg kalium hidroksida yang diperlukan untuk menetralkan asam lemak bebas dan menyabunkan ester yang terkandung dalam 1,0 g zat.

Prosedur Timbang saksama 1,5 g hingga 2 g zat, dalam labu 250 mL yang telah ditara dan tambahkan 25,0 mL *kalium hidroksida-etanol 0,5 N LV*. Panaskan labu diatas tangas uap, refluks dengan pendingin yang sesuai, selama 30 menit, sambil sering diputar. *[Catatan Waktu refluks bisa mencapai 90 menit untuk memastikan sempurnanya proses penyabunan, tergantung dari tipe ester yang ditetapkan]*. Kemudian tambahkan 1 mL *fenolftalein LP*, dan titrasi kelebihan kalium hidroksida dengan *asam hidroklorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko. Titrasi dapat juga dilakukan dengan titrasi potensiometri. Hitung *Bilangan penyabunan* dengan rumus:

$$\frac{56{,}11(V_B - V_T)N}{W}$$

56,11 adalah bobot molekul kalium hidroksida; V_T dan V_B berturut-turut adalah volume dalam mL *asam hidroklorida 0,5 N LV* yang digunakan dalam penetapan contoh dan penetapan blangko; *N* adalah normalitas asam hidroklorida; *W* adalah bobot contoh yang digunakan dalam g.

Jika minyak telah dijenuhkan dengan karbondioksida dengan tujuan pengawetan, tempatkan minyak tersebut pada cawan dangkal dalam desikator vakum selama 24 jam sebelum contoh ditimbang.

Zat Tak Tersabunkan dalam minyak atau lemak adalah zat yang tidak tersabunkan oleh alkali hidroksida, tetapi larut dalam pelarut umum lemak, dan hasil penyabunan yang larut dalam pelarut tersebut.

Prosedur Timbang saksama 5,0 g minyak atau lemak dalam labu Erlenmeyer 250 mL, tambahkan 50 mL larutan kalium hidroksida-etanol yang dibuat dari 12 g *kalium hidroksida P* dalam 10 mL air, dan encerkan dengan etanol sampai 100 mL, refluks di atas tangas uap, selama 1 jam, kocok secara berkala. Dinginkan sampai suhu dibawah 25º, pindahkan larutan ke dalam corong pisah dengan kran terbuat dari politetrafluoroetilena, bilas labu dua kali, tiap kali dengan 50 mL air yang dimasukkan ke dalam corong pisah (jangan gunakan lemak pada kran). Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 100 mL *eter P*, masukkan kumpulan ekstrak eter ke dalam corong pisah lain yang berisi 40 mL air. Putar perlahan atau kocok corong pisah selama beberapa menit. *[Catatan Pengocokan keras menyebabkan terbentuk emulsi*

yang sukar dipisahkan]. Biarkan campuran memisah dan buang lapisan bawah fasa air. Cuci ekstrak eter sebanyak dua kali, tiap kali dengan 40 mL air, dan buang lapisan bawah fasa air. Cuci ekstrak eter berturut-turut dengan 40 mL larutan *kalium hidroksida P* (3 dalam 100) dan 40 mL air. Ulangi pencucian menggunakan larutan kalium hidroksida-air sebanyak tiga kali. Cuci kembali kumpulan ekstrak dengan 40 mL air sampai cucian terakhir tidak memberikan warna merah pada penambahan 2 tetes *fenolftalein LP*. Masukkan ekstrak eter ke dalam gelas piala yang telah ditara, dan bilas corong pisah dengan 10 mL *eter P*, tambahkan bilasan ke dalam gelas piala. Uapkan eter di atas tangas uap hingga hampir kering, dan tambahkan 6 mL *aseton P* pada residu. Uapkan aseton dengan udara mengalir dan keringkan residu pada suhu 105° sampai antar penimbangan berbeda tidak lebih dari 1 mg. Hitung persentase dari zat tak tersabunkan dalam minyak atau lemak dengan rumus :

$$\left(\frac{W_R}{W_S}\right)100$$

W_R adalah bobot, dalam g, residu; W_S adalah bobot, dalam g, minyak atau lemak dari zat uji.

Larutkan residu dalam 20 mL *etanol P*, yang telah dinetralkan terhadap *fenoftalein LP*, tambahkan *fenoftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida-etanol 0,1N LV*, sampai larutan berwarna merah muda yang tetap selama tidak kurang dari 30 detik. Jika volume *natrium hidroksida-etanol 0,1N LV* yang diperlukan untuk titrasi lebih dari 0,2 mL, pemisahan lapisan belum lengkap; bobot residu tidak dapat dinyatakan sebagai zat tak tersabunkan, dan pengujian harus diulang.

Suhu Pemadatan Asam Lemak

Penyiapan asam lemak Panaskan 75 mL *Larutan gliserin-kalium hidroksida* (dibuat dengan melarutkan 25 g *kalium hidroksida P* dalam 100 mL *gliserin P*) dalam gelas piala 800 mL hingga suhu 150°, dan tambahkan 50 mL lemak yang telah dijernihkan, dan jika perlu dilelehkan. Panaskan campuran selama 15 menit sambil sering diaduk, tetapi hindarkan suhu lebih dari 150°. Penyabunan sempurna bila campuran menjadi homogen, tanpa ada partikel yang melekat pada meniskus gelas piala. Pindahkan ke dalam gelas piala atau cawan 800 mL berisi 500 mL air yang hampir mendidih, tambahkan perlahan-lahan 50 mL *asam sulfat P* (3:1), dan panaskan larutan, sambil sering diaduk, sampai asam lemak memisah dengan baik sebagai lapisan jernih. Cuci dengan air mendidih sampai bebas dari asam sulfat, kumpulkan asam lemak dalam gelas piala kecil, letakkan di atas tangas uap sampai air memisah dan asam lemak jernih, saring dalam keadaan panas ke dalam gelas piala kering, dan keringkan pada suhu 105° selama 20 menit. Masukkan asam lemak hangat ke dalam wadah yang sesuai, dan dinginkan dalam tangas es sampai membeku.

Uji kesempurnaan penyabunan Masukkan 3 mL asam lemak yang telah kering ke dalam tabung reaksi, dan tambahkan 15 mL *etanol P*. Panaskan larutan hingga mendidih, dan tambahkan volume sama *amonium hidroksida 6 N*. Diperoleh larutan jernih.

Prosedur Gunakan alat yang sama seperti pada *Alat penetapan suhu beku* dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan Suhu Beku* <1101>, "suhu beku" dibaca sebagai "suhu pemadatan". Suhu pemadatan asam lemak diperoleh dari harga rata-rata tidak kurang dari empat pembacaan berturut-turut titik tertinggi pada waktu suhu naik.

Komposisi Asam Lemak

Larutan baku Buat campuran ester sesuai dengan komposisi kandungan ester pada masing-masing monografi. Larutan baku dapat mengandung komponen lain *[Catatan Campuran ester tersedia secara komersial]*. Komposisi campuran yang tersedia secara komersial adalah sebagai berikut :

Persen	Ester Asam Lemak	Panjang Rantai Karbon	Jumlah Ikatan Rangkap
1,0	metil miristat	14	0
4,0	metil palmitat	16	0
3,0	metil stearat	18	0
3,0	metil arakidat	20	0
3,0	metil behenat	22	0
3,0	metil lignoserat	24	0
45,0	metil oleat	18	1
15,0	metil linoleat	18	2
3,0	metil linolenat	18	3
20,0	metil erukat	22	1

Komposisi campuran lain yang tersedia secara komersial adalah sebagai berikut :

Persen	Ester Asam Lemak	Panjang Rantai Karbon	Jumlah Ikatan Rangkap
7,0	metil kaprilat	8	0
5,0	metil kaprat	10	0
48,0	metil laurat	12	0
15,0	metil miristat	14	0
7,0	metil palmitat	16	0
3,0	metil stearat	18	0
12,0	metil oleat	18	1
3,0	metil linoleat	18	2

Larutan uji *[Catatan Jika dalam contoh terdapat asam lemak yang mengandung lebih dari 2 ikatan rangkap, hilangkan udara dari labu menggunakan gas nitrogen selama beberapa menit]*. Timbang lebih

kurang 100 mg contoh, masukkan ke dalam labu 50 mL yang terhubung dengan refluks-kondesor pendingin yang sesuai dan pengaduk magnet. Tambahkan 4 mL larutan *natrium hidroksida metanolik 0,5 N LP* dan refluks sampai letupan lemak hilang (biasanya 5 sampai 10 menit). Tambahkan 5 mL larutan yang dibuat dari 14 g *boron trifluorida P* dalam *metanol P* untuk membuat 100 mL, goyang untuk mencampur dan refluks selama 2 menit. Tambahkan 4 mL *heptana untuk kromatografi P*, melalui kondensor dan refluks selama 1 menit. Dinginkan dan pindahkan kondensor, tambahkan lebih kurang 15 mL larutan *natrium klorida P* jenuh, kocok dan biarkan lapisan memisah. Masukkan lapisan heptana ke dalam labu yang sesuai melalui 0,1 g *natrium sulfat anhidrat P* yang telah dibilas dengan *heptana untuk kromatografi P*. Pipet 1 mL larutan tersebut ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *heptana untuk kromatografi P* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 20 mg masing-masing asam stearat, asam palmitat dan asam oleat, masukkan ke dalam labu 25 mL yang terhubung dengan refluks-kondensor pendingin yang sesuai dan pengaduk magnet dan lakukan sesuai prosedur pada larutan uji, mulai dari "Tambahkan 5,0 mL larutan yang dibuat dengan melarutkan".

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala yang dipertahankan pada suhu 260º, sistem injeksi *splitless* dan kolom kapiler leburan silika 0,53 mm x 30 m, yang dilapisi fasa *G16* dengan ketebalan 1,0 µm. Pertahankan suhu kolom pada 70° selama 2 menit setelah penyuntikan, kemudian naikkan dengan kecepatan 5º per menit hingga suhu 240º, pertahankan selama 5 menit. Pertahankan suhu injektor lebih kurang 220º dan laju alir gas *helium P* lebih kurang 50 cm per detik.

Suntikkan *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk metil palmitat, metil stearat dan metil oleat berturut-turur lebih kurang 0,87; 0,99 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak metil stearat dan metil oleat tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif dari repons puncak palmitat dan stearat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 6,0%. Simpangan baku relatif dari perbandingan respons puncak palmitat terhadap stearat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, identifikasi puncak ester asam lemak dari kromatogram *Larutan uji* dengan membandingkan waktu retensi puncak dari kromatogram *Larutan baku*. Ukur luas puncak dari semua puncak ester asam lemak kromatogram *Larutan uji*. Hitung persentase dari masing-masing komponen asam lemak dalam contoh dengan rumus :

$$\left(\frac{A}{B}\right)100$$

A adalah respons puncak dari masing-masing komponen ester asam lemak; *B* adalah jumlah respons puncak dari semua puncak, kecuali puncak pelarut dari kromatogram *Larutan uji*.

Penetapan dan Profil Asam Lemak Omega-3

Prosedur berikut digunakan untuk penetapan asam eikosapentaenoat (EPA) (C20:5 n-3), asam dokosaheksaenoat (DHA) (C22:6 n-3) dan total asam omega-3 yang diperoleh dari ikan, tanaman, atau sumber mikroba dalam minyak mentah dan minyak terenkapsulasi. Lindungi larutan dari cahaya, senyawa pengoksidasi, katalis oksidasi dan udara.

Kandungan EPA dan DHA

Baku Pembanding *Etil Ester Asam Dokosaheksanoat BPFI; Etil Ester Asam Eikosapentanoat BPFI; Metil Trikosanoat BPFI.*

Larutan antioksidan Timbang saksama sejumlah tertentu butilat hidroksitoluena larutkan dalam *2,2,4-trimetilpentana P* untuk mendapatkan larutan dengan kadar 0,05 mg per mL.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Metil Trikosanoat BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Larutan antioksidan* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 7,0 mg per mL. *[Catatan Lindungi larutan terhadap penguapan selama pengujian*].

Perkiraan Jumlah EPA + DHA	Jumlah contoh yang ditimbang
30% - 50%	0,4 - 0,5 g
50% - 70%	0,3 g
70% - 80%	0,25 g

Larutan uji 1 (untuk trigliserida) Timbang saksama lebih kurang sejumlah contoh seperti tertera pada tabel masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan antioksidan* sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ke dalam tabung reaksi, uapkan pelarut dengan mengalirkan *nitrogen P* secara perlahan. Tambahkan 1,5 mL *natrium hidroksida P* 2% dalam metanol, tutup rapat dengan tutup politetrafluoroetilen, campur, dan panaskan dalam tangas air selama 7 menit. Dinginkan, tambahkan 2 mL larutan *boron triklorida P* dalam *metanol P* (120 g dalam 1000 mL), alirkan *nitrogen P*, tutup rapat, campur, dan panaskan dalam tangas air selama 30 menit. Dinginkan hingga suhu 40° sampai 50°, tambahkan 1 mL *2,2,4-trimetilpentana P*, tutup,

dan campur menggunakan vortex atau kocok kuat selama tidak kurang dari 30 detik. Segera tambahkan 5 mL larutan *natrium klorida P* jenuh yang mengandung 1 bagian natrium klorida dan 2 bagian air. *[Catatan Kocok setiap kali proses. Sebelum digunakan, pisahkan larutan dari zat yang tidak larut, saring bila perlu]*. Alirkan *nitrogen P*, tutup, dan campur dengan vortex atau kocok kuat selama tidak kurang dari 15 detik. Diamkan sampai lapisan atas jernih, pindahkan ke tabung yang lain. Kocok lapisan metanol sekali lagi dengan 1 mL *2,2,4-trimetilpentana P*, dan kumpulkan ekstrak 2,2,4-trimetilpentana. Cuci kumpulan ekstrak 2 kali, masing-masing dengan 1 mL air, dan keringkan melalui *natrium sulfat anhidrat P*.

Larutan uji 2 (untuk trigliserida) Timbang saksama lebih kurang sejumlah sama contoh seperti yang digunakan pada penyiapan *Larutan uji 1*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda. Lakukan penyiapan seperti pada *Larutan uji 1*, dimulai dengan "Pipet 2 mL larutan ke dalam tabung reaksi".

Larutan uji 3 (untuk etil ester) Timbang saksama lebih kurang sejumlah contoh seperti tertera pada tabel, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Larutan uji 4 (untuk etil ester) Timbang saksama lebih kurang sejumlah sama contoh seperti yang digunakan pada penyiapan *Larutan uji 3*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan antioksidan* sampai tanda.

Larutan baku 1 Timbang saksama lebih kurang 0,10 g masing-masing *Etil Ester Asam Dokosaheksanoat BPFI* dan *Etil Ester Asam Eikosapentanoat BPFI* dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Larutan baku 2 Pipet 2 mL *Larutan baku 1* ke dalam tabung reaksi, uapkan pelarut dengan mengalirkan *nitrogen P* secara perlahan. Lakukan penyiapan seperti pada *Larutan uji 1*, dimulai dengan "Tambahkan 1,5 mL *natrium hidroksida P*".

Larutan kesesuaian sistem 1 Timbang saksama lebih kurang 0,30 g masing-masing metil palmitat, metil stearat, metil arakidat dan metil behenat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan antioksidan* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem 2 Timbang saksama lebih kurang 55 mg metil ester asam dokosaheksanoat dan 5 mg metil ester asam tetrakos-15-enoat (asam nervonat), masukkan dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Larutan antioksidan* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler leburan silika 0,25 mm x 25 m, yang dilapisi fasa *G16* dengan ketebalan 0,2 µm. Pertahankan suhu detektor dan injektor pada 270° dan 250º. Atur suhu awal kolom pada 170º selama 2 menit, kemudian naikkan dengan kecepatan 3º per menit sampai 240º, pertahankan selama 2,5 menit. Gunakan *Helium P* sebagai gas pembawa dengan perbandingan split 1 : 200 dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. *[Catatan Jika digunakan sistem injeksi splitless, larutan harus diencerkan 1 dalam 200]*. Suntikkan *Larutan kesesuaian sistem 1* dan *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: dengan *Larutan kesesuaian sistem 1*, persen respons meningkat berturut-turut; metil palmitat, metil stearat, metil arakhidat, metil behenat; perbedaan persen respons antara metil palmitat dan metil behenat kurang dari 2,0 unit persen respons; dengan *Larutan kesesuaian sistem 2*, resolusi, *R*, antara metil ester asam dokosaheksanoat dan metil ester asam tetrakos-15-enoat tidak kurang dari 1,2. *[Catatan Berkaitan dengan persyaratan kesesuaian sistem di atas, persyaratan berikut berlaku untuk analisis trigliserida tetapi tidak berlaku untuk etil ester]*. Untuk trigliserida, lakukan kromatografi pada *Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2*, rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi derivatisasi untuk konversi dari asam lemak etil ester menjadi asam lemak metil ester tidak kurang dari 90,0% untuk masing-masing asam lemak (DHA dan EPA).

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing dua kali dengan volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan baku 1*, *Larutan baku 2*, *Larutan uji 1* (untuk trigliserida), *Larutan uji 2* (untuk trigliserida), *Larutan uji 3* (untuk etil ester), dan *Larutan uji 4* (untuk etil ester) ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak. Identifikasi waktu retensi puncak baku internal untuk membandingkan kromatogram *Larutan uji 3* dan *Larutan uji 4* (untuk etil ester). Hitung persentase EPA dan DHA dalam trigliserida dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)100F$$

F adalah faktor yang menggambarkan kandungan DHA (*F = 0,921*) dan EPA (*F = 0,915*) sebagai asam lemak bebas; *C* adalah kadar, dalam mg per mL, DHA atau EPA dalam *Larutan baku 2*; *W* adalah bobot, dalam mg, contoh yang digunakan dalam penyiapan *Larutan uji 1*; R_S adalah perbandingan respons puncak dari EPA atau DHA relatif terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan baku 2*; R_U adalah respons puncak terkoreksi dari EPA atau DHA relatif terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan uji 1*. R_U dihitung sebagai berikut:

$$\left(\frac{r_{U2}}{r_{T2}} - \frac{r_{U1}}{r_{T1}}\right) \times r_{T2}$$

r_{U2} adalah respons puncak baku internal kromatogram pada *Larutan uji 2*; r_{U1} adalah respons puncak yang berada pada waktu retensi yang sama dengan baku internal dari kromatogram *Larutan uji 1*; r_{T1} adalah respons puncak dari EPA atau DHA pada kromatogram *Larutan uji 1*; dan r_{T2} adalah respons puncak dari EPA atau DHA pada kromatogram *Larutan uji 2*. Hitung persentase etil ester dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right) 100\, F$$

F adalah faktor yang menggambarkan kandungan DHA (*F = 0,921*) dan EPA (*F = 0,915*) sebagai asam lemak bebas; *C* adalah kadar, dalam mg per mL, dari DHA atau EPA dalam *Larutan baku 1*; *W* adalah bobot, dalam mg, contoh yang digunakan dalam penyiapan *Larutan uji 3*; R_S adalah perbandingan respons puncak dari EPA atau DHA relatif terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan baku 1*; R_U adalah respons puncak terkoreksi dari EPA atau DHA relatif terhadap baku internal pada kromatogram *Larutan uji 3*. R_U dihitung sebagai berikut:

$$\left(\frac{r_{U2}}{r_{T2}} - \frac{r_{U1}}{r_{T1}}\right) \times r_{T2}$$

r_{U2} adalah respons puncak baku internal pada kromatogram *Larutan uji 3*; r_{U1} adalah respons puncak yang berada di waktu retensi yang sama dengan baku internal dari kromatogram *Larutan uji 4*; r_{T1} adalah respons puncak dari EPA atau DHA pada kromatogram *Larutan uji 4*; dan r_{T2} adalah respons puncak dari EPA atau DHA pada kromatogram *Larutan uji 3*.

Kandungan Total Asam Omega-3

Hitung kandungan total asam omega-3 dengan rumus:

$$EPA + DHA + ((A_{n-3} \text{ x } (EPA + DHA))/(A_{EPA} + A_{DHA}))$$

EPA adalah kandungan dari EPA, dalam mg per g, diperoleh dari uji *Kandungan EPA dan DHA*; *DHA* adalah kandungan dari DHA, dalam mg per g, diperoleh dari uji *Kandungan EPA dan DHA*; A_{n-3} adalah jumlah respons puncak sesuai dengan jumlah rantai C18 : 3 n-3, C18 : 4 n-3, C20 : 4 n-3, C21 : 5 n-3 dan C22 : 5 n-3 metil ester pada kromatogram *Larutan uji 1* untuk trigliserida atau sesuai dengan etil ester pada kromatogram *Larutan uji 3*; A_{EPA} adalah respons puncak sesuai dengan etil ester EPA pada kromatogram *Larutan uji 3* untuk etil ester; dan A_{DHA} adalah respons puncak sesuai dengan metil ester DHA pada kromatogram *Larutan uji 1* untuk trigliserida atau puncak sesuai dengan etil ester DHA pada kromatogram *Larutan uji 3*.

Air dan Sedimen dalam Minyak Lemak

Alat Alat sentrifus, sebaiknya mempunyai diameter ayunan (d = jarak dari ujung ke ujung tabung berputar) 38 cm sampai 43 cm dan dijalankan pada kecepatan lebih kurang 1500 rpm. Jika digunakan sentrifuga dengan dimensi berbeda, hitung kecepatan putaran yang diinginkan dengan rumus:

$$rpm = 1500 \times \sqrt{\frac{40{,}6}{d}}$$

Tabung sentrifuga berbentuk buah pir, dengan sumbat yang sesuai. Kapasitas total tiap tabung lebih kurang 125 mL. Pembagian skala jelas dan dapat dibedakan, dengan pembacaan dari dasar tabung menurut skala seperti tertera pada tabel berikut :

Volume (mL)	Pembagian skala (mL)
0 sampai 3	0,1
3 sampai 5	0,5
5 sampai 10	1,0
10 sampai 25	5,0
25 sampai 50	25,0
50 sampai 100	50,0

Prosedur Masukkan masing-masing 50,0 mL *benzen P* ke dalam 2 tabung sentrifuga, dan ke dalam tiap tabung tambahkan 50,0 mL minyak, hangatkan jika perlu untuk menggabungkan kembali stearin yang terpisah, dan campur kuat-kuat pada suhu 25°. Tutup rapat tabung, dan kocok kuat sampai isinya benar-benar tercampur, kemudian celupkan tabung ke dalam tangas air pada suhu 50° selama 10 menit. Sentrifus selama 10 menit. Baca volume campuran air dan sedimen pada dasar tiap tabung. Sentrifus berulang-ulang, setiap 10 menit sekali hingga volume campuran air dan sedimen tetap konstan pada tiga kali pembacaan berturut-turut. Jumlah volume campuran air dan sedimen dalam kedua tabung menunjukkan persentase, dalam volume, dari air dan sedimen dalam minyak.

Bilangan Anisidin

Bilangan anisidin adalah 100 kali pengukuran kerapatan optik dalam sel 1-cm dari larutan yang mengandung 1 g zat dalam 100 mL campuran pelarut dan pereaksi seperti pada metode berikut. *[Catatan Lakukan penetapan secepat mungkin untuk*

menghindarkan paparan cahaya].

Larutan uji A Larutkan 0,5 g zat dengan *isooktan P*, encerkan hingga 25,0 mL.

Larutan uji B Pipet 5 mL *Larutan uji A*, tambahkan 1,0 mL larutan *p-anisidin P* 2,5 g per liter dalam *asam asetat glasial P*, kocok, simpan terlindung cahaya.

Larutan baku Pipet 5 mL *isooktan P*, tambahkan 1,0 mL dari larutan *p-anisidin P* 2,5 g per liter dalam *asam asetat glasial P*, kocok, simpan terlindung cahaya.

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji A* pada 350 nm menggunakan *isooktan P* sebagai blangko. Ukur serapan *Larutan uji B* pada 350 nm tepat 10 menit setelah disiapkan, gunakan *Larutan baku* sebagai pembanding. Hitung *Bilangan anisidin* dengan rumus:

$$\frac{25(1{,}2A_S - A_b)}{m}$$

A_S adalah serapan dari *Larutan uji B* pada 350 nm; A_b adalah serapan dari *Larutan uji A* pada 350 nm; *m* adalah bobot, dalam g, dari *Larutan uji A*.

Bilangan Total Oksidasi (Totox)

Bilangan total oksidasi dinyatakan dengan rumus:

$$2PV + AV$$

PV adalah Bilangan Peroksida
AV adalah Bilangan Anisidin

Cemaran Logam

Alat

Labu destruksi Gunakan tabung politetrafluoroetilen dengan volume lebih kurang 120 mL, dengan penutup yang sesuai, berkatup untuk mengatur tekanan udara di dalam wadah, dan tabung politetrafluoroetilen untuk melepaskan gas.

Sistem Pastikan tabung kedap udara, gunakan tekanan yang sama untuk masing-masing tabung.

Oven "*microwave*" Mempunyai frekuensi magnet pada 2450 MHz, dengan output 0 sampai 630 ± 70 W dengan peningkatan 1%, program komputer digital, dinding yang dilapisi politetrafluoroetilen dengan "*exhaust fan"* yang kecepatannya bervariasi, sistem rotasi, dan saluran pembuangan untuk melepaskan gas.

Spektrofotometer Serapan Atom Merupakan peralatan dengan lampu katoda-berongga sebagai sumber radiasi dan lampu deuterium sebagai korektor latar belakang; sistem terdiri dari:

1. Tungku Grafit sebagai alat atomisasi untuk kadmium, tembaga, besi, timbal, nikel dan zink.
2. Sistem otomatis pembentukan aliran uap hidrida berkesinambungan ("*continuous-flow hydride vapor generation")* untuk arsen dan raksa.

Prosedur Umum

[Peringatan Standar keselamatan dan instruksi pengoperasian alat labu destruksi tekanan tinggi dan "microwave" harus diikuti sesuai prosedur.]

[Catatan Jika digunakan peralatan dengan spesifikasi yang berbeda, perlu dilakukan penyesuaian terhadap parameter peralatan].

Pencucian Cuci alat gelas dan perlengkapan laboratorium dengan larutan *asam nitrat P* 10 mg per mL sebelum digunakan.

Asam nitrat bebas cemaran logam *Asam nitrat P* yang memenuhi persyaratan nilai maksimum arsen (As), kadmium (Cd)**,** tembaga (Cu), besi (Fe), raksa (Hg), timbal (Pb), nikel (Ni) dan zink (Zn) berturut-turut setara 0,005 bpj; 0,005 bpj; 0,001 bpj; 0,02 bpj; 0,002 bpj; 0,001 bpj; 0,005 bpj dan 0,01 bpj.

Asam hidroklorida bebas cemaran logam *Asam hidroklorida P* yang memenuhi persyaratan nilai maksimum As, Cd, Cu, Fe, Hg, Pb, Ni dan Zn berturut-turut setara 0,005 bpj; 0,003 bpj; 0,003 bpj; 0,05 bpj; 0,005 bpj; 0,001 bpj; 0,004 bpj dan 0,005 bpj.

Asam sulfat bebas cemaran logam *Asam sulfat P* yang memenuhi persyaratan nilai maksimum As, Cd, Cu, Fe, Hg, Pb, Ni dan Zn berturut-turut setara 0,005 bpj; 0,002 bpj; 0,001 bpj; 0,05 bpj; 0,005 bpj; 0,001 bpj; 0,002 bpj dan 0,005 bpj.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 0,5 g minyak lemak dalam labu destruksi, seperti tertera pada masing-masing monografi. Tambahkan 6 mL *Asam nitrat bebas cemaran logam* dan 4 mL *Asam hidroklorida bebas cemaran logam.* Sumbat labu.

Larutan blangko persediaan Campur 6 mL *Asam nitrat bebas cemaran logam* dan 4 mL *Asam hidroklorida bebas cemaran logam* ke dalam labu destruksi.

Larutan uji 1 Masukkan labu destruksi yang berisi *Larutan uji persediaan* ke dalam *oven "microwave".* Destruksi dengan tiga tahap proses berikut: energi 80% selama 15 menit, energi 100% selama 5 menit dan energi 80% selama 20 menit. Setelah selesai proses destruksi biarkan labu menjadi dingin. Tambahkan 4 mL *Asam sulfat bebas cemaran logam P*. Ulangi proses destruksi, biarkan labu menjadi dingin sampai suhu kamar. Buka labu destruksi dan pindahkan larutan jernih dan tidak berwarna yang diperoleh ke dalam labu tentukur 50-mL. Bilas labu destruksi dua kali masing-masing dengan 15 mL air dan gabungkan air bilasan ke dalam labu tentukur tersebut. Tambahkan 1,0 mL larutan *magnesium nitrat P* 10 mg per mL dan 1,0 mL larutan *amonium dihidrogen fosfat P* 100 mg per mL ke

dalam labu. Encerkan dengan air sampai tanda dan campur.

Larutan blangko 1 Masukkan labu destruksi berisi *Larutan blangko persediaan* ke dalam *oven* "*microwave"*. Lakukan prosedur seperti tertera pada *Larutan uji 1* mulai dari "Destruksi dengan tiga tahap proses berikut".

Kalibrasi langsung *[Catatan Kadar larutan baku tergantung dari kandungan logam dari contoh uji]*. Untuk pengukuran rutin, diperlukan tiga larutan baku, *Larutan blangko 1* dan *Larutan uji 1*.

Gunakan *Larutan uji 1* dan *Larutan blangko 1* seperti tersebut di atas atau sesuai dengan monografi. Buat tidak kurang dari tiga larutan baku yang mengandung semua elemen logam yang akan diuji. Nilai serapan *Larutan uji 1* yang diperoleh untuk masing-masing elemen logam harus berada dalam rentang kalibrasi. Semua pereaksi yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji 1* ditambahkan dengan kadar yang sama dengan larutan baku.

Ukur serapan masing-masing larutan dengan *Spektrofotometer Serapan Atom* dengan jumlah pengulangan yang sama untuk memperoleh pembacaan yang stabil.

Buat kurva kalibrasi dari nilai rata-rata hasil pembacaan *Larutan uji 1* sebagai fungsi kadar larutan baku. Hitung kadar elemen dalam *Larutan uji 1* yang dihitung terhadap kurva yang diperoleh.

Penambahan baku Masukkan sejumlah sama *Larutan uji 1* yang dibuat sesuai dengan prosedur di atas atau sesuai dengan monografi ke dalam empat buah labu tentukur. Tambahkan larutan baku dengan kadar elemen uji yang diketahui ke dalam masing-masing labu dengan volume bertingkat sehingga diperoleh larutan dengan kadar elemen uji yang menaik untuk mendapatkan kurva dengan respons yang linear. Labu tanpa penambahan larutan baku ditandai sebagai larutan uji.

Ukur serapan masing-masing larutan menggunakan *Spektrofotometer Serapan Atom*, lakukan pengulangan pengukuran yang sama untuk masing-masing larutan untuk mendapatkan hasil pembacaan yang stabil.

Buat kurva antara serapan larutan baku elemen uji terhadap kadar elemen uji. Ekstrapolasikan garis pada kurva hingga memotong sumbu x. Jarak antara titik perpotongan tersebut dengan titik nol merupakan kadar elemen uji dalam larutan uji.

Uji Spesifik

KADMIUM (Cd), TEMBAGA (Cu), BESI (Fe), TIMBAL (Pb), NIKEL (Ni) DAN ZINK (Zn)

Larutan baku persediaan Buat larutan dengan kadar 5 µg per mL dari masing-masing elemen uji.

Larutan baku Masukkan masing-masing 10 µl, 20 µl dan 40 µl *Larutan baku persediaan* ke dalam tiga buah labu tentukur 10-mL. Ke dalam masing-masing labu, tambahkan 0,1 mL larutan *magnesium nitrat P* 10 mg per mL; 0,1 mL larutan *amonium dihidrogen fosfat P* 100 mg per mL; 0,6 mL *Asam nitrat bebas cemaran logam*; 0,4 mL *Asam hidroklorida bebas cemaran logam* dan 0,4 mL *Asam sulfat bebas cemaran logam*, campur. Tambahkan 5,0 mL *Larutan uji 1* ke dalam masing-masing labu, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan uji 2 Masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL: 0,1 mL larutan *magnesium nitrat P* 10 mg per mL; 0,1 mL larutan *amonium dihidrogen fosfat P* 100 mg per mL; 0,6 mL *Asam nitrat bebas cemaran logam*; 0,4 mL *Asam hidroklorida bebas cemaran logam* dan 0,4 mL *Asam sulfat bebas cemaran logam*, campur. Tambahkan 5,0 mL *Larutan uji 1*, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan blangko 2 Masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL: 0,1 mL larutan *magnesium nitrat P* 10 mg per mL; 0,1 mL larutan *amonium dihidrogen fosfat P* 100 mg per mL; 0,6 mL *Asam nitrat bebas cemaran logam*; 0,4 mL *Asam hidroklorida bebas cemaran logam* dan 0,4 mL *Asam sulfat bebas cemaran logam*, campur. Tambahkan 5,0 mL *Larutan blangko 1*, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Prosedur Ukur kandungan Cd, Cu, Fe, Pb, Ni dan Zn menggunakan Spektrofotometer Serapan Atom dengan tungku grafit yang sesuai. Dalam waktu berurutan, ukur serapan *Larutan blangko 1*, *Larutan baku* dan *Larutan uji 2* masing-masing tidak kurang dari tiga kali pengukuran. Nilai serapan *Larutan blangko 2* sebagai koreksi dari nilai serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji 2*. Lakukan seperti pada prosedur *Penambahan baku* dalam metode *Prosedur umum* di atas. Parameter alat yang dapat digunakan seperti tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

	Cd	**Cu**	**Fe**	**Pb**	**Ni**	**Zn**
Panjang gelombang (nm)	228,8	324,8	248,3	283,5	232	213,9
Celah (nm)	0,5	0,5	0,2	0,5	0,2	0,5
Arus lampu (mA)	6	7	5	5	10	7
Suhu pemijaran (^{o})	800	800	800	800	800	800
Suhu atomisasi (^{o})	1800	2300	2300	2200	2500	2000
Koreksi latar	*on*	*off*	*off*	*off*	*off*	*off*

	Cd	Cu	Fe	Pb	Ni	Zn
belakang						
Aliran nitrogen (liter per menit)	3	3	3	3	3	3

ARSEN (As) DAN RAKSA (Hg)

Ukur kandungan arsen dan raksa terhadap larutan baku arsen atau raksa pada kadar yang diketahui menggunakan metode *Kalibrasi langsung* pada *Prosedur umum* di atas, dengan sistem otomatis pembentukan aliran uap hidrida berkesinambungan.

Untuk pengujian batas spesifikasi arsen 1 bpj dan raksa 1 bpj, buat tiga larutan baku kerja dengan kadar 5 ng per mL, 10 ng per mL dan 20 ng per mL untuk masing-masing elemen uji.

Nilai serapan larutan blangko secara otomatis sebagai koreksi nilai serapan larutan uji.

Arsen

Larutan blangko 3 Tambahkan 1,0 mL larutan *Kalium iodida P* 200 mg per mL ke dalam 19,0 mL *Larutan blangko 1*. Biarkan larutan pada suhu ruang selama 50 menit atau pada suhu 70º selama 4 menit.

Larutan uji 3 Tambahkan 1,0 mL larutan *Kalium iodida P* 200 mg per mL ke dalam 19,0 mL *Larutan uji 1*. Biarkan larutan pada suhu ruang selama 50 menit atau pada suhu 70º selama 4 menit.

Pereaksi asam 1 Gunakan *Asam hidroklorida bebas cemaran logam.*

Pereaksi pereduksi Larutan *natrium tetrahidroborat P* 6 mg per mL dalam *natrium hidroksida P* 5 mg per mL.

Parameter alat dapat digunakan seperti tertera pada *Tabel 2*.

Raksa

Larutan blangko 4 Lakukan seperti pada *Larutan blangko 3.*

Larutan uji 4 Lakukan seperti pada *Larutan uji 3.*

Pereaksi asam 2 Gunakan *Asam hidroklorida bebas cemaran logam* 515 mg per mL.

Pereaksi pereduksi 2 Larutan *timah(II) klorida P* 10 mg per mL dalam *Asam hidroklorida bebas cemaran logam* 200 mg per mL.

Parameter alat dapat digunakan seperti tertera pada *Tabel 2.*

Tabel 2

	As	Hg
Panjang gelombang (nm)	193,7	253,7
Lebar celah (nm)	0,2	0,5
Arus lampu (mA)	10	4
Laju alir pereaksi asam (mL per menit)	1,0	1,0
Laju alir pereaksi pereduksi (mL per menit)	1,0	1,0
Laju alir larutan blangko, baku, uji (mL per menit)	7,0	7,0
sel absorpsi	kuarsa (dipanaskan)	kuarsa (tidak dipanaskan)
Koreksi latar belaknag	*off*	*off*
Laju alir nitrogen (liter per menit)	0,1	0,1

KOMPOSISI STEROL

Pemisahan Fraksi Sterol

Larutan pembanding A Timbang saksama sejumlah kolesterol dan larutkan dalam *kloroform P* hingga kadar 5% (b/v).

Larutan uji A Timbang saksama lebih kurang 5 g zat uji dalam labu 250 mL. Tambahkan 50 mL kalium hidroksida-etanol 2 N, refluks secara perlahan dengan pengocokan kuat sampai terjadi penyabunan (larutan menjadi jernih). Lanjutkan pemanasan selama 20 menit, tambahkan 50 mL air dari atas kondensor. Dinginkan hingga suhu 30º. Pindahkan larutan ke dalam corong pisah 500-mL, bilas labu dengan air sampai volume kurang lebih 50 mL. Tambahkan lebih kurang 80 mL *eter P*, kocok kuat selama 30 detik dan biarkan memisah. *[Catatan Emulsi dapat dihilangkan dengan menambahkan sedikit etanol atau metanol]*. Pisahkan lapisan bawah fasa air dan kumpulkan ke dalam corong pisah yang lain. Lakukan ekstraksi kembali sebanyak dua kali pada fasa air-etanol, tiap kali menggunakan 60 sampai 70 mL *eter P*. Kumpulkan ekstrak eter ke dalam corong pisah, cuci dengan air tiap kali 50 mL, sampai air pencuci tidak bersifat basa terhadap *fenolftalein LP*. Saring fasa eter melalui *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam labu 250 mL yang sudah ditara, cuci corong dan kertas saring dengan sedikit *eter P*. Destilasi eter hingga menjadi beberapa mL, keringkan dengan pengering hampa udara atau dengan aliran *nitrogen P*. Sempurnakan pengeringan pada suhu 100º selama lebih kurang 15 menit, dinginkan dalam desikator dan timbang. Larutkan zat tidak tersabunkan dalam *kloroform P* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 5%.

Larutan uji B Timbang 5 g minyak kanola dan lakukan seperti pada *Larutan uji A*, mulai dari "Tambahkan 50 mL *kalium hidroksida-etanol 2 N*".

Larutan uji C Timbang 5 g minyak biji bunga matahari dan lakukan seperti pada *Larutan uji A*, mulai dari "Tambahkan 50 mL *kalium hidroksida-etanol 2 N*".

Prosedur Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *toluena P - aseton P* (95 : 5) atau campuran *heksana P - eter P* (65 : 35). Masukkan campuran dalam bejana kromatografi hingga tinggi larutan lebih kurang 1 cm. Tutup bejana dengan penutup yang sesuai, biarkan selama kurang lebih 30 menit. Garis penanda pada kertas saring yang dicelupkan ke dalam larutan dapat ditempatkan pada dinding dalam bejana. *[Catatan Campuran Fase gerak sebaiknya diganti setiap kali pengujian untuk menjamin reprodusibilitas kondisi eluasi]*.

Penjerap Campuran *silika gel P* dengan ukuran partikel 5-17 µm dan ketebalan lapisan 200 µm pada lempeng poliester 20 cm x 20 cm.

Prosedur Rendam *Penjerap* dalam kalium *hidroksida-etanol 0,2 N* selama 10 detik, keringkan dalam lemari asam selama 2 jam dan panaskan pada suhu 100º selama 1 jam. *[Catatan Pindahkan dari alat pemanas tervalidasi dan simpan lempeng dalam desikator sampai waktunya digunakan. Lempeng harus digunakan dalam rentang waktu 15 hari. Lempeng kromatografi lapis tipis tanpa pengkondisian awal juga tersedia secara komersial]*. Gunakan lempeng terpisah untuk masing-masing larutan uji.

Totolkan 0,3 mL *Larutan uji A* lebih kurang 2 cm dari tepi bawah dengan ukuran bercak sekecil mungkin dan sama untuk masing-masing bercak. Sejajar dengan bercak tersebut, totolkan 2 sampai 3 µl *Larutan pembanding A* pada ujung lempeng. Masukkan lempeng dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* mencapai lebih kurang 1 cm dari ujung atas lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan pada aliran udara panas *[Catatan Hindarkan panas yang berlebihan]* atau dengan cara menempatkan lempeng dalam lemari asam. Semprot lempeng dengan *2,7-diklorofluoresin P* 0,2% dalam *etanol P* dan amati di bawah sinar UV pada panjang gelombang 254 nm. *[Catatan Lempeng yang dilapisi senyawa indikator UV juga tersedia secara komersial dengan tujuan penggunaan yang sama]*. Pada masing-masing lempeng, tandai pita sterol yang sejajar dengan bercak *Larutan pembanding A*, termasuk pada daerah 2 sampai 3 mm di atas dan di bawah bercak yang sejajar dengan bercak *Larutan pembanding A*. Pindahkan silika gel pada bagian yang terdapat bercak ke atas penyaring kaca masir dengan septum berpori G3. Tambahkan 10 mL *kloroform P* panas, campur hati-hati dengan spatula logam, saring di bawah kondisi hampa udara, kumpulkan filtrat dalam labu yang dihubungkan dengan penyaring. Cuci residu dalam penyaring tiga kali masing-masing dengan 10 mL *eter P* dan kumpulkan filtrat dalam labu yang sama. Uapkan filtrat hingga volume 4 sampai 5 mL, pindahkan larutan residu ke dalam tabung uji berujung runcing dan bertutup ulir yang sebelumnya sudah ditimbang, uapkan hingga kering dengan pemanasan perlahan melalui aliran *nitrogen P*. Larutkan residu dengan beberapa tetes *aseton P* dan uapkan kembali hingga kering. Panaskan pada suhu 105º selama lebih kurang 10 menit, dinginkan dalam desikator dan timbang.

Perlakukan *Larutan uji B* dan *Larutan uji C* sama seperti *Larutan uji A*.

Penetapan Sterol

Larutan Uji D Ke dalam tabung uji yang mengandung fraksi sterol yang telah dipisahkan dari contoh uji menggunakan kromatografi lapis tipis, tambahkan campuran *piridin anhidrat P-heksametildisilazan P-klorotrimetilsilan P* (9:3:1) yang dibuat segar dengan perbandingan 50 µl untuk tiap mg sterol, hindarkan kondisi lembab. Sumbat tabung dengan rapat dan kocok hati-hati sampai sterol larut sempurna. Biarkan pada suhu ruang selama 15 menit dan sentrifugasi selama beberapa menit jika perlu. Gunakan beningan. *[Catatan Kekeruhan tipis yang terbentuk adalah normal dan tidak menyebabkan anomali. Tetapi jika terbentuknya endapan putih keras atau terjadi warna merah muda menunjukkan adanya kelembapan atau kerusakan pereaksi. Jika hal ini terjadi, pengujian harus diulang]*.

Larutan pembanding E Ke dalam 9 bagian sterol yang dipisahkan dari minyak kanola dengan kromatografi lapis tipis, tambahkan 1 bagian kolesterol. Lakukan yang sama seperti pada pembuatan *Larutan uji D*.

Larutan pembanding F Lakukan pemisahan sterol dari minyak biji bunga matahari dengan kromatografi lapis tipis. Perlakukan sama seperti *Larutan uji D*.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan dengan metode *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca atau kolom kapiler berisi leburan silika, yang berukuran 0,25 sampai 0,32 mm x 20 sampai 30 m, yang dilapisi fasa diam *G27* atau *G36* dengan ketebalan 0,10 sampai 0,30 µm. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom berturut-turut pada 280°, 290º dan 260 ± 5º. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan kecepatan alir 20 sampai 35 cm per detik atau *hidrogen P* dengan kecepatan alir 30 sampai 50 cm per detik. Perbandingan celah 1 : 50 sampai 1 : 100. Suntikkan *Larutan pembanding E* dan *Larutan pembanding F*, rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi β-sitosterol 20 ± 5 menit dan semua puncak sterol yang ada terpisah. Kromatogram dari *Larutan pembanding E* menunjukkan empat puncak spesifik kolesterol, brasikasterol, kampesterol dan β-sitosterol;

kromatogram dari *Larutan pembanding F* menunjukkan empat puncak spesifik kampesterol, stigmasterol, β-sitosterol dan Δ7- stigmasterol. Waktu retensi untuk sterol dengan pembanding β-sitosterol tertera pada *Tabel 3*.

Tabel 3. Waktu Retensi Relatif Sterol dengan Dua Kolom yang Berbeda

Identifikasi	Kolom *G36*	Kolom *G27*
Kolesterol	0,67	0,63
Brasikasterol	0,73	0,71
24-Metilen-kolesterol	0,82	0,80
Kampesterol	0,83	0,81
Kampestanol	0,85	0,82
Stigmasterol	0,88	0,87
Δ7-Kampesterol	0,93	0,92
Δ5,23-Stigmastadienol	0,95	0,95
Klerosterol	0,96	0,96
β-Sitosterol	1,00	1,00
Sitostanol	1,02	1,02
Δ5-Avenasterol	1,03	1,03
Δ5,24-Stigmastadienol	1,08	1,08
Δ7-Stigmastenol	1,12	1,12
Δ7- Avenasterol	1,16	1,16

Prosedur Suntikkan secara terpisah dengan volume sama (lebih kurang 1 µl) *Larutan uji D*, *Larutan pembanding E* dan *Larutan pembanding F*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak dari sterol. Hitung persentase dari masing-masing sterol dalam fraksi sterol zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{A}{S}\right)100$$

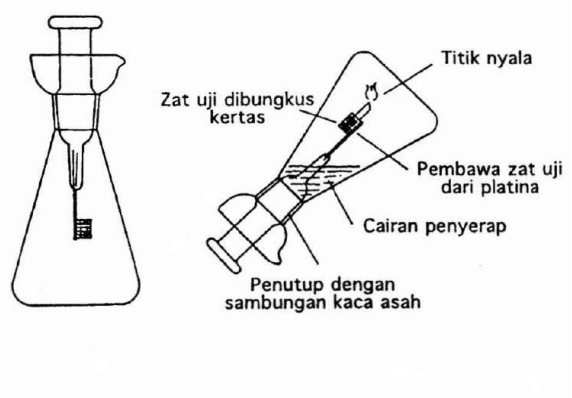
A adalah respons puncak komponen sterol dari zat uji dan *S* adalah jumlah respons puncak komponen yang tertera dalam *Tabel 3*.

PEMBAKARAN DENGAN LABU OKSIGEN <501>

Prosedur pembakaran dengan labu oksigen merupakan langkah persiapan penetapan *Brom*, *Klor*, *Iodum*, *Selenium* dan *Belerang* dalam bahan obat. Pembakaran zat uji (biasanya senyawa organik) menghasilkan senyawa anorganik yang larut dalam air, yang dianalisis untuk unsur khusus menurut cara yang tertera dalam monografi atau menurut pengujian umum dalam lampiran.

Peringatan yang diberikan pada *Prosedur* sebagai tindakan pengamanan minimum dan ditekankan perlunya tindakan yang sangat hati-hati selama bekerja.

Alat Terdiri dari labu Erlenmeyer 500 mL berdinding tebal atau labu yang lebih besar, bagian atas seperti mangkuk, dilengkapi dengan sumbat yang terbuat dari kaca asah, dengan pembawa zat uji, yang terdiri dari kawat platina tebal dan kuat dan sepotong kasa platina yang dilas, berukuran 1,5 cm x 2 cm.



Alat untuk Pembakaran dengan Labu Oksigen

Prosedur *[Perhatikan Gunakan kaca mata pengaman dan gunakan perisai pengaman selama penetapan. Labu harus benar-benar bersih dan bebas dari pelarut organik]*. Jika zat yang diuji padat, timbang zat di atas kertas saring bebas halida berukuran lebih kurang 4 cm^2, dan lipat kertas untuk membungkus zat. Jika zat yang diuji cairan, timbang dalam kapsul yang telah ditara; kapsul selulosa asetat digunakan untuk cairan dengan volume tidak lebih dari 200 µl, dan kapsul gelatin digunakan untuk cairan dalam volume besar *[Catatan Kapsul gelatin mungkin mengandung campuran halida atau belerang dalam jumlah cukup besar. Jika kapsul seperti itu digunakan, lakukan penetapan blangko]*. Masukkan zat uji bersama kertas saring pita sumbu ke dalam pembawa zat uji kasa platina. Masukkan cairan penyerap yang disebutkan dalam masing-masing monografi atau lampiran ke dalam labu, basahkan dengan air bagian sumbat yang berhubungan dengan labu, alirkan *oksigen P* dengan aliran yang cepat untuk mengusir udara dari labu, goyangkan labu untuk membantu cairan menyerap oksigen *[Catatan Penjenuhan cairan dengan oksigen sangat perlu untuk kesempurnaan pembakaran]*. Nyalakan pita sumbu dengan alat yang sesuai. Jika pita dinyalakan di luar labu, segera masukkan pembawa zat uji ke dalam labu, balikkan labu hingga cairan penyerap membentuk sekat di sekeliling sumbat dan pegang kuat-kuat sumbat di tempat. Jika pita dinyalakan dalam sistem tertutup, labu tidak perlu di balik. Setelah pembakaran sempurna kocok labu kuat-kuat, biarkan selama tidak kurang dari 10 menit dengan sekali-sekali dikocok. Lanjutkan penetapan menurut cara yang tertera pada masing-masing monografi atau lampiran.

PENETAPAN KADAR VITAMIN A <511>

METODE KIMIA

Uji 1

Cara ini digunakan untuk penetapan vitamin A dalam sediaan farmasi. Lakukan penetapan secepat mungkin, upayakan seminimum mungkin dari pengaruh cahaya, oksigen dari udara dan zat pengoksidasi lain, sebaiknya menggunakan alat kaca aktinik rendah dan gas inert.

Jika mengandung tokoferol, metode kromatografi yang sesuai harus digunakan.

Larutan uji Timbang saksama, hitung, atau ukur secara saksama sejumlah zat uji setara dengan tidak kurang dari 0,15 mg retinol tetapi tidak boleh mengandung lemak lebih dari 1 g. Bila berbentuk kapsul, tablet atau bentuk padat lainnya yang tidak dapat disabunkan secara efisien dengan cara yang diberikan, refluks dalam 10 mL air di atas tangas uap selama lebih kurang 10 menit, hancurkan bagian padat yang masih tertinggal dengan batang pengaduk kaca tumpul, hangatkan selama lebih kurang 5 menit lagi.

Masukkan ke dalam labu kaca borosilikat yang sesuai, tambahkan 30 mL *etanol P*, dan 3 mL larutan *kalium hidroksida P* (9 dalam 10). Refluks dalam alat yang keseluruhannya terbuat dari kaca borosilikat selama 30 menit. Dinginkan larutan, tambahkan 30 mL air, masukkan ke dalam corong pisah. Tambahkan 4 g serbuk halus *natrium sulfat dekahidrat P*. Ekstraksi satu kali dengan 150 mL *eter P*, kocok selama 2 menit, bila terbentuk emulsi, ekstraksi lagi 3 kali, tiap kali dengan 25 mL *eter P*. Gabungkan ekstrak eter, bila perlu bilas dengan 50 mL air dengan menggoyang perlahan-lahan. Ulangi pembilasan tiga kali, tiap kali dengan 50 mL air dengan menggoyang lebih kuat. Pindahkan ekstrak eter yang telah dibilas ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan *eter P* sampai tanda.

Pipet 25 mL ekstrak eter ke dalam labu yang sesuai uapkan hingga lebih kurang 5 mL. Tanpa pemanasan dan dengan bantuan aliran gas inert atau hampa udara, lanjutkan penguapan hingga lebih kurang 3 mL. Larutkan residu dalam *isopropanol P* secukupnya hingga kadar vitamin A setara 3 µg sampai 5 µg per mL atau memberikan serapan dalam rentang 0,5 hingga 0,8 pada panjang gelombang 325 nm.

Prosedur Ukur serapan larutan pada panjang gelombang 310 nm, 325 nm dan 334 nm menggunakan sel kuarsa 1-cm dan gunakan *isopropanol P* sebagai blangko. Hitung kadar Vitamin A, sebagai kadar retinol, $C_{20}H_{30}O$ dalam mg dengan rumus:

$$\left(\frac{0{,}549 \times A_{325}}{(L \times C)}\right)$$

atau

$$\left(\frac{0{,}549 \times [A_{325}]}{(L \times C)}\right)$$

L adalah panjang sel, dalam cm; *C* adalah kadar larutan uji dalam g, kapsul atau tablet dalam tiap 100 mL larutan akhir isopropanol; $[A_{325}]$ adalah serapan pada 325 nm yang telah dikoreksi dengan rumus:

$$[A_{325}] = (6{,}815 \times A_{325}) - (2{,}555 \times A_{310}) - (4{,}260 \times A_{334})$$

Tiap mg vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, setara dengan 3333 unit Vitamin A FI.

Gunakan rumus pertama dimana A_{325} serapan pada 325 nm, mempunyai harga antara $[A_{325}]/1{,}030$ dan $[A_{325}]/0{,}970$. Gunakan rumus kedua dimana $[A_{325}]$ mempunyai harga kurang dari $A_{325}/1{,}030$.

[Catatan Rentang batas kesalahan yang menunjukkan tingkat ketidaksesuaian yang diharapkan pada hasil dari laboratorium yang berbeda pada P = 0,05, adalah kira-kira ± 8%.]

Uji 2

Cara ini digunakan untuk penetapan ester retinil murni atau disiapkan dari ester retinil murni menjadi eksipien dalam sediaan farmasi.

Timbang saksama 25-100 mg, larutkan dalam 5 mL *pentana P* dan encerkan dengan *isopropanol P* hingga kadar vitamin A setara dengan kadar retinol 3-4,5 µg per mL. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang 326 nm menggunakan sel kuarsa 1-cm dan gunakan *isopropanol P* sebagai blangko. Hitung kadar vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$ dalam mg dengan rumus:

$$\left(\frac{0{,}570 \times A_{326}}{(L \times C)}\right)$$

A_{326} adalah serapan pada 326 nm ; *L* adalah panjang sel, dalam cm; *C* adalah kadar larutan uji dalam g dalam tiap 100 mL.

Tiap mg vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, setara dengan 3333 unit vitamin A FI.

METODE KROMATOGRAFI

Prosedur kromatografi cair kinerja tinggi berikut digunakan untuk penetapan vitamin A dalam sediaan farmasi. Lakukan prosedur berikut, lindungi seluruh larutan yang mengandung dan berasal dari larutan uji dan baku pembanding dari udara dan cahaya, sebaiknya menggunakan gas inert dan alat kaca aktinik rendah.

Jika pada prosedur disebutkan menggunakan ester vitamin A (retinil asetat atau retinil palmitat), gunakan sesuai bentuk kimia yang ada dalam bahan baku.

Baku pembanding *Retinil Asetat BPFI* (*Vitamin Asetat BPFI)*; Pada saat digunakan, gunting ujung kapsul, keluarkan dan timbang larutan. Buang bagian yang tidak digunakan setelah kapsul dibuka. Simpan dalam wadah tertutup rapat, simpan pada tempat dingin dan kering atau pada lemari pendingin, lindungi dari cahaya. *[Catatan Gunakan Vitamin A BPFI, semua bentuk trans retinil asetat, untuk penetapan bentuk sediaan farmasi yang pada etiket mencantumkan mengandung retinol atau ester Vitamin A (retinil asetat atau retinil palmitat)]. Retinil Palmitat BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam lemari pendingin, terlindung cahaya.

Uji 1

Cara ini merupakan prosedur netral dengan cara melarutkan sampel langsung ke dalam *heksan P* dan menyuntikkan ke dalam kromatograf cair atau ekstraksi sampel dengan terlebih dahulu melarutkan sampel dalam *dimetil sulfoksida P,* dan lakukan ekstraksi cair-cair untuk vitamin A menggunakan *heksan P*. Meskipun metode kromatografi dapat memisahkan bentuk *13-cis* dan semua isomer trans vitamin A, tetapi hanya puncak semua isomer trans yang digunakan untuk menghitung vitamin A. Prosedur ini dapat digunakan untuk menentukan vitamin A dalam bahan baku, tablet vitamin larut minyak, kapsul vitamin larut minyak, tablet vitamin larut air dan minyak, kapsul vitamin larut air dan minyak, tablet vitamin dengan mineral larut air dan minyak, kapsul vitamin dengan mineral larut air dan minyak.

Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, *Larutan baku, Larutan uji* dan *Larutan kesesuaian sistem* dibuat sebagai berikut:

Fase gerak Gunakan *n-heksan P*.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Vitamin A Asetat BPFI,* larutkan dalam *n-heksana P,* jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif hingga kadar retinol lebih kurang 15 µg per mL. *[Catatan 1 mg retinil asetat setara dengan 0,872 mg retinol.]*

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Retinil Palmitat BPFI,* larutkan dalam *n-heksana P,* jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif hingga kadar retinol lebih kurang 15 µg per mL. *[Catatan 1 mg retinil palmitat setara dengan 0,546 mg retinol.]*

Larutan kesesuaian sistem Campur sejumlah volume sama *Larutan baku 1* dan *Larutan baku* 2.

Larutan uji untuk bahan baku Timbang saksama sejumlah retinil asetat atau retinil palmitat setara dengan 15 mg retinol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *n-heksan P* sampai tanda, dan kocok. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL encerkan dengan *n-heksana P* sampai tanda, dan kocok.

Larutan uji tablet Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Pindahkan sejumlah serbuk tablet tidak lebih dari 7,5 g, setara dengan tidak kurang dari 1 mg vitamin A, sebagai retinol ($C_{20}H_{30}O$), ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir berlapis *polytef*. Tambahkan 2 mL *dimetil sulfoksida P* dan 3 mL *n-heksan P* per g serbuk tablet, kocok selama 45 menit pada tangas air pada suhu 60°. *[Catatan Atur pengocok untuk memastikan bahwa campuran dalam tabung tercampur dengan sempurna dan menyeluruh.]* Sentrifus pada kecepatan 3000 rpm selama 10 menit, dan pindahkan lapisan heksan ke dalam labu tentukur. Tambahkan 3 mL *n-heksan P* per g serbuk tablet ke dalam lapisan *dimetil sulfoksida P*, kocok kuat selama 5 menit, pindahkan lapisan heksan ke dalam labu tentukur yang sama. Ulangi ekstraksi dengan penambahan 3 bagian *n-heksan P*. Encerkan ekstrak dengan *n-heksan P* dalam labu tentukur sampai tanda. Encerkan volume larutan ini dengan *n-heksan P* untuk mendapatkan kadar 15 µg per mL vitamin A, sebagai retinol ($C_{20}H_{30}O$). *[Catatan Pengenceran mungkin tidak diperlukan.]*

Larutan uji kapsul Pindahkan tidak kurang dari 20 isi kapsul ke dalam wadah yang sesuai, aduk, dan timbang. Pindahkan sejumlah campuran tidak lebih dari 7,5 g, setara dengan tidak kurang dari 1 mg vitamin A, sebagai retinol ($C_{20}H_{30}O$), ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir berlapis *polytef [Catatan Untuk kapsul gelatin keras, buang bagian yang tidak digunakan, buka cangkang kapsul tidak kurang dari 20 kapsul, pindahkan kapsul dan masukkan ke dalam wadah yang sesuai, dan gerus hingga terbentuk massa yang homogen. Pindahkan sebagian massa, setara tidak kurang dari 1 mg vitamin A, sebagai retinol ($C_{20}H_{30}O$) ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir berlapis polytef.]* Tambahkan 2 mL *dimetil sulfoksida P* dan 3 mL *n-heksan P* per g isi kapsul, kocok selama 45 menit pada tangas air pada suhu 60°. *[Catatan Atur pengocok untuk memastikan bahwa campuran dalam tabung tercampur dengan sempurna dan menyeluruh.]* Sentrifus pada kecepatan 3000 rpm selama 10 menit, dan pindahkan lapisan heksan ke dalam labu tentukur. Tambahkan 3 mL *n-heksan P* per g isi kapsul kedalam lapisan *dimetil sulfoksida P*, kocok kuat selama 5 menit, pindahkan lapisan *heksan P* ke dalam labu tentukur yang sama. Ulangi ekstraksi dengan penambahan 3 bagian *n-heksan P*. Encerkan ekstrak dengan *n-heksan P* dalam labu tentukur sampai tanda. Encerkan volume larutan ini dengan *n-heksan P* untuk mendapatkan kadar 15 µg per mL vitamin A, sebagai retinol ($C_{20}H_{30}O$). *[Catatan Pengenceran mungkin tidak diperlukan.]*

Sistem kromatografi Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 325 nm dan kolom 4,6

mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L8* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara semua bentuk trans retinil asetat dan semua bentuk trans retinil palmitat tidak kurang dari 10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2* tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase, vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam bagian vitamin A yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari semua bentuk ester retinil *Larutan uji* dan *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2*; C_S adalah kadar retinol, $C_{20}H_{30}O$ dalam µg per mL *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2;* dan C_U adalah kadar vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$ dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2

Prosedur ini dilakukan dengan mencampurkan zat uji dengan asam sulfat metanolat, ekstraksi dengan *2,2,4-trimetilpentana P*. Persiapan sampel dapat digunakan untuk formulasi yang mengandung vitamin A, D dan E. Termasuk juga tablet vitamin larut minyak, kapsul vitamin larut minyak, tablet vitamin larut air dan minyak, kapsul vitamin larut air dan minyak, tablet vitamin dengan mineral larut air dan minyak dan kapsul vitamin dengan mineral larut air dan minyak.

Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, *Larutan baku, Larutan uji, Larutan kesesuaian sistem* dan *Pereaksi* dibuat sebagai berikut:

Fase gerak Campuran *n-heksan P-etil asetat P* (99,7:0,3).

Larutan asam sulfat metanolat 3 N Tambahkan 9 mL *asam sulfat P* ke dalam 80 mL *metanol P* dalam labu tentukur 100 mL dengan hati-hati. Dinginkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan natrium askorbat-pirogalol Masukkan 10 g *natrium askorbat P* dan 5 g *pirogalol P* ke dalam labu tentukur 100 mL, tambahkan air secukupnya hingga terlarut. Tambahkan 1,7 mL *asam sulfat P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan lesitin Timbang saksama sejumlah *lesitin P*, larutkan dan encerkan dengan *2,2,4-trimetilpentana P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan baku 1 Timbang saksama sejumlah *Retinil Asetat BPFI*, larutkan dalam *2,2,4-trimetilpentana P*, hingga kadar retinol lebih kurang 15 µg per mL.

Larutan baku 2 Timbang saksama sejumlah *Retinil Palmitat BPFI*, larutkan dalam *2,2,4-trimetilpentana P*, hingga kadar retinol lebih kurang 15 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Campur sejumlah volume sama *Larutan baku 1* dan *Larutan baku* 2.

Larutan uji tablet *[Catatan Persiapan ini dapat digunakan untuk menentukan vitamin A, vitamin D dan vitamin E yang terdapat dalam formulasi. Jumlah sampel dapat disesuaikan dengan serapan dari vitamin tertentu.]* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Pindahkan sejumlah serbuk tablet setara dengan antara 0,4 mg dan 2,5 mg retinol. Tambahkan 0,5 g *natrium bikarbonat P*, 1,5 mL *Larutan lesitin* dan 12,5 mL *2,2,4-trimetilpentana P*, dispersikan menggunakan vortex. Tambahkan 6 mL *Larutan natrium askorbat-pirogalol*, kocok perlahan, dan awaudarakan. Lanjutkan pengocokan selama 12 menit. Tambahkan 6 mL *dimetil sulfoksida P*, vortex hingga membentuk suspensi, kocok selama 12 menit. Tambahkan 6 mL *Larutan asam sulfat metanolat 3 N*, vortex hingga membentuk suspensi dan kocok selama 12 menit. Tambahkan 12,5 mL *2,2,4-trimetilpentana P*, vortex hingga membentuk suspensi, kocok selama 10 menit. Sentrifus selama 10 menit untuk memisahkan larutan emulsi dan beningan. Jika diperlukan, larutkan beningan dengan *2,2,4-trimetilpentana P* hingga mendekati kadar *Larutan baku*.

Larutan uji kapsul *[Catatan Persiapan ini dapat digunakan untuk menentukan vitamin A, vitamin D dan vitamin E yang ada dalam formulasi. Jumlah sampel dapat disesuaikan dengan serapan dari vitamin tertentu.]* Timbang tidak kurang dari 20 kapsul ke dalam botol timbang yang telah ditara. Gunakan pemotong tajam jika diperlukan, buka kapsul hati-hati, tanpa kehilangan bagian cangkang, pindahkan isi ke dalam gelas piala 100 mL. Cuci dengan *eter P* untuk hilangkan semua isi yang masih menempal pada cangkang kapsul. Buang hasil cucian dan keringkan cangkang kapsul dengan bantuan aliran udara. Timbang berat cangkang kapsul kosong ke dalam botol timbang yang telah ditara dan hitung berat bersih isi kapsul. Timbang sejumlah isi kapsul, setara dengan lebih kurang 2,5 mg vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$ berdasarkan yang tertera pada etiket. Tambahkan 0,5 g *natrium bikarbonat P;* 1,5 mL *Larutan lesitin*; 12,5 mL *2,2,4-trimetilpentana P*, dan vortex. Tambahkan 6 mL *Larutan natrium askorbat-pirogalol*, kocok perlahan, dan awaudarakan.

Lanjutkan pengocokan selama 12 menit. Tambahkan 6 mL *dimetil sulfoksida P*, vortex hingga membentuk suspensi, kocok selama 12 menit. Tambahkan 6 mL *Larutan asam sulfat metanolat 3 N*, vortex hingga membentuk suspensi, kocok selama 12 menit. Tambahkan 12,5 mL *2,2,4-trimetilpentana P*, vortex hingga membentuk suspensi, kocok selama 10 menit. Sentrifus selama 10 menit untuk memisahkan larutan emulsi dan beningan. Jika diperlukan, larutkan beningan dengan *2,2,4-trimetilpentana P* hingga mendekati kadar *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 325 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L24* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara semua bentuk trans retinil asetat dan semua bentuk trans retinil palmitat tidak kurang dari 8,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, vitamin A sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam bagian vitamin A yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari semua bentuk trans ester retinil *Larutan uji* dan *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2*; C_S adalah kadar retinol, $C_{20}H_{30}O$ dalam µg per mL *Larutan baku 1* atau *Larutan baku 2;* dan C_U adalah kadar vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$ dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. *[Catatan Gunakan 26,5 mL volume akhir Larutan uji untuk menghitung kadar nominal.]*

Uji 3

Pada prosedur ini dilakukan penyabunan baku pembanding dan zat uji, dilanjutkan dengan ekstraksi cair-cair vitamin A dengan campuran *n-heksan P-metilen klorida P* (3:1). Bentuk *13-cis* dan semua bentuk trans isomer vitamin A dapat dikarakterisasi dan dihitung. Prosedur ini dapat digunakan untuk tablet vitamin larut minyak, kapsul vitamin larut minyak, tablet vitamin larut air dan minyak, kapsul vitamin larut air dan minyak, tablet vitamin dengan mineral larut air dan minyak, kapsul vitamin dengan mineral larut air dan minyak.

Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Pereaksi* dibuat sebagai berikut:

Fase gerak Campuran *n-heksan P-isopropanol P* (92:8).

Pelarut ekstraksi Campuran *n-heksan P-metil klorida P* (3:1).

Larutan kalium hidroksida Timbang saksama sejumlah *kalium hidroksida P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 800 mg per mL. *[Catatan Hati-hati memasukkan kalium hidroksida P ke dalam air, campur dan dinginkan.]*

Pengencer Timbang saksama sejumlah *pirogalol P* larutkan dan encerkan dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Retinil Asetat BPFI* atau *Retinil Palmitat BPFI*, Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar retinol, $C_{20}H_{30}O$, 8,5 µg per mL. Pindahkan 10 mL larutan ke dalam labu Erlenmeyer 125 mL bersumbat, tambahkan 5 mL air, 5 mL *Pengencer*, 3 mL *Larutan kalium hidroksida*. Tutup rapat, kocok selama 15 menit diatas tangas air pada suhu 60±5° dan dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 7 mL air dan 25,0 mL *Pelarut ekstraksi*. Tutup rapat, kocok kuat selama 60 detik. Bilas bagian labu dengan 60 mL air dan diamkan selama 10 menit hingga lapisan terpisah. Pipet lapisan organik untuk disuntikkan ke dalam kromatograf. *Larutan baku* mengandung retinol 3,4 µg per mL.

Larutan uji kapsul Timbang tidak kurang dari 20 kapsul dalam botol timbang yang telah ditara. Buka kapsul, tanpa kehilangan bagian cangkang, masukkan isi ke dalam gelas piala 100 mL. Bilas dengan *eter P* untuk hilangkan semua isi yang masih menempel pada cangkang kapsul. Buang hasil bilasan dan keringkan cangkang kapsul dengan bantuan aliran udara. Timbang berat cangkang kapsul kosong dalam botol timbang yang telah ditara dan hitung berat bersih isi kapsul. Pindahkan sejumlah isi kapsul, setara dengan 1,3 mg retinol ke dalam labu Erlenmeyer 125 mL bersumbat. Tambahkan 5 mL air, 15 mL *Pengencer* dan 3 mL *Larutan kalium hidroksida*. Tutup rapat, kocok selama 15 menit diatas tangas air pada suhu 60±5° dan dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 7 mL air dan 25,0 mL *Pelarut ekstraksi*. Tutup rapat, kocok kuat selama 60 detik atau lebih lama jika diperlukan sampai ekstraksi sempurna. Bilas labu dengan 60 mL air dan diamkan selama 10 menit sampai lapisan terpisah. *[Catatan Tidak boleh dikocok, karena akan menyebabkan terbentuk emulsi.]* Pipet lapisan organik jika perlu encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Pelarut ekstraksi* hingga kadar retinol 3,4 µg per mL.

Larutan uji tablet Serbukkan sejumlah beberapa tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1,3 mg retinol masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 mL bersumbat.

Tambahkan 5 mL air, 15 mL *Pengencer*, dan 3 mL *Larutan kalium hidroksida*. Tutup rapat, kocok selama 15 menit diatas tangas air pada suhu 60±5° dan dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 7 mL air dan 25,0 mL *Pelarut ekstraksi*. Tutup rapat, kocok kuat selama 60 detik atau lebih lama jika diperlukan sampai ekstraksi sempurna. Bilas labu dengan 60 mL air dan diamkan selama 10 menit sampai lapisan terpisah. *[Catatan Tidak boleh dikocok, karena akan menyebabkan terbentuk emulsi.]* Pipet lapisan organik dan encerkan dengan *Pelarut ekstraksi* hingga kadar retinol 3,4 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 335 nm dan kolom 6,2 mm x 8 cm, berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 4 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam bagian vitamin A yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{T1}}{r_{T2}}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_{T1} dan r_{T2} berturut-turut adalah jumlah respons puncak dari semua bentuk *trans* ester retinil dan *13-cis* ester retinil *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar retinol, $C_{20}H_{30}O$ dalam µg per mL *Larutan baku;* dan C_U adalah kadar vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$ dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 4

Prosedur ini dilakukan dengan ekstraksi cair-cair vitamin A dengan *heksan P*, uapkan heksan dan rekonstitusikan residu dalam campuran *tetrahidrofuran P-asetonitril P* (1:1). Prosedur ini dapat digunakan untuk vitamin A dalam larutan oral vitamin larut dalam air dan minyak, larutan oral vitamin dan mineral yang larut dalam air dan minyak.

Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, *Larutan baku, Larutan uji* dan *Pengencer* dibuat sebagai berikut:

Fase gerak Campuran *metanol P-asetonitril P-n-heksan P* (46,5:46,5:7,0).

Pengencer Campuran *tetrahidrofuran P-asetonitril P* (1:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Retinil Asetat BPFI* atau *Retinil Palmitat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar retinol, $C_{20}H_{30}O$ 0,33 mg per mL.

Larutan uji sediaan cair Ukur saksama sejumlah volume larutan oral, setara dengan lebih kurang retinol 3,3 mg, masukkan ke dalam corong pisah 500-mL yang berisi 10 mL air dan 20 mL *etanol mutlak P*. Tambahkan 150 mL *heksan P*, tutup dan kocok selama 1 menit. Tambahkan lagi 150 mL *heksan P*, tutup, kocok dan diamkan hingga lapisan terpisah. Buang lapisan air dan saring ekstrak heksan melalui *natrium sulfat anhidrat P* ke dalam labu alas bulat 500 mL. Uapkan larutan hingga kering dengan bantuan penguap berputar pada tangas air suhu 65°. Segera tambahkan 10,0 mL *Pengencer*, goyang hingga residu larut dan saring.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan secara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 50 cm (dibuat dari gabungan dua kolom 4,6 mm x 25 cm), berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam bagian vitamin A yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari semua bentuk *trans* ester retinil *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam µg per mL *Larutan baku;* dan C_U adalah kadar vitamin A, sebagai retinol, $C_{20}H_{30}O$, dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

PENETAPAN KADAR ANTIBIOTIK SECARA IODOMETRI <521>

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar sebagian besar senyawa antibiotik penisilin dan bentuk sediaannya yang tercantum dalam Farmakope, jika titrasi iodometri merupakan metode yang paling sesuai.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Baku Pembanding FI* seperti tertera pada masing-masing monografi, yang telah dikeringkan dengan cara seperti yang tertera dalam monografi, larutkan dalam pelarut seperti tertera pada *Tabel Pelarut dan Kadar Akhir*, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan pelarut yang sama hingga kadar tertentu lebih kurang seperti yang tertera dalam *Tabel*. Pipet masing-masing 2 mL larutan ini ke dalam dua labu Erlenmeyer 125 mL bersumbat kaca.

Tabel Pelarut dan Kadar Akhir

Antibiotik	Pelarut*	Kadar akhir per mL
Amoksisilin	Air	1,0 mg
Ampisilin	Air	1,25 mg
Ampisilin Natrium	Dapar nomor 1	1,25 mg
Kloksasilin Natrium	Air	1,25 mg
Siklasilin	Air	1,0 mg
Dikloksasilin Natrium	Dapar nomor 1	1,25 mg
Metisilin Natrium	Dapar nomor 1	1,25 mg
Nafsilin Natrium	Dapar nomor 1	1,25 mg
Oksasilin Natrium	Dapar nomor 1	1,25 mg
Penisilin G Kalium	Dapar nomor 1	2000 unit
Penisilin G Natrium	Dapar nomor 1	2000 unit
Penisilin V Kalium	Dapar nomor 1	2000 unit
Fenetisilin Kalium	Dapar nomor 1	2000 unit

* Kecuali dinyatakan lain, *Dapar* adalah *Dapar fosfat* seperti tertera pada *Media dan Pengencer* dalam *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>, kecuali tidak perlu dilakukan sterilisasi sebelum digunakan.

Larutan uji Kecuali dinyatakan dalam masing-masing monografi, timbang saksama sejumlah tertentu zat uji, larutkan dalam pelarut seperti tertera pada *Tabel Pelarut dan Kadar Akhir*, dan encerkan secara kuantitatif dengan pelarut yang sama hingga kadar tertentu lebih kurang seperti tertera pada *Tabel*. Pipet masing-masing 2 mL larutan ini ke dalam dua labu Erlenmeyer 125 mL bersumbat kaca.

Prosedur *Inaktivasi dan titrasi* Pada 2,0 mL *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam labu terpisah, masing-masing tambahkan 2,0 mL natrium hidroksida 1,0 N, campur dengan menggoyang labu, dan biarkan selama 15 menit. Ke dalam tiap labu tambahkan 2,0 mL *asam hidroklorida 1,2 N* dan 10,0 mL *iodum 0,01 N LV*, segera tutup labu, biarkan selama 15 menit. Titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,01 N LV*. Pada saat mendekati titik akhir, tambahkan 1 tetes *pasta kanji-iodida LP*, lanjutkan titrasi hingga warna biru hilang.

Penetapan blangko Ke dalam labu berisi 2,0 mL *Larutan baku* tambahkan 10,0 mL *iodum 0,01 N LV*. Bila *Larutan baku* mengandung amoksisilin atau ampisilin, segera tambahkan 0,1 mL *asam hidroklorida 1,2 N*. Segera titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,01 N LV*. Pada saat mendekati titik akhir, tambahkan 1 tetes *pasta kanji-iodida LP*, dan lanjutkan titrasi sampai warna biru hilang. Lakukan dengan cara yang sama untuk labu berisi 2,0 mL *Larutan uji*.

Perhitungan Hitung kesetaraan (F) dalam µg (atau unit) tiap mL natrium tiosulfat 0,01 N yang digunakan oleh *Larutan baku*, dengan rumus:

$$\frac{2CP}{(B-I)}$$

C adalah kadar *Baku Pembanding* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi, dalam µg (atau unit) per mg Baku Pembanding; *B* adalah volume dalam mL, natrium tiosulfat 0,01 N yang digunakan dalam *Penetapan blangko*; *I* adalah volume dalam mL, natrium tiosulfat 0,01 N yang digunakan dalam *Inaktivasi dan titrasi*. Hitung potensi zat uji dengan rumus seperti tertera dalam masing-masing monografi.

PENETAPAN KADAR BARBITURAT <531>

Baku internal, Larutan baku internal, Larutan baku dan Larutan uji. Buat seperti tertera pada masing-masing monografi.

Sistem kromatografi Lakukan penetapan secara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 4 mm x 0,9 m berisi 3% bahan pengisi fase cair *G10* pada penyangga *S1A* dengan ukuran partikel 80 mesh hingga 100 mesh. Pertahankan suhu kolom pada suhu 200°±10°, injektor dan detektor masing-masing pada suhu lebih kurang 225°. Jika perlu suhu kolom dapat bervariasi dalam batas tersebut, hingga memenuhi spesifikasi *Kesesuaian sistem* dan diperoleh waktu retensi yang sesuai. Gunakan gas pembawa yang sesuai, seperti nitrogen kering, dengan laju aliran yang sesuai, 60 mL hingga 80 mL per menit. Lakukan penyuntikan langsung pada kolom.

[Catatan Jika pada alat tidak terdapat sarana untuk penyuntikan langsung pada kolom, gunakan tempat penyuntikan yang dilapisi kaca yang telah dicuci berturut-turut dengan larutan penguji asam kromat, air, metanol, kloroform, larutan trimetilklorosilan dalam kloroform (1 dalam 10), dan kloroform].

Kesesuaian sistem Lakukan penetapan secara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan *Larutan baku* lima kali ke dalam

kromatograf, dan rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Resolusi, *R*, antara asam barbiturat dan *Baku internal* tidak kurang dari harga yang diberikan dalam masing-masing monografi, dan faktor ikutan, *T*, untuk kedua puncak tersebut masing-masing tidak lebih dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah senyawa barbiturat atau asam barbiturat dari *Larutan uji* dengan rumus seperti yang tertera dalam masing-masing monografi. R_U adalah perbandingan respons puncak asam barbiturat terhadap *Baku internal* dari *Larutan uji***;** Q_S adalah perbandingan bobot asam barbiturat dan *Baku internal* dalam *Larutan baku***;** *C* adalah kadar dalam mg per mL *Baku internal* dalam *Larutan baku internal*; R_S adalah perbandingan respons puncak asam barbiturat terhadap *Baku internal* dalam *Larutan baku***.**

PENETAPAN KADAR GARAM BASA NITROGEN ORGANIK <541>

Larutan baku Kecuali dinyatakan lain, timbang saksama sejumlah *Baku Pembanding Farmakope Indonesia (BPFI)*, larutkan dalam larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70) hingga kadar lebih kurang 500 µg per mL, dihitung terhadap zat anhidrat.

Larutan uji Jika bentuk tablet, timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 25 mg zat aktif, dan pindahkan ke dalam corong pisah 125 mL; atau jika bentuk cair, ukur saksama sejumlah volume setara dengan lebih kurang 25 mg zat aktif, masukkan ke dalam corong pisah 125 mL. Ke dalam corong pisah tambahkan 20 mL larutan *asam sulfat P* (1 dalam 350 mL)**,** dan kocok kuat selama 5 menit. Tambahkan 20 mL *eter P*, kocok hati-hati, saring lapisan asam ke dalam corong pisah 125 mL kedua. Kocok lapisan eter dua kali, tiap kali dengan 10 mL larutan a*sam sulfat P* (1 dalam 350), saring tiap lapisan asam ke dalam corong pisah 125 mL kedua dan buang lapisan eter. Pada ekstrak asam tambahkan 10 mL *natrium hidroksida LP* dan 50 mL *eter P*, kocok hati-hati, pindahkan lapisan air ke dalam corong pisah 125 mL ketiga berisi 50 mL *eter P*. Kocok corong pisah ketiga hati-hati, buang lapisan air, cuci larutan eter, pada corong pisah kedua dan ketiga berturut-turut dengan 20 mL air, buang lapisan air. Ekstraksi kedua larutan eter masing-masing dengan 20 mL, 20 mL, dan 5 mL larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70). Lakukan ekstraksi pada corong pisah ketiga lebih dahulu, setelah itu corong pisah kedua. Campur ekstrak asam dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan asam sampai tanda.

[Catatan Heksana atau heptana dapat dipakai sebagai pengganti eter jika perbandingan distribusi basa nitrogen antara air dengan heksana, atau air dengan heptana, memberikan ekstraksi sempurna dengan fase gerak].

Prosedur Kecuali dinyatakan lain, encerkan masing-masing 5,0 mL *Larutan baku* dan *Larutan uji* dengan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 70) hingga 100,0 mL dan tetapkan serapan tiap larutan pada panjang gelombang tertentu menggunakan larutan *asam sulfat P* (1 dalm 70) sebagai blangko. Hitung hasil penetapan kadar seperti tertera pada tiap monografi; A_S dan A_U berturut-turut adalah serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

PENETAPAN KADAR GULA DARAH <551>

Kadar gula darah dapat ditetapkan dengan salah satu cara di bawah ini.

A. Cara Tembaga (II) Iodida

Pereaksi

Larutan zink sulfat asam Larutkan 12,5 g *zink sulfat P* dalam lebih kurang 200 mL air, tambahkan 31,25 mL *asam sulfat 1 N* dan air secukupnya hingga 1000,0 mL. ukur seksama 50 mL larutan, tambahkan 3 tetes *fenolftalein LP*. Titrasi perlahan-lahan sambil terus menerus diaduk dengan campuran yang terdiri dari 81 mL *natrium hidroksida 1 N* dan air secukupnya hingga 100,0 mL: terjadi warna merah jambu stabil. Diperlukan tidak kurang dari 6,2 mL dan tidak lebih dari 6,3 mL.

Prosedur Masukkan 1 mL darah dan 8 mL *Larutan zink sulfat asam* ke dalam labu atau tabung reaksi. Tambahkan 1 mL campuran yang terdiri dari 81 mL *natrium hidroksida 1 N* dan air secukupnya hingga 100,0 mL, tutup, kocok kuat-kuat, biarkan selama beberapa menit, saring melalui penyaring kering ke dalam labu. Pada 5 mL *tembaga (II) iodida alkali LP* dalam tabung reaksi diameter 25 mm, panjang 200 mm, tambahkan 2 mL hingga 5 mL filtrat yang telah diukur saksama, campur perlahan-lahan, tutup labu tidak terlalu rapat. Tempatkan pada rak logam yang dibuat sedemikian rupa hingga tabung tidak bergoyang selama pemanasan dalam tangas air. Masukkan dalam tangas air sedalam lebih kurang 10 cm, panaskan selama 20 menit. Dinginkan cepat dengan air hingga suhu dibawah 30° sambil mencegah goncangan. Asamkan dengan 5 mL *asam sulfat 1 N*, campur perlahan-lahan, biarkan selama tidak kurang dari 1 menit. Titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,005N*

LV segar menggunakan indikator 1 mL *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko dengan mengganti filtrat darah dengan air. Hitung jumlah glukosa dalam g per 1000 mL darah dengan rumus :

$$\frac{V \times 1{,}13}{F}$$

V adalah jumlah dalam mL *natrium tiosulfat 0,005 N LV* yang diperlukan; *F* adalah jumlah dalam mL filtrat darah yang digunakan.

B. Cara Mikro Kalium Heksasianoferat(III)

Pereaksi

Campuran oksalat-fluorida Campur hati-hati 6 g *kalium oksalat P* dengan 4 g *natrium fluorida P* bebas nitrat.

Larutkan kadmium sulfat asam Larutkan 26 g *kadmium sulfat P* dalam 127 mL *asam sulfat 1 N* dan air secukupnya hinggal 1000,0 mL.

Larutan natrium hidroksida Pada 55 mL *natrium hidroksida 1 N* tambahkan air secukupnya hingga 100,0 mL.

Kalium heksasianoferat (III) 0,005 M basa Larutkan 1,645 g *kalium heksasianoferat (III) P* dan 28,60 g *natrium karbonat P* dalam air secukupnya hingga 1000,0 mL. simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Larutan zink Larutkan 50 mg *zink sulfat P* dan 250 g *natrium klorida P* dalam air secukupnya hingga 1000,0 mL.

Larutan kalium iodida Larutkan 15 g *kalium iodida P* dalam *air untuk injeksi P* secukupnya hingga 100,0 mL. Simpan dalam botol bersumbat kaca terlindung cahaya.

Larutan asam asetat Larutkan 3 g *asam asetat glasial P* dalam air secukupnya hingga 100,0 mL.

Pengujian terhadap pereaksi Pada 3 mL campuran segar *Larutan zink* dan *Larutan kalium iodida* (6:1), tambahkan 2 mL *Larutan asama asetat* dan 3 sampai 6 tetes *kanji LP*, tidak terjadi warna biru dalam 1 menit. Tambahkan 0,02 mL *kalium heksasianoferat (III) 0,005 M basa:*terjadi warna biru lemah yang nyata.

Larutan uji Masukkan 10,4 mL air ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan dengan pipet mikro skala 0,1 mL, darah yang sebelumnya disiapkan dengan
menambahkan 80 mg *Campuran oksalat-fluorida* per 10 mL darah. Bilas pipet hati-hati dengan cairan yang terdapat dalam tabung sentrifuga dengan pengisapan dan pengeluaran cepat. Tambahkan 1 mL *Larutan kadmium sulfat asam*, campur, tambahkan tetes demi tetes 0,5 mL *Larutan natrium hidroksida* sambil dikocok, biarkan selama beberapa menit, sentrifus dengan kecepatan tinggi. Enap tuangkan sesempurna mungkin ke dalam labu Erlenmeyer.

Larutan pembanding Pada waktu bersamaan buat campuran yang terdiri dari 10,5 mL air, 1 mL *Larutan kadmium sulfat asam* dan 0,5 mL *Larutan natrium hidroksida.*

Prosedur Pipet 10 mL *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer 30 mL dan 10 mL *Larutan pembanding* ke dalam labu Erlenmeyer 30 mL yang lain. Pada masing-masing labu tambahkan 2 mL *kalium heksasianoferat (III) 0,005 M basa*. Panaskan kedua labu di atas tangas air selama 20 menit, dinginkan dengan air dingin tanpa dikocok. Pada masing-masing labu tambahkan 3 mL campuran *Larutan zink* dan *Larutan kalium iodida* (6:1), kocok, kemudian tambahkan 2 mL *Larutan asam asetat*, biarkan selama 5 menit. Titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,005 N LV* dengan indikator *kanji LP m*enggunakan buret mikro skala 0,01 mL. Hitung kadar gula darah dalam g glukosa per 1000 mL darah, dalam *Tabel hubungan antara kadar gula darah dengan nilai N*. Nilai N dihitung dengan rumus:

$$\mathrm{N} = \frac{(n - n') \times 12}{10}$$

n adalah volume dalam mL *natrium tiosulfat 0,005 N* yang digunakan beningan yang mengandung darah; n' adalah volume dalam mL *natrium tiosulfat 0,005 N* yang digunakan dalam larutan pembanding.

Tabel hubungan antara kadar gula darah dengan nilai N

Satuan	Persepuluhan	Perseratusan									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0		0,02	0,03	0,05	0,07	0,08	0,10	0,12	0,14	0,15
0	1	0,17	0,19	0,20	0,22	0,24	0,25	0,27	0,29	0,31	0,32
0	2	0,34	0,36	0,38	0,39	0,41	0,43	0,45	0,47	0,48	0,50
0	3	0,52	0,54	0,56	0,57	0,59	0,61	0,63	0,65	0,66	0,68

Satuan	Persepuluhan	Perseratusan									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	4	0,70	0,72	0,74	0,75	0,77	0,79	0,81	0,83	0,84	0,86
0	5	0,88	0,90	0,92	0,93	0,95	0,97	0,99	1,01	1,02	1,04
0	6	1,06	1,08	0,10	1,11	1,13	1,15	1,17	1,19	1,20	1,22
0	7	1,24	1,25	1,27	1,29	1,31	1,32	1,34	1,36	1,38	1,39
0	8	1,41	1,43	1,45	1,46	1,45	1,50	1,52	1,54	1,55	1,57
0	9	1,59	1,61	1,67	1,64	1,66	1,68	1,70	1,72	1,73	1,75

PENETAPAN KADAR KALSIFEROL <561>

METODE KROMATOGRAFI

Prosedur kromatografi cair kinerja tinggi berikut adalah digunakan untuk penetapan Vitamin D sebagai kolekalsiferol atau sebagai ergokalsiferol, yang merupakan salah satu kandungan sediaan multi vitamin.

Selama penetapan, lindungi larutan yang mengandung atau yang diperoleh dari bahan uji, dan Baku Pembanding terhadap udara dan cahaya. Sebaiknya menggunakan lapisan gas inert dan alat gelas rendah aktinik.

Baku pembanding [*Catatan Gunakan Ergokalsiferol BPFI atau Kolekalsiferol BPFI untuk penetapan kadar sediaan farmasi yang pada etiket mengandung vitamin D sebagai ergokalsiferol atau kolekalsiferol]. Kolekalsiferol BPFI; Δ4,6-Kolestadienol BPFI; Ergokalsiferol BPFI; Vitamin D BPFI untuk Kesesuaian Sistem pada Penetapan Kadar.* Simpan ditempat yang dingin, terlindung cahaya. Biarkan mencapai suhu kamar sebelum ampul dibuka. Gunakan zat segera, dan buang sisa yang tidak terpakai.

Pereaksi dan larutan khusus

Eter Gunakan *etil eter P*. Gunakan dalam waktu 24 jam setelah wadah dibuka.

Heksan dehidrat Siapkan kolom kromatografi dengan mengisi tabung kromatografi berukuran 60 cm x 8 cm dengan 500 g tanah silika untuk kromatografi, ukuran 50 µm hingga 250 µm, yang diaktifkan dengan pengeringan pada suhu 150^0 selama 4 jam seperti tertera pada *Kromatografi adsorpsi kolom* dalam *Kromatografi* <931>. Tuangkan 500 mL *heksan P* melalui kolom, dan kumpulkan eluat dalam labu bertutup kaca.

Larutan hidroksitoluen terbutilasi Larutkan sejumlah hidroksitoluen terbutilasi dalam heksan untuk kromatografi hingga kadar 10 mg per mL.

Larutan kalium hidroksida dalam air Larutkan 500 mg *kalium hidroksida P* dalam 500 mL air yang baru dididihkan, campur dan dinginkan. Buat larutan ini segar setiap hari.

Larutan kalium hidroksida etanol Larutkan 3 g *kalium hidroksida P* dalam 50 mL air yang baru dididihkan, tambahkan 10 mL *etanol P*, encerkan dengan air yang baru dididihkan hingga 100 mL, campur. Buat larutan ini segar setiap hari.

Larutan natrium askorbat Larutkan 3,5 g *asam askorbat P* dalam 20 mL *natrium hidroksida 1 N*. Buat larutan ini segar setiap hari.

Larutan natrium sulfida Larutkan 12 g *natrium sulfida P* dalam 20 mL air, encerkan dengan *gliserin P* hingga 100 mL.

Fase gerak A Buat campuran *asetonitril P*-*metanol P* – air (25:25:1). Jumlah air dan laju aliran dapat diubah-ubah agar memenuhi persyaratan *Kesesuaian sistem*.

Fase gerak B Buat campuran *n-amil alkohol P* dalam *heksan dehidrat P* (3 dalam 1000). Perbandingan komponen dan laju aliran dapat diubah-ubah agar memenuhi persyaratan *Kesesuaian sistem*.

Larutan baku internal Timbang saksama 15 mg *Δ4,6-Kolestadienol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan campuran *toluen P* dan *Fase gerak B* (1 dalam 10) sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Ergokalsiferol BPFI* atau *Kolekalsiferol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam *toluen P* tanpa pemanasan, tambahkan *toluen P* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan persediaan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *toluen P* sampai tanda. Buat larutan persediaan segar setiap hari.

Penetapan Kadar

Untuk larutan mengandung minyak Timbang saksama sejumlah zat, sebaiknya lebih dari 500 mg dan setara dengan lebih kurang 125 µg kolekalsiferol atau ergokalsiferol (5000 unit FI). Tambahkan 1 mL

Larutan natrium askorbat, 25 mL etanol P, dan 2 mL *Larutan kalium hidroksida dalam air, campur.*

Untuk kapsul atau tablet Refluks tidak kurang dari 10 kapsul atau tablet dengan campuran 10 mL *Larutan natrium askorbat* dan 2 tetes *Larutan natrium sulfida* di atas tangas uap selama 10 menit, hancurkan setiap padatan yang tertinggal dengan batang pengaduk kaca tumpul, dan lanjutkan pemanasan selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 25 mL *etanol P* dan 3 mL *Larutan kalium hidroksida dalam air,* dan campur.

Untuk sediaan kering dan dispersi dalam air Timbang saksama sejumlah zat, sebaiknya lebih dari 500 mg dan setara dengan lebih kurang 125 µg kolekalsiferol atau ergokalsiferol (5000 unit FI). Tambahkan sedikit demi sedikit, sambil digoyang perlahan, 25 mL etanol P, 5 mL *Larutan natrium askorbat* dan 3 mL *Larutan kalium hidroksida dalam air,* dan campur.

Penyabunan dan ekstraksi Refluks sejumlah zat di atas tangas uap selama 30 menit. Dinginkan segera di bawah air mengalir, dan pindahkan campuran yang sudah tersabunkan ke dalam corong pisah, bilas labu penyabunan dua kali, tiap kali dengan 15 mL air, 10 mL *etanol P* dan dua kali, tiap kali dengan 50 mL *eter P*. Kocok kuat campuran yang sudah tersabunkan dan bilas selama 30 detik, diamkan sampai kedua lapisan jernih. Pindahkan lapisan air ke dalam corong pisah kedua, tambahkan campuran 10 mL *etanol P* dan 50 mL *heksan P*, kocok kuat. Biarkan memisah, pindahkan fase air ke dalam corong pisah ketiga, dan pindahkan fase heksan ke corong pisah pertama, bilas corong pisah kedua 2 kali, tiap kali dengan 10 mL heksan P, tambahkan bilasan ke corong pisah pertama. Kocok fase air dalam corong pisah ketiga dengan 50 mL heksan P dan tambahkan fase heksan ke corong pisah pertama. Cuci gabungan ekstrak eter-heksan dengan mengocok kuat tiga kali, tiap kali dengan *Larutan kalium hidroksida etanol,* cuci secara kuat dengan 50 mL air sampai pencucian terakhir netral terhadap *fenolftalein P*. Tiriskan sisa tetesan air dari gabungan ekstrak eter-heksan, masukkan 2 lembar kertas saring 9 cm dalam bentuk pita-pita ke dalam corong pisah dan kocok. Pindahkan ekstrak eter-heksan yang sudah dicuci ke dalam labu alas bundar, bilas corong pisah dan kertas dengan *heksan P*. Gabungkan bilasan heksan dengan ekstrak eter-heksan, tambahkan 5,0 mL *Larutan baku internal* dan 100 µl *Larutan hidroksitoluen terbutilasi* dan campur. Uapkan sampai kering dalam hampa udara dengan menggoyang dalam tangas air pada suhu tidak lebih dari 40^0. Dinginkan di bawah air mengalir dan tambahkan gas nitrogen secukupnya untuk memulihkan kembali tekanan atmosfir. Segera larutkan residu dalam 5,0 mL campuran *asetonitril P-metanol P* dengan perbandingan volume yang sama atau dalam sejumlah tertentu campuran *asetonitril P - metanol P* hingga kadar vitamin D lebih kurang 25 µg per mL, untuk mendapatkan *Larutan uji.*

Sistem kromatografi Gunakan kromatografi, yang dioperasikan pada suhu kamar dilengkapi dengan detektor ultra violet pada 254 nm, kolom pembersih baja tahan karat ukuran 30 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L7* dan menggunakan *Fase gerak A* dan kolom analitik baja tahan karat ukuran 25 cm x 4,6 mm, berisi bahan pengisi *L3* dan menggunakan *Fase gerak B.*

Uji kesesuaian sistem kolom pembersih Pipet 5 mL *Larutan baku* ke dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan pendingin refluks, tambahkan 2 atau 3 butir hablur *hidroksitoluen terbutilasi*. Alirkan gas nitrogen dan panaskan di atas tangas air pada suhu 90^0 dalam cahaya redup dan di bawah atmosfir nitrogen selama 45 menit, untuk mendapatkan larutan yang mengandung vitamin D dan pre-vitamin D. Dinginkan, tambahkan 10,0 mL *Larutan baku internal*, campur, uapkan hingga kering dalam hampa udara dengan menggoyang dalam tangas air pada suhu tidak lebih 40^0. Dinginkan di bawah air mengalir, dan alirkan gas nitrogen secukupnya untuk memulihkan kembali tekanan atmosfir. Segera larutkan residu dalam 10,0 mL campuran *asetonitril P* dan *metanol P* dengan perbandingan volume sama, campur. Suntikkan 500µl larutan ini ke dalam kolom pembersih dan rekam kromatogram seperti tertera pada *Prosedur.* Kromatogram menunjukkan adanya puncak dengan waktu retensi antara 5 menit dan 9 menit, sesuai dengan pemisahan satu puncak tunggal dari campuran vitamin D, pre-vitamin D, dan Δ4,6-Kolestadienol dari senyawa lain. Bila perlu, atur kandungan air atau parameter kerja lainnya seperti tertera pada *Fase gerak A.*

Uji kesesuaian sistem kolom analitik Masukkan lebih kurang 100 mg *Vitamin D BPFI untuk Kesesuaian Sistem pada Penetapan Kadar* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan campuran *toluen P - fase gerak B* (1dalam 20) sampai tanda, campur. Refluks sejumlah larutan pada suhu 90^0 selama 45 menit dan dinginkan. Lakukan 5 kali penyuntikan dari larutan ini dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara trans-kolekalsiferol dan pre-kolekalsiferol tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif untuk respons puncak kolekalsiferol tidak lebih dari 2,0%. [*Catatan Kromatogram yang diperoleh pada uji ini menunjukkan waktu retensi relatif lebih kurang 0,4 untuk pre-kolekalsiferol; 0,5 untuk trans-kolekalsiferol dan 1,0 untuk kolekalsiferol*]

Kalibrasi

Faktor respons vitamin D Masukkan 4,0 mL *Larutan baku* dan 10 ,0 mL *Larutan baku internal* dalam labu tentukur 100-mL encerkan dengan *Fase gerak B* sampai tanda, campur untuk mendapatkan *Larutan baku kerja.* Simpan *Larutan baku kerja* pada

suhu tidak lebih dari 0^0, simpan bagian yang tak digunakan untuk Prosedur. Suntikkan 200µl *Larutan baku kerja* ke dalam kolom analitik, ukur respons puncak untuk vitamin D dan Δ4,6-Kolestadienol. Waktu retensi relatif untuk Δ4,6- Kolestadienol lebih kurang 1,3. Hitung faktor respons, F_D, dengan rumus:

$$\frac{C_S}{R_S C_R}$$

Cs dan C_R berturut-turut adalah kadar vitamin D dan Δ4,6-Kolestadienol, dalam µg per mL, dalam *Larutan baku kerja;* dan *Rs* adalah perbandingan respons puncak vitamin D terhadap Δ4,6-Kolestadienol.

Faktor respons pre-vitamin D Pipet 4 mL *Larutan baku* ke dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan pendingin refluks, tambahkan 2 atau 3 butir hablur *hidroksitoluen terbutilasi*. Alirkan *gas nitrogen P* dan panaskan di atas tangas air pada suhu 90^0 dalam cahaya redup dan di bawah atmosfir nitrogen selama 45 menit, untuk mendapatkan larutan yang mengandung vitamin D dan pre-vitamin D. Dinginkan, pindahkan dengan bantuan *Fase gerak B* ke labu tentukur 100-mL yang berisi 10,0 mL *Larutan baku internal*,encerkan dengan *Fase gerak B* sampai tanda, campur, diperoleh *Campuran kerja*. Suntikkan 200µl *Campuran kerja* ini ke dalam kolom analitik, dan ukur respons puncak untuk vitamin D, pre-vitamin D dan Δ4,6-Kolestadienol. Hitung kadar (*Cs*) vitamin D, dalam µg per mL, dalam *Campuran kerja* (dipanaskan) dengan rumus:

$$F_D\, C_R R's$$

C_R adalah kadar Δ4,6-Kolestadienol, dalam µg per mL, dan *R's* adalah perbandingan respons puncak vitamin D terhadap Δ4,6-Kolestadienol. Hitung kadar (C'_{PRE}) pre-vitamin D, dalam µg per mL, dalam *Campuran kerja* dengan rumus:

$$C'_{PRE} = Cs - C's$$

Hitung faktor respons pre-vitamin D, F_{PRE}, dengan rumus:

$$(F_D R's\, C'_{PRE})/(R'_{PRE}\, C's)$$

R'_{PRE} adalah perbandingan respons puncak pre-vitamin D terhadap Δ4,6-Kolestadienol. [*Catatan Nilai F_{PRE} ditetapkan dua kali pada hari yang berlainan, dapat digunakan untuk seluruh prosedur]*.

Prosedur Suntikkan 500µl *Larutan uji* ke dalam kolom pembersih, dan tampung dalam labu alas bulat fraksi yang keluar pada 0,7 hingga 1,3 relatif terhadap waktu retensi puncak campuran vitamin D seperti tertera pada *Uji kesesuaian sistem kolom pembersih*.Tambahkan 50µl *Larutan hidroksitoluena terbutilasi*, campur dan uapkan dalam hampa udara sampai kering dalam tangas air pada suhu tidak lebih dari 40^0 sambil digoyang. Dinginkan di bawah air mengalir dan alirkan gas nitrogen secukupnya untuk memulihkan kembali tekanan atmosfir. Segera larutkan residu dalam 5,0 mL campuran *toluena P-metanol* P (1 dalam 20). Suntikkan 200µl larutan ini ke dalam kolom analitik, dan ukur respons vitamin D, pre- vitamin D, dan Δ4,6-Kolestadienol. Hitung kadar kolekalsiferol ($C_{27}H_{44}O$) atau ergokalsiferol ($C_{28}H_{44}O$), dalam µg per mL, dalam *Larutan uji* dengan rumus:

$$(R''_D F_D + R''_{PRE}\, F_{PRE)} C''_R$$

R''_D adalah perbandingan respons puncak vitamin D terhadap Δ4,6-Kolestadienol; R''_{PRE} adalah perbandingan respons puncak pre-vitamin D terhadap Δ4,6-Kolestadienol; C''_R adalah kadar Δ4,6-Kolestadienol, dalam µg per mL *Larutan uji.*

METODE KIMIA

Prosedur berikut ini digunakan untuk penetapan vitamin D sebagai suatu kandungan dalam sediaan Farmakope.

Lakukan penetapan dengan cepat, selama percobaan dilakukan harus diusahakan agar paparan udara dan cahaya aktinik serendah mungkin, sebaiknya menggunakan lapisan gas inert dan peralatan gelas rendah aktinik.

Baku pembanding [*Catatan Gunakan Ergokalsiferol BPFI atau Kolekalsiferol BPFI untuk penetapan kadar sediaan farmasi yang pada etiket mengandung vitamin D sebagai ergokalsiferol atau kolekalsiferol]. Kolekalsiferol BPFI; Ergokalsiferol BPFI.*

Pereaksi dan larutan khusus

Tanah Fuller untuk kromatografi Gunakan tanah fuller untuk kromatografi yang mempunyai kandungan air dengan susut pengeringan antara 8,5% dan 9,0%.

Heksan P Gunakan *heksan P* seperti tertera pada *Pereaksi, Indikator dan Larutan*, bila perlu didestilasi kembali agar memenuhi persyaratan tambahan berikut ini: *Kemurnian spektral* Ukur dalam kuvet 1-cm secara spektrofotometri pada 300 nm terhadap udara sebagai blangko; serapan tidak lebih dari 0,070.

Etilen diklorida Murnikan melalui kolom granul silika gel (20 mesh hingga 200 mesh).

Larutan kalium hidroksida Larutkan 500 g *kalium hidroksida P* dalam air hingga 1000 mL.

Larutan hidroksi toluen terbutilasi Larutkan 10 mg *hidroksitoluen terbutilasi P* dalam 100 mL *etanol P*. Buat larutan ini segar setiap hari.

Eter Gunakan eter yang baru didestilasi, buang 10% destilat awal dan destilat akhir.

Pereaksi warna Buat 2 larutan persediaan sebagai berikut:

Larutan A Keluarkan tanpa menimbang, seluruh kristal kering *antimon triklorida P* dari botol yang berisi 113 g zat yang belum pernah dibuka sebelumnya. Masukkan ke dalam labu yang berisi lebih kurang 400 mL *Etilen diklorida P*. Tambahkan lebih kurang 2 g *alumina anhidrat P*, campur, dan saring melalui kertas saring ke dalam wadah kaca jernih bersumbat kaca dan terkalibrasi pada 500 mL. Encerkan dengan *etilen diklorida P* sampai tanda, campur: serapan larutan tidak lebih dari 0,070, diukur dalam kuvet 20-mm pada 500 nm menggunakan spektrofotometer terhadap blangko *etilen diklorida P*.

Larutan B Campur di dalam lemari asam, 100 mL *asetil klorida P* dan 400 mL *etilen diklorida P*. Campur 45 *Larutan A* mL dan 5 mL *Larutan B* untuk mendapatkan *Pereaksi warna*. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dan gunakan dalam 7 hari, buang pereaksi jika terbentuk warna.

Tabung Kromatografi

Kolom pertama Susun untuk mendapatkan peralatan kromatografi kolom menurun, sebuah tabung beberdiameter dalam 2,5 cm, panjang lebih kurang 25 cm, dan menyempit menjadi berdiameter 8 mm sepanjang 5 cm pada ujung bawah, masukkan kaca masir berporositas besar atau sumbat kecil wol kaca pada batas penyempitan. Bagian yang menyempit dapat dilengkapi dengan kran plastik inert.

Kolom kedua Pilih tabung yang terdiri dari tiga bagian: 1. Bagian atas yang melebar, dengan diameter dalam 18 mm dan panjang lebih kurang 14 cm; 2. Bagian tengah dengan diameter dalam 6 mm dan panjang lebih kurang 25 cm, dan 3. Tabung bagian bawah yang menyempit dan runcing untuk pengeluaran dengan panjang lebih kurang 5 cm. Masukkan sumbat kecil wol kaca 1 cm di sebelah atas bagian yang menyempit.

Kolom kromatografi

Kolom pertama Pada lebih kurang 125 mL *isooktan P* pada botol bermulut lebar dan bertutup ulir, tambahkan 25 g *tanah silika untuk kromatografi*, dan kocok sampai terbentuk massa kental. Tambahkan 10 mL *polietilen glikol 600 P* tetes demi tetes sambil diaduk kuat. Buka tutup botol, kocok kuat selama 2 menit. Tuang kan lebih kurang setengah bagian massa kental ke dalam tabung kromatografi dan biarkan mengendap oleh gravitasi. Kemudian pasang pompa pengisap dan tambahkan sisa suspensi sedikit demi sedikit, dengan memampatkan setiap kali menggunakan alat penekan. Jika terbentuk permukaan yang padat, hentikan pompa pengisap dan tambahkan 2 mL *isooktan P*.

Kolom kedua Isi bagian tengah tabung dengan 3 g *tanah fuller untuk kromatografi P* yang agak kasar dengan bantuan pompa penghisap berdaya lemah (lebih kurang 125 mm raksa).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Baku pembanding*, larutkan dalam *isooktan P* hingga kadar lebih kurang 250µg per mL. Simpan dalam lemari pendingin. Pada saat penetapan, pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50- mL, uapkan pelarut dengan aliran *nitrogen P*, larutkan dan encerkan residu dengan *etilen diklorida P* sampai tanda.

Larutan uji Timbang atau ukur saksama sejumlah contoh setara dengan tidak kurang dari 125 µg, tetapi sebaiknya setara dengan lebih kurang 250µg ergokalsiferol (10.000 unit FI). Jika hanya ada sedikit atau tidak ada vitamin A sama sekali dalam contoh, tambahkan lebih kurang 1,5 mg vitamin A asetat (setara dengan 3000 unit FI) untuk memberikan pita pemandu dalam kromatografi berikutnya.

Untuk kapsul atau tablet, refluks tidak kurang dari 10 buah dalam 10 mL air di atas tangas uap selama lebih kurang 10 menit, hancurkan sisa padatan dengan batang pengaduk kaca dan hangatkan lagi selama 5 menit.

Tambahkan sejumlah volume *Larutan kalium hidroksida* sebanyak 2,5 mL untuk setiap gram contoh, tetapi tidak kurang dari total 3,0 mL. Tambahkan 10 mL *larutan hidroksi toluen terbutilasi* dan 20 mL *etanol P*. Refluks kuat di atas tangas uap selama 30 menit. Dinginkan, pindahkan campuran yang sudah tersabunkan ke dalam corong pisah, bilas labu penyabunan tiga kali tiap kali dengan 10 mL air kemudian bilas tiga kali tiap kali dengan 50 mL *eter P*, tambahkan setiap bilasan ke dalam corong pisah. Tambahkan lebih kurang 4 g *natrium sulfat dekahidrat P* ke dalam corong pisah, dan ekstraksi dengan mengocok selama 2 menit. Jika terbentuk emulsi, ekstraksi tiga kali tiap kali dengan 25 mL *eter P*. Gabungkan ekstrak eter, jika perlu cuci dengan 50 mL air sambil digoyang lemah. Ulangi pencucian beberapa kali dengan pengocokan lebih kuat, tiap kali menggunakan 50 mL air sampai pencucian terakhir tidak menunjukkan warna merah muda pada penambahan *fenolftalein LP*. Pindahkan ekstrak eter yang sudah dicuci ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan *eter P* sampai tanda, campur. Pindahkan seluruh atau sejumlah volume yang diukur saksama yang mengandung 250µg ke dalam gelas piala 400 mL berisi lebih kurang 5 g *natrium sulfat anhidrat P*. Aduk selama 2 menit, enaptuangkan larutan ke dalam gelas piala kedua. Bilas natrium sulfat tiga kali tiap kali dengan 25 mL *eter P*, tambahkan tiap bilasan ke bagian utama. Uapkan di atas tangas uap hingga lebih kurang 30 mL, pindahkan konsentrat ke dalam labu penguapan alas bulat. Bilas gelas piala tiga kali tiap kali dengan 10 mL *eter P*, tambahkan bilasan ke dalam labu.Uapkan sisa pelarut dengan sempurna di atas tangas air pada suhu tidak

lebih dari 400 dengan bantuan hampa udara, atau dengan aliran gas nitrogen pada suhu kamar. Larutkan residu dalam sedikit *heksan P*, pindahkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *heksan P* sampai tanda, campur untuk mendapatkan *Larutan uji*.

Prosedur

Kromatografi kolom pertama Segera setelah 2 mL isooktan P habis dari permukaan *Kolom pertama*, pipet 2 mL Larutan uji ke dalam kolom. Setelah meniskus Larutan uji mencapai permukaan kolom, tambahkan 2 mL pertama dari tiga kali 2 mL *heksan P*, tambahkan tiap bagian berturut-turut sebelum larutan habis masuk ke dalam kolom. Lanjutkan penambahan *heksan P* 5 mL hingga 10 mL sampai jumlah penambahan adalah 100 mL. Jika perlu, atur laju aliran antara 3 mL dan 6 mL per menit dengan memberikan tekanan lemah pada bagian atas tabung kromatografi.

Buang 20 mL eluen pertama, tampung sisanya. Amati kolom di bawah cahaya ultra violet pada beberapa interval selama kromatografi berlangsung, dan hentikan aliran jika batas pita yang berfluoresensi yang menunjukkan vitamin A berada lebih kurang 5 mm dari dasar kolom. (Lampu ultra violet harus memberikan radiasi lemah pada daerah 300 nm. Seringkali diperlukan penggunaan celah atau tabir sempit dengan lampu perdagangan untuk mengurangi jumlah radiasi hingga persyaratan minimum untuk mendeteksi vitamin A dalam kolom.)

Pindahkan eluat ke dalam labu penguapan yang sesuai, uapkan heksan dengan sempurna di bawah hampa udara pada suhu tidak lebih dari 40^0 atau dengan aliran gas nitrogen pada suhu kamar. Larutkan residu dalam lebih kurang 10 mL *heksan P*.

Kromatografi kolom kedua Tambahkan Larutan Heksana pelarut yang diperoleh dari *Kromatografi kolom pertama* pada *Kolom kedua*. Bilas labu penguapan dengan total 10 mL *heksan P* sedikit demi sedikit, dan masukkan setiap bilasan ke dalam kolom kedua, biarkan mengalir melalui kolom dan buang eluat yang keluar. Jika heksan di atas permukaan kolom tersisa lebih kurang 1 mL, tambahkan 75 mL *toluen P* dan eluasi dengan bantuan pompa pengisap (lebih kurang 125 mm raksa) dan tampung eluat. Uapkan toluen di bawah hampa udara pada suhu tidak lebih dari 40^0 atau dengan aliran *gas nitrogen P* pada suhu kamar.

Larutan uji Larutkan residu yang diperoleh dari *Kromatografi kolom kedua* dalam sedikit *etilen diklorida P*, pindahkan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *etilen diklorida P* sampai tanda, campur untuk mendapatkan *Larutan uji.*

Pengembangan warna Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam masing-masing 3 tabung kolorimeter yang sesuai, berdiameter dalam lebih kurang 20 mm dan diberi tanda 1, 2, 3. Ke dalam tabung 1, pipet 1 mL *Larutan baku*, ke dalam tabung 2, pipet 1 mL *etilen diklorida P*, ke dalam tabung 3, pipet 1 mL campuran volume sama *anhidrida asetat P* dan *etilen diklorida P*. Pada setiap tabung segera tambahkan 5,0 mL *Pereaksi warna*, sebaiknya menggunakan pipet otomatis, campur. Setelah 45 detik, yang diukur saksama, penambahan *Pereaksi warna*, ukur serapan ketiga larutan pada 500 nm dengan spektrofotometer yang sesuai, menggunakan *etilen diklorida P* sebagai blangko. Dengan cara yang sama, 45 detik setelah pembacaan pertama setiap larutan, ukur serapan larutan dalam tabung 2 dan 3 pada panjang gelombang 550 nm. Beri tanda serapan berturut-turut sebagai A^1_{500}, A^2_{500}, A^3_{500}, A^2_{550}, *dan* A^3_{550}, superskrip menunjukkan nomor tabung dan subskrip menunjukkan panjang gelombang.

Perhitungan Hitung jumlah µg vitamin D dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{C_S}{C} \times \frac{A_U}{A_S}$$

C_s adalah kadar vitamin D, dalam µg per mL *Larutan baku; C* adalah kadar contoh (dalam g, kapsul, tablet, dan lain-lain), dalam tiap mL larutan akhir; *Au* mempunyai nilai $(A^2_{500} - A^3_{500}) - 0{,}67(A^2_{550} - A^3_{550})$ ditetapkan dari serapan yang diamati pada larutan dari *Larutan uji.*, dan *As* mempunyai nilai $A^1_{500} - A^2_{500}$ ditetapkan pada larutan dari *Larutan baku***.**

METODE BIOLOGI

Penetapan vitamin D secara biologi terdiri dari pencatatan dan interpretasi hasil pengamatan pada sekelompok tikus yang dipelihara dengan makanan khusus selama suatu periode tertentu, dimana respons biologi terhadap sediaan, dibandingkan dengan respons terhadap *kapsul vitamin D BPFI*.

Baku pembanding *Kolekalsiferol BPFI*.

Periode pendahuluan Selama periode pendahuluan pada kehidupan seekor tikus, yang tidak lebih dari 30 hari, dari waktu kelahiran sampai pada hari pertama periode pemberian makanan, kandang tikus diawasi langsung, atau sesuai dengan petunjuk penanggung jawab percobaan. Selama periode pendahuluan, gunakan makanan yang memberikan perkembangan normal tetapi kandungan vitamin D terbatas hingga jika diberikan *Makanan rakhitogenik* pada periode perlakuan makanan, tikus akan menderita rakhitis. Pada akhir periode pendahuluan, sisihkan setiap tikus yang berbobot kurang dari 44 g atau lebih dari 60 g, atau yang menunjukkan gejala-gejala yang merugikan, penyakit atau abnormalitas anatomi.

Periode perlakuan makanan Selama periode perlakuan makanan yang berlangsung dari akhir periode pendahuluan sampai hari pertama periode uji, beri setiap tikus dengan *Makanan rakhitogenik* dan air secukupnya, dan jangan diberi makanan atau tambahan makanan lain.

Makanan rakhitogenik *Makanan rakhitogenik* terdiri dari campuran yang sama dari kandungan berikut dengan perbandingan yang ditunjukkan pada tabel berikut.

Makanan rakhitogenik

Kandungan	Bagian dalam bobot
Biji jagung kuning, digiling	76
Gluten (zat perekat) gandum, digiling	20
Kalsium karbonat	3
Natrium klorida	1

Jika suatu analisis secara kimia dari keseluruhan makanan menunjukkan perbandingan Ca : P kurang dari 4:1 atau lebih dari 5:1, maka jumlah kalsium karbonat dapat diubah-ubah untuk membuat perbandingan yang sesuai pada tingkat yang sama dalam rentang ini.

Pengelompokan tikus untuk periode penetapan uji Kandang dianggap sesuai untuk periode uji, jika masing-masing tikus dalam kandang menunjukkan gejala rakhitis seperti sendi-sendi yang membesar, terhuyung- huyung dengan aneh, langkah cepat rakhitis, dengan catatan periode perlakuan makanan tidak kurang dari 19 hari dan tidak lebih dari 25 hari. Timbulnya rakhitis dapat juga dilihat dari ketebalan metafisis rakhitis jika diperiksa dengan sinar-X atau dengan menggunakan *Uji garis* (akan dijelaskan di bawah) pada tulang kaki salah seekor tikus dalam masing-masing kandang.

Catat bobot masing-masing tikus, bagi dalam suatu kelompok dimana setiap tikus diberi makan dosis tertentu *Baku pembanding* atau contoh yang akan diuji potensi vitamin D nya. Untuk masing-masing contoh uji sediakan satu atau lebih kelompok uji dan tidak kurang dari 2 kelompok baku. Kedua kelompok baku dapat digunakan untuk uji bersama lebih dari satu contoh uji. Dalam interval tidak lebih dari 30 hari, sempurnakan pengelompokkan tikus sesuai dengan desain yang membagi kandang diantara kelompok untuk mencapai keseimbangan yang sempurna.

Untuk keseimbangan yang sempurna, setiap kandang terwakili sama dalam setiap kelompok, gunakan 7 atau lebih kandang yang berisi tikus yang telah diberi makanan, yang jumlahnya paling sedikit adalah sama banyak dengan kelompok yang ada. Dari suatu kandang tertentu, pilih seekor tikus secara acak pada setiap kelompok di hari yang sama. Jika suatu kandang berisi tikus sebanyak dua kali kelompok yang ada, pilih seri tikus kedua dengan cara yang sama. Satu atau dua kandang terakhir yang dipilih dapat dibagi menjadi kelompok sedemikian sehingga pada awal periode uji bobot badan rata-rata setiap kelompok yang telah sempurna, tidak akan berbeda lebih dari 8 g dari bobot badan rata-rata setiap kelompok lain.

Dosis uji Pilih dua tingkat dosis *Kolekalsiferol BPFI,* yang berbeda sedemikian rupa hingga perbandingan dosis yang lebih besar terhadap dosis yang lebih kecil tidak kurang dari 1,5 atau tidak lebih dari 2,5. Pilih satu atau dua tingkat dosis yang didasarkan pada potensi yang diduga tunggal untuk masing-masing zat uji. Tingkat dosis zat uji adalah setara dengan dosis baku atau dosis tengah yang sama dengan akar pangkat dua dari hasil dua tingkat dosis baku.

Pilih tingkat dosis sedemikian hingga jika diberikan pada tikus rakhitis, tikus ini diharapkan menghasilkan derajat kalsifikasi dalam rentang seperti yang dinyatakan pada uji dari data keberterimaan. Sebelum diberikan, *Baku pembanding,* dan atau zat uji dapat diencerkan dengan minyak biji kapas dengan syarat tidak lebih dari 0,2 mL yang diberikan pada setiap hari. Simpan larutan minyak dalam botol tertutup baik, terlindung cahaya, pada suhu tidak lebih dari 10^0, dan gunakan dalam waktu 5 minggu.

Tetapkan satu kelompok tikus untuk setiap tingkat dosis baku dan dosis satu atau lebih zat uji.

Periode uji Selama periode uji, yang berlangsung dari akhir periode perlakuan makanan selama interval tetap 7 sampai 10 hari, kurung masing-masing tikus sendiri-sendiri dan berikan *Makanan rakhitogenik* dan air secukupnya. Berikan *Makanan rakhitogenik* yang dibuat dari zat yang sama kepada semua tikus. Pada hari pertama dan hari ketiga (atau keempat) periode uji, beri setiap tikus setengah dosis total yang ditetapkan.

Sepanjang periode uji, kondisi lingkungan dipertahankan seseragam mungkin untuk semua tikus dan hindari paparan terhadap radiasi antirakhitik. Pada akhir periode tetap dari 7 hari sampai 10 hari, timbang dan bunuh tikus. Dari tikus-tikus tersebut yang pada akhir periode berbobot tidak kurang dari bobot awal periode uji dan yang sudah menerima dosis yang ditetapkan dalam 24 jam waktu pemberian makan, bedah satu atau lebih tulang kaki untuk pemeriksaan Uji garis.

Uji garis Ambil ujung proksimal tibia atau ujung distal radius, dan bersihkan dari jaringan yang melekat, dalam setiap satu percobaan menggunakan tulang yang sama dari semua hewan. Dengan pisau bersih tajam, buat potongan longitudinal, median melalui penghubung epifisis dan diafisis pada tempat sama pada setiap tulang. Bilas kedua bagian dalam air murni, celupkan segera dalam larutan *perak nitrat P* (1 dalam 50) selama 1 menit, dan bilas lagi dalam air

murni. Paparkan permukaan potongan tulang dalam air terhadap cahaya matahari atau sumber cahaya aktinik lain hingga daerah yang terkalsifikasi membentuk noda yang jelas tanpa tanda perubahan warna pada daerah yang tidak terkalsifikasi. Prosedur pewarnaan dapat dimodifikasi untuk lebih membedakan antara daerah terkalsifikasi dan daerah tak terkalsifikasi.

Angka derajat kalsifikasi metafisis rakhitis pada setiap tikus, sesuai dengan skala yang memberikan respons rata-rata dan dapat digambarkan sebagai garis lurus terhadap logaritma dosis.

Keberterimaan Pengamatan dapat diterima untuk digunakan dalam perhitungan potensi hanya dari kelompok yang menunjukkan kalsifikasi dua pertiganya atau lebih, tetapi tidak kurang dari 7 ekor tikus, paling tidak sama besar seperti tingkat paling bawah dan tidak lebih besar dari tingkat tertinggi. Jika angka rata-rata tingkat dosis tinggi pada kelompok baku tidak lebih besar dari angka rata-rata tingkat dosis rendah pada kelompok baku, maka hasil tidak dapat dipakai dan ulangi pengujian. Jika suatu contoh uji diwakili oleh kelompok uji yang pengukuran potensi vitamin D nya tidak dapat diterima dan angka rata-rata dalam setiap kelompok adalah kurang dari angka rata-rata tingkat dosis rendah pada kelompok baku atau lebih besar dari angka rata-rata tingkat dosis tinggi pada kelompok baku, maka kandungan vitamin D yang ditetapkan masing-masing adalah kurang dari yang ditunjukkan oleh dosis rendah atau lebih besar dari yang ditunjukkan oleh dosis tinggi *Baku pembanding*.

Perhitungan Buat tabel, tabulasikan angka (*y*), tuliskan setiap kandang dalam suatu baris yang terpisah dan setiap kelompok perlakuan dalam kolom. Hilangkan setiap kelompok yang tidak memenuhi *Uji Akseptabilitas.* Samakan jumlah pengamatan dalam kelompok yang diterima dengan mengabaikan hasil yang tak sama dalam kelompok pada semua kandang atau dengan cara lain yang sesuai seperti tertera pada *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Jumlahkan nilai *f* untuk masing-masing kelompok perlakuan, dimana *f* adalah jumlah kandang, dan tandai setiap jumlah sebagai *T* dengan subkskrip masing-masing 1 dan 2 untuk tingkat dosis rendah dan tinggi. Hitung kemiringan *b* dari jumlah T_1, yaitu ΣT_1 dan jumlah T_2, yaitu ΣT_2, untuk baku dan zat uji, yang ditunjukkan pada kedua tingkat dosis, dengan persamaan:

$$b = \frac{\left(\sum T_2 - \sum T_1\right)}{ifh'}$$

i adalah logaritma dari perbandingan dosis tinggi terhadap dosis rendah dan nilainya sama untuk setiap sediaan, dan *h'* adalah jumlah sediaan yang ditunjukkan oleh dua tingkat dosis dan termasuk dalam perhitungan nilai *b.*

Hitung logaritma dari potensi relatif setiap zat dengan persamaan:

$$\text{Log (potensi relatif)} = M' = \frac{\bar{y}_u - \bar{y}_s}{b} = \frac{ih'T_a}{2\sum T_b}$$

$\bar{y}_u$ adalah setiap angka rata-rata zat uji, $\bar{y}_s$ adalah setiap angka rata-rata Baku pembanding , yang merupakan rata-rata dari masing-masing angka untuk tingkat dosis menengah atau rata-rata dari tingkat dosis tinggi dan rendah dan dimana $T_b = \Sigma T_2 - \Sigma T_1$ dan T_a adalah seperti yang telah ditetapkan pada *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>. Konversikan setiap *M'* yang diamati menjadi antologaritmanya untuk memperoleh potensi relatif zat. Kalikan potensi relatif dengan potensi yang diduga dari minyak uji (dalam satuan unit per g), yang diadopsi dari awal pengujian, untuk memperoleh kandungan vitamin D dalam satuan unit FI per g.

PENETAPAN KADAR KOBALAMIN SECARA PERUNUT RADIOAKTIF <571>

Semua penetapan radioaktif yang menggunakan metode ini harus dilakukan dengan alat pencacah yang sesuai, dan dalam jangka waktu optimal untuk alat pencacah tersebut. Semua prosedur harus dilakukan pengulangan untuk mendapatkan ketepatan yang tinggi.

Baku pembanding *Sianokobalamin BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

Pereaksi perunut sianokobalamin Ukur saksama sejumlah volume larutan sianokobalamin radioaktif, encerkan dengan air hingga larutan mempunyai radioaktivitas antara 500 dan 5000 cacahan per menit per mL larutan, tambahkan 1 tetes *kresol P* per liter larutan dan simpan dalam lemari pendingin.

Pembakuan Timbang saksama sejumlah *Sianokobalamin BPFI*, dan larutkan dalam air hingga kadar 20 µg hingga 50 µg per mL. Lakukan seluruh prosedur penetapan pada 10,0 mL larutan seperti tertera pada *Larutan uji*, mulai dari “Tambahkan air hingga volume” .

Larutan kresol-karbon tetraklorida Buat campuran dalam volume yang sama *karbon tetraklorida P* dengan *kresol P* yang baru di destilasi.

Larutan fosfat-sianida Larutkan 100 mg *kalium sianida P* dalam 1000 mL larutan jenuh *natrium fosfat dibasa P*.

Larutan butanol-benzalkonium klorida Encerkan larutan *benzalkonium klorida P* (17 dalam 100) dengan air (3:1), campur dengan 36 volume *butanol P*.

Kolom alumina-resin Masukkan segumpal wol kaca ke dalam dasar kolom 50 mL, masukkan sejumlah bubur *resin penukar ion P* dalam air ke dalam kolom hingga setinggi 7 cm. Bila resin sudah mengendap, biarkan air menetes hingga tinggi air di atas kolom resin tinggal 1 cm; padatkan perlahan kolom resin. Tambahkan sejumlah volume bubur *alumina anhidrat P* (tanpa pencucian asam) dalam air secukupnya sampai tinggi kolom menjadi 10 cm, keluarkan air hingga tinggal 1 cm di atas kolom alumina. Tutup dengan wol kaca, cuci kembali kolom dengan 50 mL air, dan buang air hingga tinggi air di atas kolom tinggal 1 cm. Buat kolom baru untuk setiap penetapan.

Larutan uji Timbang atau ukur saksama sejumlah zat dengan aktivitas vitamin B_{12}, setara dengan 200 µg hingga 500 µg sianokobalamin, masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan air hingga volume tidak kurang dari 25 mL, tambahkan 5 mL *Pereaksi perunut sianokobalamin*. Tambahkan 5 mg *natrium nitrit P* dan 2 mg *kalium sianida P* pada tiap mL larutan yang dihasilkan. Lakukan penambahan dalam lemari asam. Atur pH hingga 4 dengan penambahan *asam hidroklorida encer P*, panaskan di atas tangas uap selama 15 menit. Dinginkan dan atur pH hingga antara 7,6 dan 8,0 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N. Sentrifus atau saring untuk membuang bagian padat yang tidak larut.

Prosedur Masukkan *Larutan uji* ke dalam tabung sentrifuga 250 mL, tambahkan 10 mL *Larutan kresol karbon tetraklorida*, tutup tabung dengan sumbat kaca, polietilen atau karet yang dilapisi dengan kertas logam, kocok kuat selama 2 menit hingga 5 menit, dan sentrifus, ambil larutan bagian bawah. Ulangi ekstraksi menggunakan 5 mL *Larutan kresol-karbon tetraklorida*, dan gabungkan ekstrak larutan bagian bawah ke dalam tabung sentrifus atau corong pisah kapasitas 50 mL hingga 100 mL.

Cuci gabungan ekstrak beberapa kali, tiap kali dengan 1 mL asam sulfat 5 N sampai cucian terakhir praktis tidak berwarna, (biasanya cukup dua kali). Selama tiap pencucian kocok 2 menit hingga 5 menit, diamkan sampai terpisah, bila perlu sentrifus, dan buang lapisan asam. Cuci kembali 2 kali, tiap kali dengan 10 mL *Larutan fosfat sianida*. Terakhir cuci dengan 10 mL air. Buang semua cairan pencuci.

Pada ekstrak yang sudah dicuci, tambahkan 30 mL campuran *Larutan butanol-benzalkonium klorida* dan *karbon tetraklorida P* (2:1). Ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 5 mL air, tiap kali kocok kuat selama 1 menit, sentrifus, ambil dan simpan lapisan air. Lewatkan campuran ekstrak air melalui *kolom alumina-resin*, dengan kecepatan lebih kurang 1 mL per menit, dengan menjaga tinggi lapisan cairan 1 cm di atas kolom dengan menambahkan air secukupnya. Buang eluat awal yang tidak berwarna (biasanya lebih kurang 5 mL), dan kumpulkan eluat berwarna (biasanya lebih kurang 10 mL) ke dalam tabung sentrifus atau corong pisah 50 mL yang berisi 500 µl *asam asetat encer P*. Ekstraksi eluat dengan cara mengocok selama 2 menit sampai 5 menit dengan 5 mL *Larutan kresol karbon tetraklorida*, kemudian buang lapisan air yang diatas. Ke dalam ekstrak tambahkan 5,0 mL air, 5 mL *karbon tetraklorida P* dan 10 mL *butanol P*. Kocok, diamkan sampai lapisan atas jernih dan pindahkan lapisan air yang di atas. Ukur serapan ekstrak air pada 361 nm dan 550 nm dengan spektrofotometer. Pada pembacaan 361 nm gunakan filter untuk mengurangi sinar bias. Hitung perbandingan A_{361}/A_{550}; kemurnian ekstrak air memenuhi syarat bila perbandingan antara 3,10 dan 3,40. Bila perbandingan di luar nilai tersebut ulangi pemurnian ekstrak air dengan mengulangi siklus ekstraksi dan lanjutkan pengujian sebagai berikut.

Bila perbandingan serapan dalam ekstrak air memenuhi syarat, tetapkan radioaktivitas dalam cacahan per menit, menggunakan alat pencacah yang sesuai dalam waktu optimal untuk alat pencacah tersebut. Hitung hasil rata-rata, dan koreksi terhadap latar belakang radioaktivitas yang ditetapkan dua kali atau lebih selama waktu 30 menit.

Perhitungan Hitung kandungan kobalamin yang dinyatakan dalam µg sianokobalamin dengan rumus:

$$R\left(\frac{C_s}{C_u}\right)\left(\frac{A_u}{A_s}\right)$$

R adalah jumlah µg sianokobalamin dalam *Larutan baku* yang digunakan; C_s dan C_u berturut-turut adalah nilai radioaktivitas rata-rata yang telah dikoreksi, dinyatakan dalam cacahan per menit per mL dari *Larutan baku* dan *Larutan uji;* A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan pada 361 nm dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

PENETAPAN KADAR NITROGEN <581>

Beberapa alkaloid dan senyawa organik lain yang mengandung nitrogen tidak dapat melepaskan seluruh nitrogen setelah ekstraksi dengan *asam sulfat P*; karena itu metode ini tidak dapat digunakan untuk penetapan nitrogen dalam semua senyawa organik.

Metode I

Tanpa Nitrat dan Nitrit Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 500 mL dari kaca borosilikat keras. Jika zat padat atau setengah padat, dapat dibungkus dengan sehelai kertas saring bebas nitrogen untuk memudahkan pemindahan ke dalam labu. Tambahkan 10 g serbuk *kalium sulfat P* atau *natrium sulfat anhidrat P*, 500 mg serbuk *tembaga(II) sulfat P* dan 20 mL *asam sulfat P*. Miringkan labu pada posisi dengan sudut lebih kurang 45°, panaskan campuran dengan hati-hati, jaga suhu di bawah titik didih sampai tidak berbuih lagi. Tingkatkan pemanasan sampai asam mendidih secara cepat dan teruskan pemanasan sampai larutan berwarna hijau jernih atau hampir tak berwarna selama 30 menit. Biarkan hingga dingin, tambahkan 150 mL air, campur dan dinginkan lagi. Tambahkan hati-hati 100 mL larutan *natrium hidroksida P* (2 dalam 5) melalui dinding sebelah dalam labu hingga terbentuk lapisan di bawah larutan asam. Segera tambahkan beberapa butir *zink P* dan segera hubungkan labu ke bola (perangkap) penghubung Kjeldahl, yang sebelumnya telah dihubungkan dengan kondensor, yang pipa penyalurnya tercelup di bawah permukaan larutan 100 mL larutan *asam borat P* (1 dalam 25) dalam labu Erlenmeyer 500 mL. Campur isi labu Kjeldahl dengan memutar hati-hati dan destilasi sampai lebih kurang empat perlima isi labu terdestilasi. Titrasi dengan *asam sulfat 0,5 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam sulfat 0,5 N
setara dengan 7,003 mg nitrogen

Jika kandunan nitrogen dalam zat rendah, *asam sulfat 0,5 N LV* dapat diganti dengan *asam sulfat 0,1 N LV*.

Tiap mL asam sulfat 0,1 N
setara dengan 1,401 mg nitrogen

Jika Ada Nitrat dan Nitrit Timbang saksama sejumlah zat setara dengan lebih kurang 150 mg nitrogen, masukkan ke dalam labu Kjeldahl 500 mL dari kaca borosilikat keras, tambahkan larutan 1 g *asam salisilat P* dalam 25 mL *asam sulfat P*. Campur isi labu, biarkan selama 30 menit dan sering dikocok. Tambahkan 5 g serbuk *natrium tiosulfat P*, campur, tambahkan 500 mg serbuk *tembaga(II) sulfat P*, lakukan seperti tertera pada *Tanpa nitrat dan nitrit*, mulai dengan "Miringkan labu pada posisi dengan sudut lebih kurang 45°".

Jika kandungan nitrogen dalam zat lebih dari 10%, tambahkan 500 mg hingga 1 g *asam benzoat P* sebelum ekstraksi untuk memudahkan peruraian senyawa.

Metode II

Peralatan Pilih satu unit tipe umum alat Kjeldahl semi mikro, mula-mula nitrogen dibebaskan dengan ekstraksi asam dan dipindahkan secara kuantitatif ke dalam wadah titrasi dengan destilasi uap.

Prosedur Timbang saksama atau ukur secara kuantitatif sejumlah zat setara dengan 2 mg hingga 3 mg nitrogen, masukkan ke dalam labu ekstraksi. Tambahkan 1 g campuran serbuk *kalium sulfat P* dan *tembaga(II) sulfat P* (10:1) dan cuci serbuk yang menempel pada leher labu dengan semprotan air. Tambahkan 7 mL *asam sulfat P* melalui dinding untuk membilas, kemudian sambil memutar labu, tambahkan 1 mL *hidrogen peroksida P* dengan hati-hati melalui dinding labu (jangan menambahkan hidrogen peroksida selama ekstraksi).

Panaskan labu di atas api langsung atau pemanas elektrik sampai larutan berwarna biru jernih dan dinding labu bebas dari zat yang mengarang. Tambahkan hati-hati 70 mL air pada campuran ekstrak, dinginkan, lakukan destilasi uap. Tambahkan 30 mL larutan *natrium hidroksida P* (2 dalam 5) dengan corong sedemikian rupa sehingga larutan mengalir melalui dinding sebelah dalam labu hingga terbentuk lapisan di bawah larutan asam, bilas corong dengan 10 mL air, tutup rapat, segera lakukan destilasi uap. Tampung destilat dalam 15 mL larutan *asam borat P* (1 dalam 25) yang telah ditambah dengan 3 tetes *merah metil-biru metilen LP* dan air secukupnya untuk menutup ujung pipa kondensor. Lanjutkan destilasi hingga destilat mencapai 80 mL hingga 100 mL. Lepaskan labu serap, bilas ujung pipa pendingin dengan sedikit air dan titrasi destilat dengan *asam sulfat 0,01 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam sulfat 0,01 N
setara dengan 140,1 µg nitrogen.

Jika zat mengandung nitrogen lebih dari 2 mg hingga 3 mg, dapat digunakan *asam sulfat 0,02 N* atau *asam sulfat 0,01 N* dan dibutuhkan tidak kurang dari 15 mL. Jika jumlah bobot bahan kering lebih besar dari 100 mg, jumlah *asam sulfat P* dan *natrium hidroksida P* yang digunakan dinaikkan hingga sebanding dengan bobot bahan.

PENETAPAN KADAR NITROGEN DALAM PRODUK DARAH <591>

Metode I

Masukkan sejumlah zat yang mengandung lebih kurang 2 mg nitrogen, ke dalam labu leher panjang 200 mL, tambahkan 3 butir manik kaca dan 4 g campuran serbuk terdiri dari *kalium sulfat P*, *tembaga(II) sulfat P*, dan *selenium P* (100:5:2,5). Tambahkan 5 mL asam sulfat bebas *nitrogen P*, campur, dan longgarkan penutup labu. Panaskan perlahan hingga mendidih dan jika tidak dinyatakan lain, didihkan selama 30 menit, dan hindarkan panas berlebih pada bagian labu di atas permukaan cairan. Dinginkan, larutkan sisa dengan penambahan 25 mL air secara hati-hati, dinginkan lagi dan hubungkan labu dengan alat destilasi uap. Tambahkan 30 mL *natrium hidroksida 10 N* dan destilasi segera. Tampung lebih kurang 40 mL destilat dalam campuran 20 mL *asam hidroklorida 0,01 N LV* dan air secukupnya hingga ujung kondensor tercelup. Hindarkan air masuk dari permukaan luar kondensor ke dalam penampung. Titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,01 N LV* menggunakan *merah metil biru metilena LP* sebagai indikator. Ulangi penetapan menggunakan 50 mg D-glukosa sebagai pengganti zat uji. Perbedaan hasil kedua titrasi menunjukkan amonia yang dibebaskan oleh zat uji.

Tiap mL asam hidroklorida 0,01 N
setara dengan 0,1401 mg N

Metode II
(Penetapan Protein dalam Produk Darah)

Untuk produk darah kering, rekonstitusi seperti tertera pada mongrafi.

Pada sejumlah volume yang diperkirakan mengandung lebih kurang 100 mg protein, tambahkan larutan *natrium klorida P* 0,9% secukupnya hingga 20 mL. Masukkan 2 mL larutan ini ke dalam labu didih 75 mL, tambahkan 2 mL asam sulfat 75% bebas nitrogen, *kalium sulfat P* 4,5% dan *tembaga(II) sulfat P* 0,5%, campur dan longgarkan tutup. Panaskan perlahan, didihkan kuat selama 1,5 jam dan dinginkan. Jika larutan tidak jernih, tambahkan 0,25 mL larutan *hidrogen peroksida P* 6%, lanjutkan pemanasan, hingga larutan jernih dan dinginkan. Selama pemanasan, hindarkan panas berlebih pada bagian atas tabung.

Pindahkan larutan ke dalam alat destilasi bilas tiga kali, tiap kali dengan 3 mL air, tambahkan 10 mL *natrium hidroksida 10 N*, dan lakukan destilasi secara cepat selama 4 menit, tampung destilat dalam campuran 5 mL larutan jenuh *asam borat P* dan 5 mL air dan jaga ujung kondensor tercelup, Turunkan labu penampung sehingga destilat dalam kondensor dapat mengalir bebas dan lanjutkan destilasi selama 1 menit. Titrasi dengan *asam hidroklorida 0,02 N LV* menggunakan indikator *merah metil-biru metilen LP* (V_1 mL).

Pada sejumlah volume sediaan uji atau larutannya yang diperkirakan mengandung 100 mg protein, tambahkan 12 mL larutan *natrium klorida P* 0,9%, 2 mL larutan *natrium molibdat P* 7,5% dan 2 mL campuran *asam sulfat bebas nitrogen P*-air (1:30). Kocok dan biarkan selama 15 menit, tambahkan air secukupnya hingga 20 mL, kocok lagi dan sentrifus. Ulangi prosedur di atas menggunakan 2 mL larutan beningan mulai dari "Ke dalam labu didih 75 mL" (V2 mL). Hitung kandungan protein dalam mg per mL menggunakan rumus:

$$6{,}25 \times 0{,}280\ (V_1 - V_2)$$

dan dengan memperhitungkan faktor pengenceran.

PENETAPAN KADAR RIBOFLAVIN <601>

Prosedur berikut digunakan untuk penetapan riboflavin dalam sediaan campuran. Selama penetapan, pH larutan dipertahankan di bawah 7 dan terlindung cahaya langsung.

Baku pembanding *Riboflavin BPFI.*

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Riboflavin BPFI* yang telah dikeringkan dan disimpan terlindung cahaya dalam desikator di atas *fosfor pentoksida P*, tambahkan lebih kurang 300 mL *asam asetat 0,02 N*, panaskan campuran di atas tangas uap sambil sering dikocok, hingga riboflavin larut. Dinginkan, tambahkan *asam asetat 0,02 N* hingga 500 mL. Simpan di bawah toluen dalam lemari pendingin.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan air sampai tanda. Larutan ini mengandung 1,0 µg per mL *Riboflavin BPFI. Larutan baku* harus dibuat segar.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan sejumlah volume *asam hidroklorida 0,1 N* yang tidak kurang dari 10 kali bobot kering zat dalam g, sehingga larutan yang diperoleh mengandung riboflavin tidak lebih dari 100 µg per mL. Bila zat tidak mudah larut, usahakan hingga terdispersi merata dalam cairan. Kocok kuat dan bilas tepi labu dengan *asam hidroklorida 0,1 N*.

Panaskan campuran dalam otoklaf pada 121º hingga 123º selama 30 menit, dinginkan. Bila terbentuk gumpalan, kocok campuran hingga partikel-partikel terdispersi merata. Sambil dikocok kuat, atur pH campuran 6,0 hingga 6,5 dengan larutan *natrium hidroksida* yang sesuai, kemudian tambahkan segera larutan *asam hidroklorida* yang sesuai hingga tidak

terbentuk endapan lagi (umumnya pada pH lebih kurang 4,5, yang merupakan titik isoelektrik sebagian besar protein). Encerkan campuran dengan air sampai volume tertentu hingga kadar riboflavin lebih kurang 0,11 µg per mL, saring melalui kertas saring yang tidak menyerap riboflavin. Pada sejumlah filtrat, tambahkan larutan *natrium hidroksida* sambil terus dikocok kuat hingga pH 6,6 sampai 6,8, encerkan larutan dengan air sampai volume akhir tertentu hingga kadar riboflavin 0,1 µg per mL, saring lagi bila terjadi kekeruhan.

Prosedur Pada masing-masing empat atau lebih tabung reaksi, tambahkan 10,0 mL *Larutan uji.* Pada masing-masing dua atau lebih tabung ini, tambahkan 1,0 mL *Larutan baku,* dan pada masing-masing dua atau lebih tabung yang tersisa, tambahkan 1,0 mL air. Pada tiap tabung tambahkan 1,0 mL *asam asetat glasial P*, campur, dan tambahkan sambil dikocok 0,5 mL larutan *kalium permanganat P* (1 dalam 25), biarkan selama 2 menit. Pada tiap tabung, tambahkan sambil dikocok 0,5 mL larutan *hidrogen peroksida P* hingga warna permanganat hilang dalam 10 detik. Kocok kuat sampai kelebihan oksigen hilang. Hilangkan sisa gelembung gas pada dinding tabung setelah busa tidak timbul lagi dengan memiringkan tabung hingga larutan mengalir perlahan dari ujung ke ujung tabung. Pada fluorometer yang sesuai, yang mempunyai suatu filter input dari rentang transmitan lebar dengan maksimum lebih kurang 444 nm dan suatu filter output dari rentang transmitan lebar dengan maksimum lebih kurang 530 nm, ukur fluoresensi semua tabung, I_u adalah fluoresensi rata-rata dari tabung *Larutan uji* dan I_s adalah fluoresensi rata-rata dari tabung yang berisi campuran *Larutan uji dan Larutan baku*. Kemudian pada tiap satu atau lebih tabung dari tiap jenis, tambahkan sambil dikocok 20 mg natrium hidrosulfit P, dan dalam waktu 5 detik ukur fluoresensi, fluoresensi rata-rata dinyatakan sebagai I_B.

Perhitungan Hitung jumlah riboflavin, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, dalam mg per mL, *Larutan uji* dengan rumus:

$$\frac{0{,}0001\ (I_U - I_B)}{(I_S - I_U)}$$

Hitung jumlah $C_{17}H_{20}N_4O_6$, dalam mg per kapsul atau tablet.

PENETAPAN KADAR ZINK <611>

Penetapan kuantitatif zink di dalam sediaan insulin diperlukan karena zink merupakan unsur komponen esensial dari kristal zink-insulin. Seperti pada timbal, zink dapat ditetapkan dengan metoda ditizon atau spektrum serapan atom.

Metode Ditizon

Gunakan semua pereaksi dengan kandungan logam berat serendah mungkin. Jika perlu, destilasi air dan pelarut lain dalam alat kaca borosilikat. Bilas semua alat kaca dengan larutan *asam nitrat P* hangat (1 dalam 2), kemudian dengan air. Pada penggunaan corong pisah hindarkan pelumas yang larut dalam kloroform.

Larutan dan pelarut khusus

Larutan amonium sitrat alkalis Larutkan 50 g *amonium sitrat dibasa P* dalam air hingga 100 mL. Tambahkan 100 mL *amonium hidroksida P*. Hilangkan logam berat dengan mengekstraksi larutan beberapa kali, tiap kali menggunakan 20 mL *Larutan pengekstraksi ditizon* seperti tertera pada *Uji Batas Timbal* <401> hingga larutan ditizon tetap berwarna hijau jernih, kemudian ekstraksi sisa ditizon dalam larutan sitrat dengan *kloroform P*.

Kloroform Destilasi *kloroform P* dalam alat kaca borosilikat, tampung destilat dalam *etanol mutlak P* secukupnya hingga setiap 100 mL destilat mengandung 1 mL etanol.

Larutan ditizon Gunakan *Larutan baku ditizon* seperti tertera pada *Uji Batas Timbal* <401> menggunakan *kloroform P*.

Larutan baku zink Timbang saksama 625 mg *zink oksida P* yang telah dipijarkan hingga bobot tetap, larutkan dalam 10 mL *asam nitrat P*, dan tambahkan air hingga 500,0 mL. Larutan ini mengandung 1,0 mg zink per mL.

Enceran larutan baku zink Pipet 1 mL *Larutan baku zink* ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 2 tetes *asam nitrat P* encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung 10 µg zink per mL. Gunakan larutan ini tidak lebih dari 2 minggu.

Larutan asam trikloroasetat Larutkan 100 g *asam trikloroasetat P* dalam air hingga 1000 mL.

Prosedur Pipet 1 hingga 5 mL zat uji, masukkan ke dalam tabung sentrifuga 40 mL berskala. Jika perlu, tambahkan *asam hidroklorida 0,25 N* tetes demi tetes hingga larutan jernih. Tambahkan 5 mL *Larutan asam trikloroasetat* dan air secukupnya hingga 40,0 mL. Campur dan sentrifus.

Ukur saksama sejumlah volume beningan yang mengandung 5 µg hingga 20 µg zink, masukkan ke dalam corong pisah. Tambahkan air hingga lebih kurang 20 mL, tambahkan 1,5 mL *Larutan amonium sitrat alkalis* dan 35 mL *Larutan ditizon*. Kocok kuat 100 kali, biarkan lapisan kloroform memisah. Masukkan kapas ke dalam tangkai corong pisah untuk menghilangkan emulsi air. Kumpulkan ekstrak kloroform (buang cairan pertama yang keluar) dalam tabung reaksi, dan ukur serapan pada panjang

gelombang serapan maksimum lebih kurang 530 nm terhadap larutan blangko.

Hitung jumlah zink menggunakan kurva kalibrasi yang diperoleh dari 0,5 mL, 1 mL dan 1,5 mL *Enceran larutan baku zink*. Jika kandungan zink yang telah diekstraksi dari contoh telah melebihi 15 µg, perlakukan 2,0 mL *Enceran larutan baku zink* yang telah dikoreksi terhadap blangko yang diperlakukan sama, tetapi tanpa penambahan zink.

PENETAPAN KADAR SINEOL <621>

Timbang saksama sejumlah 3 g zat uji yang telah dikeringkan dengan *natrium sulfat anhidrat P*, masukkan ke dalam tabung reaksi kering, tambahkan 2,10 g *ortokresol P* yang telah dileburkan. Masukkan tabung reaksi ke dalam alat seperti tertera pada *Penetapan Suhu Beku* <1101>, biarkan dingin dan aduk terus menerus. Jika terjadi penghabluran, catat suhu tertinggi penghabluran (t_1).

Lebur kembali hablur di atas tangas air hingga suhu tidak melebihi 5º di atas t_1; masukkan tabung ke dalam alat *Penetapan Suhu Beku* <1101> yang diatur dengan suhu 5º di bawah t_1. Jika terjadi penghabluran kembali atau suhu turun 3º di bawah t_1, aduk terus menerus sampai campuran membeku, catat suhu pembekuan tertinggi (t_2). Ulangi penetapan hingga dua suhu tertinggi yang diperoleh pada t_2, tidak berbeda lebih dari 0,2º. Jika terjadi pendinginan berlebihan, untuk mempercepat terbentuknya hablur, tambahkan sedikit hablur senyawa kompleks sineol orto-kresol yang diperoleh dari 3,0 g *sineol P* dan 2,10 g *ortokresol P*. Jika t_2 di bawah 27,4º ulangi penetapan sesudah penambahan 5,10 g senyawa kompleks.

Tetapkan persentase (b/b) sineol sesuai suhu beku (t_2) dari *Tabel*, yang diperoleh dari harga antara dengan cara interpolasi. Bila digunakan penambahan 5,10 g senyawa kompleks, hitung persentase (b/b) sineol dengan rumus 2 *(A-50)*. A adalah harga yang sesuai dengan suhu beku t_2 dari *Tabel*.

t_2º	Sineol % b/b	t_2º	Sineol % b/b
24	45,5	40	67,0
25	47,0	41	68,5
26	48,5	42	70,0
27	49,5	43	72,5
28	50,5	44	74,0
29	52,0	45	76,0
30	53,5	46	78,0
31	54,5	47	80,0
32	56,0	48	82,0
33	57,0	49	84,0
34	58,5	50	86,0
35	60,0	51	88,5
36	61,0	52	91,0
37	62,5	53	93,5
38	63,5	54	96,0
39	65,0	55	99,0

PENETAPAN KADAR STEROID <631>

Cara ini digunakan untuk penetapan kadar steroid yang mempunyai gugus fungsi mereduksi seperti α-ketol.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Baku Pembanding FI*, seperti tertera pada monografi, yang telah dikeringkan menurut cara yang tertera pada monografi, larutkan dalam *etanol P*. Lakukan pengenceran bertingkat dengan *etanol P* secukupnya hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL. Pipet 20 mL larutan ini ke dalam labu Erlenmayer 50 mL bersumbat kaca.

Larutan uji Buat seperti tertera pada masing-masing monografi.

Prosedur Ke dalam dua labu yang masing-masing berisi *Larutan uji* dan *Larutan baku* dan ke dalam labu ketiga yang berisi 20,0 mL *etanol P* sebagai blangko, tambahkan 2,0 mL larutan yang dibuat dengan melarutkan 50 mg *biru tetrazolium P* dalam 10 mL *metanol P*, dan campur. Kemudian ke dalam tiap labu tambahkan 2,0 mL campuran *etanol P-tetrametil amonium hidroksida LP* (9 : 1), campur, dan biarkan dalam gelap selama 90 menit. Ukur segera serapan larutan yang di peroleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang lebih kurang 525 nm dibandingkan terhadap blangko. Hitung kadar steroid dengan rumus seperti tertera pada masing-masing monografi. *C* adalah kadar baku pembanding, dalam µg per mL *Larutan baku*; A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

PENETAPAN KADAR STEROID TUNGGAL <641>

Dalam prosedur berikut, steroid yang akan ditetapkan kadarnya dipisahkan dari steroid asing sejenis dan eksipien dengan cara kromatografi lapis tipis dan ditetapkan perolehan kembali dari kromatogram.

Penyiapan lempeng Buat lumpuran dari 30 g silika gel dengan zat berfluoresensi yang sesuai, dengan menambahkan bertahap dan mencampur, lebih kurang 65 mL campuran air-*etanol P* (5:2). Pindahkan lumpuran ke atas lempeng bersih 20 cm x 20 cm, ratakan hingga diperoleh lapisan serba rata setebal 0,25 mm dan keringkan pada suhu kamar selama 15 menit. Panaskan lempeng pada suhu 105º selama 1 jam dan simpan dalam desikator.

Fase gerak A Buat campuran *diklorometana P-metanol P* (180:16).

Fase gerak B Buat campuran *kloroform P-aseton P* (4:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Baku Pembanding FI* yang tertera pada masing-masing monografi, yang sebelumnya telah dikeringkan menurut cara yang tertera pada monografi, larutkan dalam campuran *kloroform P-etanol P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 2 mg per mL.

Larutan uji Buat seperti tertera pada masing-masing monografi.

Prosedur Bagi lempeng menjadi 3 bagian yang sama, bagian kiri dan kanan masing-masing untuk *Larutan uji* dan *Laruan baku* dan bagian tengah untuk blangko. Totolkan terpisah berupa garis masing-masing 200 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* dengan jarak 2,5 cm dari tepi bawah lempeng. Keringkan lempeng dengan aliran udara. Dengan menggunakan *Fase gerak* yang terdapat pada masing-masing monografi, eluasi lempeng dalam bejana kromatografi yang sesuai, yang sebelumnya telah dijenuhkan, hingga fase gerak merambat 15 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, uapkan fase gerak, dan amati bercak utama berupa pita dari *Larutan baku* di bawah cahaya ultra violet. Tandai pita ini, dan pita yang sesuai dari *Larutan uji* dan blangko. Pindahkan silika gel dari tiap-tiap pita secara terpisah ke dalam tabung sentrifuga 50 mL bersumbat kaca. Ke dalam tiap tabung tambahkan 25,0 mL *etanol P*, dan kocok selama tidak kurang dari 2 menit. Sentrifus selama 5 menit, pipet 20 mL beningan dari masing-masing tabung ke dalam labu Erlenmeyer 50 mL bersumbat kaca, tambahkan 2,0 mL larutan yang dibuat dengan melarutkan 50 mg *biru tetrazolium P* dalam 10 mL *metanol P*, dan campur. Lakukan seperti tertera pada *Prosedur* pada *Penetapan Kadar Steroid* <631> mulai dari "Kemudian ke dalam tiap labu".

PENETAPAN KADAR TIAMIN <651>

Prosedur berikut ini digunakan untuk menetapkan tiamin sebagai bahan dalam sediaan farmasi yang mengandung zat aktif lain. Prosedur melibatkan reaksi antara tiamin dengan kalium besi(III) sianida dengan cara deteksi fluorosensi. Selama pengujian gunakan alat kaca aktinik rendah untuk melindungi larutan uji dan larutan baku pembanding dari cahaya dan kondisi ruangan.

Lakukan penetapan secara Spektrofluorometri seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>*

Baku pembanding *Tiamin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Larutan dan pelarut khusus

Larutan kalium besi(III) sianida Larutkan 1,0 g *kalium besi(III) sianida P* dalam air hingga 100 mL. Larutan dibuat segar.

Pereaksi pengoksidasi Pada 4,0 mL *Larutan kalium besi(III) sianida* tambahkan natrium hidroksida 3,5 N hingga 100 mL. Gunakan larutan ini dalam 4 jam.

Larutan persediaan kuinin sulfat Larutkan 10 mg kuinin sulfat dalam *asam sulfat 0,1 N* hingga 1000 mL. Simpan larutan ini dalam lemari pendingin dan terlindung cahaya.

Larutan baku kuinin sulfat Encerkan *Larutan persediaan kuinin sulfat* dengan *asam sulfat 0,1 N* (1:39). Larutan ini mempunyai derajat fluoresensi yang hampir sama dengan tiokrom yang diperoleh dari 1 µg tiamin hidroklorida dan digunakan untuk koreksi fluorometer pada interval tertentu terhadap variasi kepekaan tiap pengukuran. Larutan dibuat segar.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Tiamin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam lebih kurang 300 mL larutan *etanol P* (1 dalam 5) yang diatur pH 4,0 dengan penambahan asam hidroklorida 3 N dan tambahkan pelarut yang sama sampai tanda. Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya di dalam lemari pendingin. Gunakan larutan ini dalam waktu satu bulan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* encerkan secara bertahap dengan asam hidroklorida 0,2 N hingga kadar tiamin hidroklorida lebih kurang 0,2 µg per mL.

Larutan uji Timbang atau ukur saksama sejumlah zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan asam hidroklorida 0,2 N hingga kadar tiamin hidroklorida (atau mononitrat) lebih kurang 100 µg per mL. Jika zat sukar larut, panaskan di atas tangas uap, kemudian dinginkan dan encerkan dengan asam hidroklorida 0,2 N sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap, dengan asam hidroklorida 0,2 N hingga kadar tiamin hidroklorida (mononitrat) lebih kurang 0,2 µg per mL.

Prosedur Pipet 5 mL *Larutan baku* ke dalam tiap tabung dari tiga atau lebih tabung (atau wadah lain yang sesuai) berkapasitas lebih kurang 40 mL. Ke dalam dua tabung tersebut, masing-masing tambahkan secara cepat (dalam 1 sampai 2 detik) 3,0 mL *Pereaksi pengoksidasi* sambil dicampur, dan dalam 30 detik tambahkan 20,0 mL *isobutil alkohol P*, tutup tabung kocok kuat selama 90 detik dengan tangan atau dengan mengalirkan gelembung udara ke dalam campuran. Buat larutan blangko menggunakan tabung sisa berisi *Larutan baku,* sebagai pengganti *Pereaksi pengoksidasi* digunakan natrium hidroksida 3,5 N sejumlah volume yang sama dan diperlakukan sama seperti di atas.

Pipet 5 mL *Larutan uji* ke dalam tiap tabung dari tiga atau lebih tabung yang serupa, dan diperlakukan sama seperti *Larutan baku*.

Pada keenam tabung diatas masukkan masing-masing 2,0 mL *etanol mutlak P*, goyang selama beberapa detik, biarkan lapisan memisah dan enaptuangkan atau ambil lebih kurang 10 mL beningan larutan isobutil-alkohol ke dalam kuvet yang telah dibakukan, ukur fluoresensi pada panjang gelombang maksimum emisi lebih kurang 435 nm dengan panjang gelombang maksimum eksitasi lebih kurang 365 nm.

Perhitungan Hitung jumlah tiamin hidroklorida, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ dalam µg per 5 mL *Larutan uji*, dengan rumus:

$$\frac{(A-b)}{(S-d)}$$

A dan *S* berturut-turut adalah fluoresensi rata-rata dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* yang direaksikan dengan *Pereaksi pengoksidasi*; *b* dan *d* berturut-turut adalah fluoresensi larutan blangko dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah tiamin hidroklorida $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, dalam mg contoh berdasarkan jumlah alikot yang digunakan. Bila yang diuji adalah tiamin mononitrat, $C_{12}H_{17}N_5O_4S$, kalikan dengan faktor 0,9706.

PENETAPAN PENISILIN G <661>

Cara ini digunakan untuk menetapkan kandungan pinisilin G dalam substansi antibiotik, jika suatu persyaratan tertera pada monografi.

Dapar fosfat 0,05 M, pH 6 Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 900 mL air, atur pH hingga 6 dengan natrium hidroksida 1 N, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Fase gerak Buat campuran *Dapar fosfat 0,05 M pH 6* dan *asetonitril P*(4:1), saring melalui penyaring membran dengan porositas 5 µm atau lebih halus, dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 80 mg *Penisilin G Kalium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 50 mL *Fase gerak*, kocok sampai larut, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Kecuali dinyatakan lain dalam monografi; lakukan seperti tertera pada *Larutan baku*.

Larutan kesesuaian sistem Buat larutan penisilin V kalium dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Campurkan larutan ini dan *Larutan baku* volume sama.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 600 lempeng teoritis; resolusi, *R*, antara puncak penisilin G dan penisilin V tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang Larutan baku tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku, Larutan uji dak Larutan kesesuaian sistem ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif penisilin G ($C_{16}H_{18}N_2O_4S$)dalam zat uji dengan rumus:

$$\left(\frac{G_S W_S}{W_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

G_S adalah kandungan penisilin G, dalam persen terhadap *Penisilin G Kalium BPFI*; W_S dan W_U berturut-turut adalah jumlah dalam mg *Penisilin G Kalium BPFI* dan zat uji; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

PENGAMBILAN CONTOH DAN METODE ANALISIS SIMPLISIA <671>

Pengambilan Contoh

Perlu diperhatikan bahwa contoh suatu simplisia harus mewakili bets yang diuji, untuk mengurangi penyimpangan yang disebabkan oleh kesalahan pengambilan contoh terhadap hasil analisis baik kualitatif maupun kuantitatif. Cara pengambilan contoh berikut merupakan cara paling sederhana yang dapat diterapkan untuk bahan nabati. Beberapa bahan produk atau metode pengujian tertentu memerlukan cara kerja yang lebih ketat, termasuk kebutuhan pengambilan contoh dari wadah yang lebih banyak dan atau pengambilan contoh yang lebih banyak dari setiap wadah.

Contoh dalam skala besar Jika pada pengamatan bagian luar wadah, penandaan dan keterangan etiket menunjukkan bahwa bets dapat dianggap homogen, ambil contoh secara terpisah dari berbagai wadah yang dipilih secara acak sesuai ketentuan di bawah ini. Jika bets tidak dapat dianggap homogen, bagi menjadi beberapa sub-bets yang sehomogen mungkin, kemudian lakukan pengambilan contoh pada masing-masing sub-bets seperti pada bets yang homogen.

Jumlah wadah dalam bets (*N*)	Jumlah wadah yang harus diambil contohnya (*n*)
1 sampai 10	Semua
11 sampai 19	11
> 19	$n = 10 + (\frac{N}{10})$

Catatan Bulatkan harga n ke angka yang lebih tinggi.

Contoh bahan harus diambil pada bagian atas, tengah dan bawah dari setiap wadah. Jika contoh bahan terdiri dari bagian-bagian berukuran 1 cm atau lebih kecil dan untuk semua bahan yang diserbukkan atau digiling, lakukan pengambilan contoh dengan menggunakan suatu alat pengambil contoh yang dapat menembus bahan dari bagian atas ke bagian bawah wadah, tidak kurang dari dua kali pengambilan yang dilakukan pada arah yang berlawanan. Jika bahan berupa bagian dengan ukuran lebih dari 1 cm, lakukan pengambilan contoh dengan tangan. Untuk bahan dalam wadah atau bungkus yang besar pengambilan contoh harus dilakukan pada kedalaman 10 cm, karena kelembaban bagian permukaan mungkin berbeda dengan bagian dalam.

Persiapkan contoh dalam skala besar dengan menggabungkan dan mencampurkan setiap contoh yang telah diambil dari setiap wadah yang telah terbuka, dan dijaga jangan sampai terjadi kenaikan tingkat fragmentasi atau mempengaruhi derajat kelembaban secara bermakna.

Contoh dalam skala laboratorium Persiapkan contoh laboratorium dengan membagi contoh dalam skala besar menjadi empat bagian *[Catatan Cara membagi empat adalah dengan menempatkan contoh, yang telah dicampur dengan baik, diratakan dalam bentuk tumpukan segi empat dan sama rata, kemudian dibagi secara diagonal menjadi empat bagian sama. Ambil kedua bagian yang berlawanan dan campur secara hati-hati. Ulangi proses ini secukupnya sampai diperoleh jumlah yang diperlukan]*.

Contoh skala laboratorium harus mencukupi untuk memenuhi kebutuhan semua pengujian yang diperlukan.

Contoh untuk pengujian Kecuali dinyatakan lain pada monografi, buat contoh pengujian sebagai berikut:

Perkecil ukuran contoh dalam skala laboratorium dengan membagi empat, jaga agar setiap bagian dapat mewakili. Pada bahan yang tidak digiling atau tidak diserbukkan, giling contoh sehingga melewati pengayak nomor 20, dan campur hasil ayakan. Jika bahan tidak dapat digiling, perkecil sedapat mungkin sehingga menjadi lebih halus, campur dengan mengguling-gulingkan pada kertas atau kain, sebarkan menjadi lapisan tipis dan ambil bagian untuk pengujian.

Bahan Organik Asing

Contoh untuk pengujian Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, timbang sejumlah contoh dalam skala laboratorium seperti di bawah ini, usahakan agar bagian yang diambil mewakili (jika perlu dibagi empat):

Akar, rimpang, kulit batang dan herba	500 g
Daun, bunga, biji dan buah	250 g
Potongan bagian tanaman (bobot rata-rata setiap potongan kurang dari 500 mg)	50 g

Tebarkan contoh menjadi suatu lapisan tipis dan pisahkan bahan organik asing dengan tangan sesempurna mungkin. Timbang dan hitung persentase bahan organik asing terhadap bobot contoh yang digunakan.

Penetapan Kadar Abu

Timbang saksama, dalam krus yang telah ditara, sejumlah contoh setara dengan 2 g sampai 4 g bahan yang telah dikeringkan di udara; pijarkan perlahan-lahan, kemudian naikkan suhu secara bertahap hingga 675° ± 25° sampai bebas karbon dan tetapkan bobot abu. Jika abu bebas karbon tidak dapat diperoleh dengan cara tersebut,lakukan penyarian dengan air panas, tampung sisa yang tidak larut pada kertas saring bebas abu, pijarkan residu dan kertas saring sampai abu berwarna putih atau hampir putih, kemudian tambahkan filtrat, uapkan sampai kering, dan panaskan hingga suhu 675±25°. Jika abu bebas karbon tidak dapat diperoleh dengan cara ini, dinginkan krus, tambahkan 15 mL *etanol P*, lepaskan abu dengan pengaduk gelas, bakar etanol dan panaskan lagi isi krus hingga suhu 675±25°. Dinginkan dalam desikator, timbang abu dan hitung kadar abu dalam persen terhadap bobot contoh yang digunakan.

Penetapan Kadar Abu yang Tidak Larut dalam Asam

Didihkan abu yang diperoleh seperti tertera pada *Penetapan kadar abu* dengan 25 mL *asam hidroklorida 3 N* selama 5 menit, kumpulkan bagian tidak larut pada krus kaca masir yang telah ditara atau kertas saring bebas abu, cuci dengan air panas, pijarkan dan timbang. Hitung kadar abu tidak larut dalam asam, dalam persen, dihitung terhadap bobot contoh yang digunakan.

Penetapan Serat Kasar

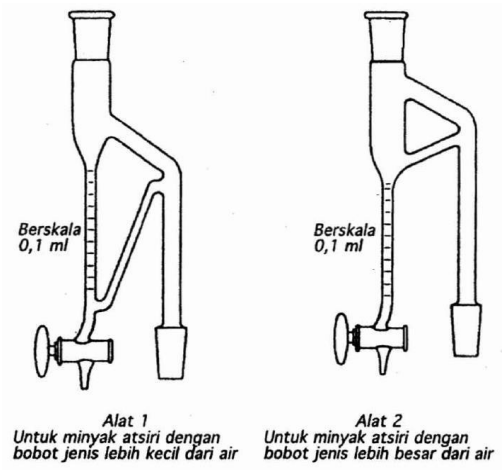
Timbang sejumlah contoh yang setara dengan 2 g bahan, ekstraksi dengan *eter P*. Tambahkan 200 mL larutan *asam sulfat P* (1 dalam 78) yang mendidih, pada sisa penyarian dalam labu 500 mL dan refluks selama tepat 30 menit; saring melalui kain linen atau kertas saring yang dikeraskan. Cuci residu yang terdapat pada penyaring dengan air mendidih hingga cairan pencuci tidak bereaksi asam. Masukkan residu ke dalam labu dengan dibilas menggunakan 200 mL larutan *natrium hidroksida P* 1,25% yang mendidih, yang telah ditepatkan menjadi 1,25% dengan titrasi

dan bebas dari natrium karbonat. Refluks kembali campuran selama tepat 30 menit, saring secara cepat melalui penyaring yang telah ditara, cuci residu dengan air mendidih sampai cairan pencuci terakhir bereaksi netral dan keringkan pada suhu 110° hingga bobot tetap. Pijarkan residu yang telah kering sampai bobot tetap, dinginkan dalam desikator dan timbang abu. Perbedaan antara bobot yang diperoleh pada pengeringan pada suhu 110° dan bobot abu yang diperoleh menunjukkan bobot serat kasar.

Catatan Pendidihan dengan asam dan basa harus dilakukan selama tepat 30 menit dihitung dari saat cairan (yang diinginkan di bawah titik didihnya dengan menuangkannya ke dalam labu dingin) mulai mendidih lagi. Setelah larutan mendidih, pemanasan harus di turunkan secukupnya untuk menjaga tetap mendidih. Selama pendidihan, labu harus secara hati-hati diputar dari waktu ke waktu untuk melepaskan partikel yang mungkin melekat pada dinding labu. Alirkan udara perlahan-lahan ke dalam labu selama pendidihan untuk mencegah buih yang berlebihan.

Penetapan Kadar Minyak Atsiri

Letakkan labu alas bulat 1 liter, berleher pendek, dalam mantel pemanas yang dilengkapi dengan pengaduk magnetik. Masukkan batang pengaduk magnetik ke dalam labu, hubungkan labu dengan pendingin dan alat penampung berskala seperti pada *Gambar.*



Timbang secukupnya sejumlah bahan yang telah dihancurkan, hingga diperkirakan dapat menghasilkan 1 mL sampai 3 mL minyak atsiri. Biji yang kecil, buah atau potongan daun dari herba pada umumnya tidak perlu dihancurkan. Serbuk yang sangat halus harus dihindari. Jika hal ini tidak memungkinkan, bahan dapat dicampur dengan serbuk gergaji atau pasir yang telah dimurnikan. Masukkan sejumlah bahan yang telah ditimbang saksama ke dalam labu, dan tambahkan air sampai setengah dari labu. Hubungkan dengan bagian pendingin dan penampung berskala. Didihkan isi labu dengan pemanasan yang sesuai untuk menjaga agar pendidihan berlangsung tidak terlalu kuat selama 2 jam, atau sampai minyak atsiri terdestilasi sempurna dan tidak bertambah lagi dalam bagian penampung berskala.

Jika sejumlah volume minyak atsiri telah tertampung dalam bagian penampung berskala, pencatatan dapat dilakukan dengan pembacaan sampai 0,1 mL, dan volume minyak atsiri untuk setiap 100 g bahan dapat dihitung dari bobot bahan yang ditimbang. Skala pada penampung untuk minyak atsiri dengan bobot jenis lebih besar dari air diletakkan sedemikian hingga minyak akan tertampung di bawah kondensasi air, sehingga secara otomatis air kembali ke dalam labu.

Penetapan Kadar Air

Untuk bahan yang tidak dihaluskan atau tidak diserbukkan, siapkan lebih kurang 10 g contoh laboratorium, dengan memotong, membentuk granul atau mengiris hingga diperoleh bagian dengan ketebalan lebih kurang 3 mm. Biji atau buah lebih kecil dari 3 mm harus dipecahkan. Hindarkan penggunaan alat penyerbuk dengan kecepatan tinggi pada penyiapan contoh; dan harus dijaga agar tidak terjadi kehilangan air selama proses penyiapan contoh dan bagian yang diambil mewakili contoh dalam skala laboratorium. Tetapkan kadar air seperti tertera pada *Prosedur untuk Obat Tanaman* dalam *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode III.*

TITRIMETRI <711>

Titrasi Langsung adalah perlakuan terhadap suatu senyawa yang larut (titrat), dalam suatu bejana yang sesuai, dengan larutan yang sesuai yang sudah dibakukan (titran), dan titik akhir ditetapkan dengan instrumen atau secara visual menggunakan bantuan indikator yang sesuai.

Titran ditambahkan dari buret yang dipilih sedemikian hingga sesuai dengan kekuatannya (normalitas), dan volume yang ditambahkan adalah antara 30% dan 100% kapasitas buret. *[Catatan Jika dibutuhkan titran kurang dari 10 mL, harus digunakan mikroburet yang sesuai].* Titrasi dilakukan dengan cepat tetapi hati-hati, mendekati titik akhir titran ditambahkan tetes demi tetes dari buret agar tetes terakhir yang ditambahkan tidak melewati titik akhir. Jumlah senyawa yang dititrasi dapat dihitung dari volume dan faktor normalitas atau molaritas titran dan faktor kesetaraan untuk senyawa, yang tertera pada masing-masing monografi.

Titrasi Residual Beberapa penetapan kadar dalam Farmakope memerlukan penambahan larutan volumetrik yang terukur, berlebih dari jumlah yang

sebenarnya diperlukan untuk bereaksi dengan senyawa yang ditetapkan kadarnya, kelebihan larutan ini kemudian dititrasi dengan larutan volumetrik kedua. Titrasi ini dikenal sebagai "titrasi kembali". Jumlah senyawa yang ditiratasi dapat dihitung dari selisih antara volume larutan volumetrik yang ditambahkan mula-mula dan volume titran dalam titrasi kembali, dengan memperhatikan faktor normalitas atau molaritas kedua larutan dan faktor kesetaraan untuk senyawa yang tertera pada masing-masing monografi.

Penetapan Titik Akhir (Menggunakan Indikator atau secara Potensiometrik) Metode yang sederhana dan paling mudah untuk penetapan titik kesetaraan, yaitu titik pada saat reaksi analitik stokiometri sempurna, dapat ditetapkan dengan penggunaan indikator. Bahan kimia ini biasanya berwarna, dan memberikan respons untuk berubah dalam kondisi larutan sebelum dan sesudah titik kesetaraan dengan menunjukan perubahan warna yang dapat dilihat secara visual sebagai titik akhir dan merupakan perkiraan titik kesetaraan yang dapat dipercaya.

Metode yang juga berguna untuk penetapan titik akhir adalah yang menggunakan pengukuran elektro-kimia. Jika suatu elektrode indikator yang peka terhadap kadar senyawa yang bereaksi dan suatu elektrode pembanding yang potensialnya tidak peka terhadap berbagai senyawa yang terlarut dicelupkan dalam titrat sehingga membentuk sel Galvanik, perbedaan potensial antara kedua elektrode dapat dideteksi dengan pH meter dan sekaligus dapat digunakan untuk mengikuti berlangsungnya reaksi. Jika suatu seri pengukuran ini digambarkan dengan benar (yaitu, untuk titrasi asam-basa, pH terhadap mL tiran yang ditambahkan; untuk titrasi pengendapan, kompleksometri atau titrasi oksidasi reduksi, mV terhadap mL titran yang ditambahkan), akan dihasilkan kurva sigmoid dengan bagian yang berubah cepat di sekitar titik kesetaraan. Titik tengah bagian vertikal yang linier ini atau titik infleksi dapat diambil sebagai titik akhir. Titik kesetaraan dapat juga ditetapkan secara matematik tanpa membuat kurva. Walaupun begitu harus dicatat bahwa untuk reaksi asimetris, yaitu reaksi dengan jumlah anion dan kation yang bereaksi tidak sama, titik akhir yang ditunjukan oleh titik infleksi kurva titrasi tidak terdapat tepat pada titik kesetaraan stoikhiometri. Jadi, deteksi titik akhir secara potensiometrik dengan cara ini tidak sesuai untuk reaksi asimetris, sebagai contoh adalah reaksi pengendapan,

$$2\,Ag^{+} + CrO_4^{2-}$$

dan reaksi oksidasi reduksi,

$$5Fe^{2+} + MnO_4^{-}$$

Semua reaksi asam-basa adalah simetris. Jadi, deteksi titik akhir secara potensiometrik dapat digunakan dalam titrasi asam-basa dan titrasi lain yang melibatkan reaksi *reversibel* simetris, dengan indikator yang sudah ditentukan, kecuali jika dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Ada dua jenis titrator elektrometik otomatik. Titrator jenis pertama dapat menambahkan titran secara otomatik dan mencatat beda potensial selama titrasi berlangsung sebagai kurva sigmoid. Pada jenis kedua, penambahan titran dilakukan secara otomatik sampai tercapai potensial atau pH, yang menunjukan titik akhir, dan pada titik tersebut penambahan titran akan berhenti.

Beberapa sistem elektrode yang dapat digunakan untuk titrasi potensiometri dapat dilihat dalam *Tabel 1*.

Tabel 1 Sistem Elektrode Titrasi Potensiometri

Titrasi	Elektrode Indikator	Persamaan[1]	Elektrode Pembanding	Penggunaan[2]
Asam-basa	Kaca	$E = k + 0{,}0591\ pH$	Kalomel atau perak-perak klorida	Titrasi asam-basa
Pengendapan (perak)	Perak	$E = E^{o} + 0{,}0591\ \log [Ag^{+}]$	Kalomel (dengan jembatan garam kalium nitrat)	Titrasi dengan atau untuk perak melibatkan halida atau tiosianat
Kompleksometri	Raksa-raksa(II)	$E = E^{o} + 0{,}0296\ (\log k' - pM)$	Kalomel	Titrasi berbagai logam (M), seperti Mg^{2+}, Ca^{2+}, Al^{3+}, Bi^{3+}, dengan EDTA
Oksidasi-reduksi	Platina	$E = E^{o} + \frac{0{,}0591}{n} \log \frac{[oks]}{[red]}$	Kalomel atau perak-perak klorida	Titrasi dengan arsenit, brom, serium(IV), dikromat, heksasianoferat(III), iodat, nitrit, permanganat, tiosulfat.

[1]Bentuk persamaan Nernst yang sesuai untuk menyatakan sistem elektrode; k = tetapan elektrode kaca, k'= tetapan yang diperoleh dari kesetimbangan Hg-Hg(II)-EDTA; M = setiap logam yang dititrasi dengan EDTA; [oks] dan [red] dari persamaan oks + ne = red.

[2]Daftar ini cukup representatif tapi belum lengkap.

KOREKSI BLANGKO Seperti sudah dinyatakan, penetapan titik akhir dalam suatu penetapan titrimetri adalah perkiraan titik kesetaraan reaksi. Validitas perkiraan ini antara lain tergantung pada sifat konstituen titrat dan kadar titran. Koreksi blangko yang sesuai dapat digunakan dalam penetapan titrimetri untuk meningkatkan kepercayaan penetapan titik akhir. Koreksi blangko seperti ini biasanya diperoleh dengan blangko titrasi residual dengan mengulang selengkapnya prosedur yang dibutuhkan terkecuali senyawa yang hendak dianalisis tidak diikutsertakan. Dalam hal demikian, volume titran yang sebenarnya, yang setara dengan senyawa yang dianalisis, adalah volume yang dibutuhkan untuk titrasi blangko dikurangi volume yang dibutuhkan untuk titrasi senyawa. Volume yang terkoreksi yang diperoleh dengan cara ini kemudian digunakan dalam perhitungan kadar senyawa yang dititrasi, seperti yang dinyatakan dalam *Titrasi residual*. Jika digunakan penetapan titik akhir secara potensiometrik, koreksi blangko biasanya diabaikan.

TITRASI KOMPLEKSOMETRI Keberhasilan titrasi kompleksometri tergantung dari beberapa faktor. Tetapan kesetimbangan untuk pembentukan kompleks analit-titran harus cukup besar, sehingga pada titik akhir hampir 100% analit sudah membentuk kompleks. Pembentukan akhir dari kompleks harus berlangsung secara cepat. Jika reaksi analisis berjalan lambat, perlu dilakukan titrasi kembali.

Secara umum, indikator kompleksometri berperan sebagai senyawa pembentuk kompleks. Reaksi antara ion logam dan indikator harus cepat dan *reversible*. Tetapan kesetimbangan yang terbentuk dari kompleks logam-indikator harus cukup besar untuk menghasilkan perubahan warna yang tajam, tetapi harus lebih kecil dari tetapan kesetimbangan kompleks logam-titran. Pemilihan indikator sangat ditentukan oleh rentang pH pada saat reaksi kompleks berlangsung, dan juga adanya ion lain yang berasal dari sampel atau dapar. Ion pengganggu dapat ditutup (*masking*) atau dilapis dengan penambahan senyawa pembentuk kompleks lain. (Tehnik *masking* ini juga dapat digunakan dalam titrasi reduksi-oksidasi).

Prosedur

Aluminium Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan *Metode I.*

Metode I Ke dalam 20,0 mL larutan uji tambahkan 25,0 mL *dinatrium edetat 0,1 M LV* dan 10 mL campuran volume sama *amonium asetat 2 N* dan *asam asetat 2 N*. Panaskan hingga mendidih selama 2 menit, dinginkan dan tambahkan 50 mL *etanol mutlak P* dan 3 mL larutan *ditizon P* 0,0025% dalam *etanol mutlak P* yang dibuat segar. Titrasi kelebihan dinatrium edetat dengan *zink sulfat 0,1 M LV* hingga warna berubah dari biru kehijauan menjadi ungu kemerahan.

Tiap mL dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan 2,698 mg Al

Metode II Larutkan sejumlah zat uji dalam campuran 2 mL asam hidroklorida 1 N dan 50 mL air, tambahkan 50,0 mL *dinatrium edetat 0,05 M LV* dan netralkan dengan *natrium hidroksida 1 N* menggunakan *merah metil LP* sebagai indikator. Panaskan larutan hingga mendidih, diamkan selama 10 menit di atas tangas air, segera dinginkan, tambahkan lebih kurang 50 mg *jingga xilenol campur P* dan 5 g *heksamin P* dan titrasi kelebihan dinatrium edetat dengan *timbal(II) nitrat 0,05 M LV* hingga merah.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 1,349 mg Al

Bismut Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan *Metode I.*

Metode I Encerkan larutan uji dengan air hingga 250,0 mL, dan kecuali dinyatakan lain tambahkan *amonium hidroksida P* tetes demi tetes sambil dikocok hingga larutan mulai keruh. Tambahkan 0,5 mL *asam nitrat P* dan panaskan hingga suhu 70°, pertahankan larutan pada suhu ini hingga larutan jernih. Tambahkan lebih kurang 50 mg *jingga xilenol campur P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,1 M LV* hingga warna berubah dari ungu kemerahan menjadi kuning sitrun.

Tiap mL dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan20,90 mg Bi

Metode II Larutkan sejumlah zat uji dalam volume sesedikit mungkin *asan nitrat 2 N*, tambahkan 50 mL air dan atur pH hingga 1 sampai 2 dengan menambahkan *asam nitrat 2 N* atau *amonium hidroksida 5 N* tetes demi tetes sambil dikocok. Tambahkan lebih kurang 30 mg *jingga xilenol campur P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna berubah menjadi kuning.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan10,45 mg Bi

Kalsium Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan *Metode I.*

Metode I Encerkan larutan uji dengan air hingga 300 mL, tambahkan 6 mL *natrium hidroksida 10 N* dan lebih kurang 15 mL *asam kalkon karboksilat campur P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,1 M LV* hingga warna berubah dari ungu menjadi biru tua.

Tiap mL dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan 4,008 mg Ca

Metode II Larutkan sejumlah zat uji dalam beberapa mL air, asamkan bila perlu, encerkan dengan air hingga lebih kurang 50 mL. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga mendekati titik akhir yang diharapkan, tambahkan 4 mL *natrium hidroksida 10 N* dan 100 mg *kalkon campur P* dan lanjutkan titrasi hingga warna berubah dari merah muda menjadi biru.

Tiap mL dinatrium edetat 0,05 M
setara dengan 2,004 mg Ca

Timbal Encerkan larutan uji dengan air hingga 200 mL atau larutkan sejumlah zat uji dalam 5 mL hingga 10 mL air atau dalam sedikit *asam asetat 5 N* dan encerkan dengan air hingga 50 mL. Tambahkan lebih kurang 50 mg *jingga xilenol campur P* dan *heksamin P* secukupnya hingga warna merah muda ungu. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* atau *0,1 M LV*, seperti tertera pada monografi, hingga warna berubah menjadi kuning sitrun.

Tiap mL dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan 20,72 mg Pb

Magnesium Encerkan larutan uji dengan air hingga 300 mL atau larutkan sejumlah zat uji dalam 5 mL hingga 10 mL air atau dalam sedikit *asam hidroklorida 2 N* dan encerkan dengan air hingga 50 mL. Tambahkan 10 mL *dapar amonium pH 10,0* dan lebih kurang 50 mg *hitam eriokrom campur P.* Panaskan hingga 40° dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,1 M LV* hingga warna berubah dari ungu menjadi biru.

Tiap mL dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan 2,431 mg Mg

Zink Encerkan larutan uji dengan air hingga 200 mL atau larutkan sejumlah zat uji dalam sejumlah *asam asetat 2 N* dan encerkan dengan air hingga 50 mL. Tambahkan lebih kurang 50 mg *jingga xilenol campur P* dan *heksamina P* secukupnya hingga warna merah muda ungu. Tambahkan lagi 2 g *heksamin P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,1 M LV* seperti tertera pada monografi, hingga warna berubah menjadi kuning.

Tiap mL dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan 6,538 mg Zn

TITRASI OKSIDASI REDUKSI (REDOKS) Penetapan dilakukan dengan menggunakan pereaksi yang menyebabkan reaksi oksidasi atau reduksi pada analit. Beberapa kurva titrasi redoks tidak simetris pada titik kesetaraan sehingga penetapan titik akhir dengan grafik tidak mungkin dilakukan, tetapi tersedia indikator untuk beberapa penetapan. Beberapa pereaksi redoks dapat juga berfungsi sebagai indikator. Seperti dalam beberapa tipe titrasi, perubahan warna indikator harus sangat dekat dengan titik kesetaraan. Jika titran yang digunakan juga berfungsi sebagai indikator, perbedaan antara titik akhir dan titik kesetaraan ditetapkan berdasarkan kemampuan analis melihat perubahan warna. Contoh umum adalah penggunaan ion permanganat sebagai titran pengoksidasi, sedikit kelebihan titran dapat dilihat dengan terjadinya warna merah muda. Titran lain yang dapat berfungsi sebagai indikator adalah iodum, garam serium(IV), dan kalium dikromat. Dalam beberapa keadaan, penggunaan indikator redoks yang tepat akan menghasilkan titik akhir yang lebih tajam.

Mungkin diperlukan penyesuaian tingkat oksidasi dari analit sebelum dilakukan titrasi dengan menggunakan senyawa pengoksidasi atau pereduksi yang tepat; kemudian kelebihan pereaksi harus dihilangkan dengan cara pengendapan. Hal ini hampir selalu dilakukan pada penetapan senyawa pengoksidasi karena hampir semua larutan volumetrik senyawa pereduksi secara perlahan akan teroksidasi oleh oksigen di atmosfir.

Titrasi Bebas Air (Titrasi dalam Pelarut bukan Air) Asam dan basa adalah senyawa yang memberikan ion hidrogen dan ion hidroksil bila dilarutkan dalam air. Definisi yang diperkenalkan oleh Arrhenius ini tidak mencakup kenyataan bahwa sifat yang spesifik dari asam dan basa ini dapat juga terjadi dalam pelarut lain. Definisi yang lebih umum adalah definisi Bronsted, yang menyatakan bahwa asam adalah suatu senyawa yang dapat memberikan proton, dan basa adalah suatu senyawa yang dapat mengikat proton. Yang lebih luas lagi adalah definisi Lewis, yang menyatakan bahwa asam adalah setiap senyawa yang dapat menerima pasangan elektron, basa adalah bahwa setiap senyawa dapat memberikan pasangan elektron, dan netralisasi adalah pembentukan ikatan koordinasi antara suatu asam dan suatu basa.

Kekuatan suatu asam atau suatu basa ditentukan oleh kemampuannya bereaksi dengan pelarut. Dalam larutan air semua asam kuat tampak sama kuat karena senyawa ini bereaksi dengan pelarut dan konversi sempurna menjadi ion oksonium dan anion asam (efek penyetingkatan). Dalam pelarut protofilik lemah seperti asam asetat, kemampuan pembentukan ion asidium asetat menunjukan bahwa urutan penurunan kekuatan untuk asam adalah asam perklorat, asam hidrobromida, asam sulfat, asam hidroklorida dan asam nitrat (efek diferensiasi).

Asam asetat bereaksi tidak sempurna dengan air untuk membentuk ion oksonium, oleh karena itu merupakan asam lemah. Sebaliknya, senyawa ini larut dalam basa seperti etilendiamina, dan bereaksi sempurna dengan pelarut, sehingga bersifat sebagai

asam kuat. Hal yang sama berlaku juga untuk asam perklorat.

Efek penyetingkatan juga terlihat pada basa. Dalam asam sulfat hampir semua basa berkekuatan sama. Sifat asam sebagai pelarut menurun dalam seri asam sulfat, asam asetat, fenol, air, piridina dan butilamina, dalam seri kebalikannya sifat basa menurun dan asam yang paling kuat kehilangan sifat basanya. Basa kuat dengan urutan kekuatan yang menurun, adalah natrium 2-aminoetoksida, kalium metoksida, natrium metoksida dan litium metoksida.

Berbagai senyawa tidak larut dalam air memperoleh peningkatan sifat asam atau sifat basa jika dilarutkan dalam pelarut organik. Oleh karena itu pemilihan pelarut yang sesuai dapat memberikan peluang untuk penetapan berbagai senyawa tersebut secara titrasi bebas air. Selanjutnya tergantung bagian mana suatu senyawa merupakan bagian yang aktif, seringkali mungkin untuk mentitrasi bagian ini dengan pemilihan pelarut dan titran yang tepat. Senyawa murni dapat langsung dititrasi, tetapi untuk sediaan farmasi seringkali diperlukan pemisahan zat aktifnya dari eksipien dan pembawa yang menggangu.

Jenis senyawa yang dapat dititrasi sebagai asam antara lain halida asam, anhidrida asam, asam karboksilat, asam amino, senyawa enol seperti barbiturat dan xantin, imida, fenol, pirol dan sulfonamida. Jenis senyawa yang dapat dititrasi sebagai basa antara lain amina, senyawa heterosiklik yang mengandung nitrogen, oksazolin, senyawa amonium kuaterner, garam alkali asam organik, garam alkali asam anorganik lemah dan beberapa garam amina. Beberapa garam asam halogen dapat dititrasi dalam asam asetat atau anhidrida asetat setelah penambahan raksa(II) asetat, yang akan mendesak ion halida sebagai kompleks raksa(II) halida yang tak terionisasi dan membebaskan ion asetat.

Untuk titrasi senyawa basa, larutan volumetrik asam perklorat dalam asam asetat glasial lebih disukai, walaupun asam perklorat dalam dioksan juga digunakan dalam keadaan tertentu. Sistem elektrode kaca-kalomel dapat digunakan untuk keadaan ini. Dalam pelarut asam asetat sistem elektrode ini berfungsi sesuai teori.

Untuk titrasi senyawa asam ada dua golongan titran: alkoksida logam alkali dan tetraalkilamonium hidroksida. Larutan volumetrik natrium metoksida dalam campuran metanol dan toluena sering digunakan, walaupun litium metoksida dalam pelarut metanol-benzena banyak digunakan untuk senyawa yang dapat menghasilkan endapan serupa gelatin jika dititrasi dengan natrium metoksida.

Kesalahan alkali membatasi penggunaan elektrode kaca sebagai elektrode indikator dalam hubungannya dengan titran alkoksida logam alkali, terutama dalam pelarut basa. Dengan demikian elektrode indikator antimon, walaupun bersifat agak tidak menentu dapat digunakan untuk titrasi seperti ini. Penggunaan senyawa amonium hidroksida kuartener seperti tetra-n-butilamonium hidroksida dan trimetil heksadesil-amonium hidroksida (dalam benzena-metanol atau isopropanol) mempunyai dua keuntungan dibandingkan titran lainnya yaitu (a) garam tetraalkilamonium dari asam yang dititrasi larut dalam media titrasi, dan (b) elektrode kaca-kalomel yang sesuai dapat digunakan untuk titrasi potensiometri.

Karena adanya gangguan oleh karbon dioksida, pelarut untuk senyawa asam harus dilindungi dari paparan atmosfir yang berlebih dengan penutup yang sesuai atau bekerja dengan atmosfir inert selama titrasi. Adanya absorpsi karbon dioksida dapat ditetapkan dengan melakukan penetapan blangko. Blangko tidak boleh melebihi 0,01 mL *natrium metoksida 0,1 N LV* per mL pelarut.

Titik akhir dapat ditentukan secara visual dengan mengamati perubahan warna yang terjadi, atau secara potensiometrik seperti tertera pada masing-masing monografi. Jika digunakan elektrode pembanding kalomel, akan lebih baik jika jembatan garam kalium klorida dalam air digantikan dengan larutan *litium perklorat 0,1 N* dalam asam asetat glasial untuk titrasi dalam pelarut asam, atau kalium klorida dalam metanol untuk titrasi dalam pelarut basa.

Jika campuran ini atau campuran yang lain telah tertera pada masing-masing monografi, elektrode pembanding kalomel dimodifikasi dengan lebih dahulu menghilangkan larutan kalium klorida dalam air dan kalium klorida yang tersisa jika ada, dengan membilasnya dengan air, kemudian menghilangkan sisa air dengan membilas dengan pelarut bebas air yang akan digunakan, dan akhirnya mengisi elektrode dengan campuran bebas air yang sudah ditentukan.

Pada hampir semua kasus, kecuali jika ion perak mengganggu, elektrode kalomel dapat diganti dengan elektrode pembanding perak-perak klorida. Elektrode perak-perak klorida lebih tahan dan digunakan untuk membantu mengurangi penggunaan garam raksa yang beracun di laboratorium. Umumnya, jembatan garam dapat digunakan untuk menghindarkan gangguan ion perak.

Sistem yang dapat digunakan untuk titrasi bebas air dapat dilihat pada *Tabel 2*.

Tabel 2 Sistem untuk Titrasi Bebas Air

Jenis Pelarut	*Asam* (untuk titrasi basa dan garamnya)	*Relatif netral* (untuk titrasi turunan basa)	*Basa* (untuk titrasi asam)	*Relatif netral* (untuk titrasi turunan asam)
Pelarut[1]	Asam asetat glasial Anhidrida asetat Asam format Asam propionat Sulfuril klorida	Asetonitril Alkohol Kloroform Benzena Toluena Klorobenzena Etil Asetat Dioksan	Dimetil formamida n-Butilamina Piridina Etilendiamina Morfolina	Aseton Asetonitril Metil etil keton Metil isobutil keton Tert-Butil alkohol
Indikator	Kristal violet Merah kuinaldin p-Naftol benzein Alfazurin 2-G Hijau malakit	Merah metil Jingga metil p-Naftolbenzein	Biru timol Timolftalein Lembayung azo o-Nitroanilina p-Hidroksiazobenzena	Lembayung azo Biru bromotimol p-Hidroksi azobenzena Biru timol
Elektrode	Kaca-kalomel Kaca-perak-perak klorida Raksa-raksa(II) Asetat	Kaca-kalomel Kalomel-perak-perak klorida	Antimon-kalomel Antimon kaca Antimon-antimon[2] Platina-kalomel Kaca-kalomel	Antimon-kalomel Kaca-kalomel Kaca-platina[2]

[1]Pelarut relatif netral dengan tetapan dielektrik rendah seperti benzena, toluen, kloroform atau dioksan dapat digunakan bersama dengan berbagai pelarut asam atau basa untuk meningkatkan sensitivitas titik akhir titrasi.
[2]Dalam titran

Prosedur

Metode I

Larutkan sejumlah zat uji dalam sejumlah volume yang sesuai *asam asetat glasial P* yang sebelumnya dinetralkan terhadap indikator seperti tertera pada monografi, jika perlu hangatkan dan dinginkan, atau buat larutan seperti yang ditentukan. Jika zat uji berupa garam asam hidroklorida atau bromida, tambahkan 15 mL *raksa(II) asetat LP*, kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga perubahan warna indikator yang sesuai dengan harga mutlak maksimum *dE/dV* (*E* adalah daya elektromotif dan *V* adalah volume titran) dalam titrasi potensiometri. Indikator yang tertera pada monografi juga digunakan untuk menetralkan *raksa(II) asetat LP* dan pembakuan titran.

Jika suhu titran pada saat penetapan (t_2) berbeda dari suhu titran pada saat pembakuan (t_1), kalikan volume titran yang diperlukan dengan $[1+0{,}0011(t_1-t_2)]$ dan hitung hasil penetapan dari volume terkoreksi.

Titrasi potensiometri dapat dilakukan menggunakan elektrode kaca dan elektrode pembanding kalomel jenuh (pastikan tidak terjadi kebocoran dari larutan jembatan garam) atau gunakan elektrode kombinasi. Hubungan antara elektrode kalomel dan cairan titrasi harus mempunyai tahanan listrik cukup rendah dan perpindahan cairan dari satu sisi ke sisi lain harus seminimum mungkin. Pembacaan hasil pengukuran kurang dari nol dapat dihindari dengan menggunakan sumber daya elektromotif stabil yang dipasang secara seri dengan sistem elektrode. Ketidakstabilan dapat terjadi, jika sambungan antara potensiometer dan sistem elektrode tidak sesuai dengan petunjuk pabrik.

Metode II

Gunakan titran, pelarut dan indikator seperti tertera pada monografi.

Lindungi larutan dan titran dari karbondioksida dan lembab dari udara selama penetapan.

Larutkan sejumlah zat uji dalam sejumlah volume pelarut yang sesuai, yang sebelumnya telah dinetralkan terhadap indikator, jika perlu hangatkan dan dinginkan, atau buat larutan seperti yang ditentukan. Titrasi hingga perubahan warna indikator yang sesuai dengan harga mutlak maksimum *dE/dV* (*E* adalah daya elektromotif dan *V* adalah volume titran) dalam titrasi potensiometri. Titran dibakukan menggunakan pelarut dan indikator yang sama seperti yang ditentukan untuk zat tersebut.

Titrasi potensiometri dapat dilakukan menggunakan elektrode kaca dan elektrode pembanding kalomel jenuh, larutan jenuh *kalium klorida P* dalam air diganti dengan larutan jenuh *kalium klorida P* dalam *metanol P.* Hubungan antara elektrode kalomel dan cairan titrasi harus mempunyai tahanan listrik cukup rendah dan perpindahan cairan dari satu sisi ke sisi lain harus seminimum mungkin. Pembacaan hasil pengukuran kurang dari nol dapat dihindari dengan menggunakan sumber daya elektromotif stabil yang dipasang secara seri dengan

sistem elektrode. Ketidakstabilan dapat terjadi, jika sambungan antara potensiometer dan sistem elektrode tidak sesuai dengan petunjuk pabrik.

TITRASI NITRIMETRI Metode ini umum digunakan untuk penetapan sebagian besar obat sulfonamida dan sediaannya dalam Farmakope, juga obat-obat lain jika titrasi nitrimetri ini sesuai untuk digunakan.

Baku pembanding *Sulfanilamida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 500 mg sulfonamida atau sejumlah yang tertera pada monografi dan masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 20 mL *asam hidroklorida P* dan 50 mL air, aduk hingga larut, dinginkan hingga suhu lebih kurang 15º dan titrasi perlahan dengan *natrium nitrit 0,1 M LV* yang sebelumnya telah dibakukan terhadap *Sulfanilamida BPFI.*

Tetapkan titik akhir secara elektrometrik, menggunakan elektrode yang sesuai (platina-kalomel atau platina-platina). Tempatkan ujung buret di bawah permukaan larutan untuk menghindari oksidasi oleh udara terhadap natrium nitrit dan aduk larutan perlahan menggunakan pengaduk magnetik, tanpa menimbulkan putaran udara di bawah permukaan, dan pertahankan suhu pada lebih kurang 15º. Titrasi dapat dilakukan secara manual atau menggunakan titrator automatik. Pada titrasi secara manual, tambahkan titran hingga 1 mL mendekati titik akhir, kemudian tambahkan setiap kali 0,1 mL titran dengan selang waktu tidak kurang dari 1 menit (jarum alat menyimpang dan kembali mendekati posisi semula hingga titik akhir tercapai).

Bobot zat dalam mg per mL *natrium nitrit 0,1 M LV* setara dengan yang tertera pada masing-masing monografi.

Penetapan kadar tablet sulfonamida atau obat lain Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 500 mg sulfonamida atau sejumlah obat yang tertera dalam masing-masing monografi dan lakukan penetapan mulai dari "Masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai…".

Penetapan kadar injeksi dan sediaan cairan lain Pipet sejumlah volume setara dengan lebih kurang 500 mg sulfonamida atau sejumlah obat yang tertera dalam masing-masing monografi, ke dalam gelas piala yang sesuai dan lakukan penetapan mulai dari "Tambahkan 20 mL *asam hidroklorida P…*".

TUTUP ELASTOMERIK UNTUK INJEKSI <721>

Penutup elastomerik untuk wadah yang digunakan pada tipe sediaan yang ditetapkan pada *Injeksi* dibuat dari bahan yang dibuat melalui proses vulkanisasi polimerisasi, poliadisi, atau polikondensasi bahan organik makromolekular (elastomer). Formulasi penutup terdiri dari elastomer alami atau sintetis dan bahan tambahan organik dan anorganik untuk membantu atau mengendalikan vulkanisasi, memberi sifat fisika, kimia dan warna atau menstabilkan formulasi penutup.

Bab ini berlaku untuk penutup yang digunakan untuk penyimpanan jangka panjang sediaan yang ditetapkan dalam sediaan umum *Injeksi*. Tutup yang khusus digunakan sebagai bagian dari vial, botol, atau sistem kemasan alat injeksi yang telah berisi sediaan.

Bab ini berlaku untuk penutup yang diformulasi dari bahan elastomerik alami atau sintetis. Bab ini tidak berlaku untuk penutup yang dibuat dari elastomer silikon; akan tetapi berlaku untuk penutup yang dilapisi silikon (misalnya dimetikon). Apabila melakukan pengujian berdasarkan bab ini, tidak disyaratkan menggunakan penutup yang dilapisi silikon, meskipun tidak ada larangan untuk menggunakan tutup silikon.

Bab ini juga berlaku untuk penutup yang dilapis dengan bahan pelincir lain (misalnya bahan yang terikat secara kimia atau mekanik pada penutup) yang tidak dimaksudkan atau tidak menyebabkan hambatan ke dasar elastomer. Apabila melakukan pengujian, penutup tanpa penghalang pelincir akan diuji dalam kondisi terlapis.

Penjelasan berikut hanya berkaitan dengan penutup yang dilaminasi atau dilapisi dengan bahan yang menjadi penghalang terhadap dasar elastomer (misal PTFE atau lapisan pernis). Tidak diperbolehkan menggunakan bahan penghalang untuk mengubah tutup yang tidak memenuhi persyaratan menjadi memenuhi persyaratan kompendial. Oleh karena itu seluruh *Uji Fisikokimia* dilakukan pada formula dasar penutup, seperti penutup yang dilapisi atau dilaminasi. Untuk memperoleh hasil *Uji Fisikokimia*, uji dilakukan terhadap penutup yang tidak dilapis atau dilaminasi dengan bahan elastomer yang sama, seperti halnya pada tutup yang dilapisi. *Uji Fungsi* dilakukan dengan menggunakan tutup elastomerik yang dilapisi atau dilaminasi. *Uji Biologi* digunakan pada bahan pelapis atau laminasi, seperti pada formula dasar. *Uji Biologi* dapat dilakukan pada tutup yang dilaminasi atau dilapisi, atau bahan pelapis/laminasi, atau tutup yang tidak dilapisi atau dilaminasi dengan bahan elastomerik yang sama. Hasil akhir pengujian akan dilaporkan secara terpisah. Uji fisikokimia atau uji biologi menggunakan formula dasar untuk pemenuhan persyaratan farmakope untuk penutup yang dilapisi sesuai dengan bentuk dan ukuran penutup yang dilapisi.

Untuk semua uji pada bab ini yang dilakukan untuk setiap tipe penutup, perlu dilakukan dokumentasi sampel yang diuji, termasuk gambaran lengkap elastomer, pelincir, pelapis, laminasi atau perlakuan.

Bab ini mencantumkan uji batas untuk penutup elastomer Tipe I dan Tipe II. Penutup Tipe I digunakan untuk sediaan berbasis air. Penutup Tipe II digunakan untuk sediaan tidak berbasis air dan untuk sediaan yang mempunyai sifat khusus, sehingga mungkin tidak memenuhi semua persyaratan penutup Tipe I karena sifat fisik, konstruksi bahan atau keduanya. Jika penutup tidak memenuhi satu atau lebih persyaratan uji Tipe I, tetapi masih memenuhi persyaratan uji Tipe II, maka penutup diklasifikasi sebagai Tipe II. Semua penutup elastomer yang digunakan untuk sediaan injeksi harus memenuhi uji batas Tipe I atau Tipe II. Akan tetapi spesifikasi ini tidak dimaksudkan sebagai satu-satunya kriteria evaluasi untuk seleksi penutup.

Bab ini tepat digunakan untuk identifikasi penutup elastomerik sediaan injeksi berdasarkan reaktivitas biologinya, sifat fisikokimia ekstrak berbasis air, dan kegunaannya.

Berikut persyaratan evaluasi penutup yang tidak termasuk dalam bab ini:

- Penetapan uji identifikasi dan spesifikasi penutup
- Verifikasi kesesuaian fisikokimia sediaan dengan penutup
- Identifikasi dan penetapan keamanan kemampuan zat kimia bermigrasi secara spontan pada penutup yang ditemukan pada kemasan sediaan.
- Verifikasi fungsi penutup kemasan sediaan dalam kondisi penyimpanan dan penggunaan.

Pabrik pembuat sediaan injeksi (pengguna) harus mendapatkan jaminan dari pemasok penutup bahwa komposisi penutup tidak bervariasi dan sama dengan penutup yang digunakan dalam uji kesesuaian. Apabila pemasok menginformasikan kepada pengguna adanya perubahan komposisi, uji kesesuaian harus diulang, secara total atau sebagian, tergantung sifat perubahan. Penutup harus disimpan baik, bersih dan bebas dari kontaminan lingkungan dan endotoksin, dan untuk proses aseptik selanjutnya, harus disterilkan sebelum digunakan sebagai kemasan sediaan injeksi.

Karakteristik Penutup elastomerik bening atau opaq dan tidak memiliki karakteristik warna tertentu, warna penutup tergantung bahan tambahan yang digunakan. Penutup bersifat homogen dan praktis bebas dari serpihan dan bahan asing (misalnya serat, partikel asing dan sisa karet).

Identifikasi Penutup dibuat dari berbagai variasi bahan elastomerik dengan pelapis polimerik yang dapat dipilih. Oleh karena itu, untuk menetapkan uji identifikasi yang mencakup semua kemungkinan jenis penutup, tidak termasuk bab ini. Akan tetapi, pemasok penutup dan pabrik pembuat sediaan injeksi (pengguna) bertanggung jawab untuk melakukan verifikasi terhadap formulasi penutup elastomerik dan setiap bahan pelapis atau laminasi yang digunakan dengan uji identifikasi yang sesuai. Beberapa contoh metodologi uji yang dapat digunakan termasuk bobot jenis; kadar abu; kadar sulfur; uji FTIR-ATR; kromatografi lapis tipis dan spektrofotometri serapan UV dari ekstrak atau spektofotometri serapan IR dari pirolisat.

Prosedur Uji Penutup elastomerik harus memenuhi persyaratan biologi, fisikokimia dan fungsi mulai dari pengiriman oleh pemasok penutup ke pabrik pembuat sediaan injeksi (pengguna) dan tahap akhir siap-pakai.

Oleh karena itu, pada proses pembuatan penutup elastomer yang dilakukan oleh pemasok sebelum didistribusi ke pengguna, pemasok harus menunjukkan bahwa penutup memenuhi persyaratan kompendial mengenai kemampuan penutup terhadap paparan pada proses tertentu atau tahapan sterilisasi. Sama halnya jika penutup elastomerik yang diterima oleh pengguna akan diproses atau disterilisasi lagi, pengguna bertanggung jawab untuk menunjukkan bahwa penutup tetap memenuhi persyaratan kompendial setelah proses tertentu atau proses sterilisasi. Hal ini penting terutama jika penutup akan terpapar pada proses atau kondisi yang berpengaruh secara nyata terhadap karakteristik biologi, fisikokimia dan fungsi penutup (misal radiasi sinar Gamma).

Untuk penutup yang biasanya diberi pelincir silikon sebelum digunakan, diperbolehkan untuk melakukan pengujian fisikokimia pada penutup yang belum diberi pelincir, untuk menghindari kemungkinan gangguan pada metode dan kesulitan interpretasi hasil uji. Untuk tutup berpelincir lain tanpa penghalang, seluruh uji harus dilakukan dengan penutup yang dilapisi.

Untuk penutup yang dilapisi atau dilaminasi dengan pelapis yang berfungsi sebagai penghalang (misalnya PTFE atau lapisan pelincir), uji fisikokimia kompendial diterapkan pada dasar elastomer tidak terlapis, seperti pada penutup berlapis. Dalam hal ini pemasok bertanggung jawab untuk menunjukkan bahwa penutup yang berlapis memenuhi kompendial fisikokimia, seperti pada tutup yang tidak berlapis, dengan proses atau perlakuan dalam kondisi simulasi tertentu yang harus dilakukan oleh pemasok untuk penutup tersebut sebelum dikirim ke pengguna. Ukuran dan konfigurasi penutup tidak berlapis yang digunakan untuk uji fisikokimia harus sama dengan penutup yang berlapis. Pengguna penutup yang berlapis juga bertanggung jawab untuk menunjukkan bahwa penutup yang dilapisi memenuhi kompendial fisikokimia, dengan proses atau perlakuan dalam kondisi simulasi tertentu yang dilakukan oleh pengguna sebelum digunakan.

Dalam laporan hasil uji harus dicantumkan semua kondisi dalam proses pembuatan penutup, pra-perlakuan, sterilisasi atau pelincir.

Persyaratan uji penutup serta tanggung jawab pemasok dan pengguna tercantum *Tabel 1*.

Tabel 1

Tipe penutup (seperti yang tersedia atau yang digunakan)	Persyaratan Uji		
	Uji Fisikokimia	Uji Fungsi	Uji Biologi
Penutup dengan atau tanpa lapisan silikon	Dilakukan Pilihan bila menggunakan silikon Penanggung jawab: pemasok dan pengguna	Dilakukan Pilihan bila menggunakan silikon Penanggung jawab: pemasok dan pengguna	Dilakukan Pilihan bila menggunakan silikon Penanggung jawab: pemasok dan pengguna
Penutup dengan Lapisan Pelincir (bahan tanpa penghalang; bukan silikon)	Dilakukan pada penutup yang dilapisi Penanggung jawab: pemasok dan pengguna	Dilakukan pada penutup yang dilapisi Penanggung jawab: pemasok dan pengguna	Dilakukan pada penutup yang dilapisi Penanggung jawab: pemasok dan pengguna
Penutup dengan Lapisan penghalang	Dilakukan pada penutup yang dilapisi Penanggung jawab : pemasok dan pengguna DAN Dilakukan pada penutup yang belum dilapisi (formula dasar) Penanggung jawab : pemasok	Dilakukan pada penutup yang dilapisi Penanggung jawab: pemasok dan pengguna	Dilakukan pada penutup yang dilapisi ATAU Dilakukan pada penutup yang belum dilapisi (formula dasar) dan bahan pelapis (laporan hasil uji terpisah) Penanggung jawab : pemasok dan pengguna

Uji Biologi Terdapat dua tahapan uji. Tahap pertama adalah prosedur uji in-vitro seperti yang dijelaskan dalam lampiran *Uji Reaktivitas Secara Biologi, In Vitro* <241>. Bahan yang tidak memenuhi syarat uji in-vitro diuji kembali pada tahap kedua, yaitu uji in-vivo *Uji Injeksi Sistemik dan Uji Intrakutan* pada lampiran dalam *Uji Reaktivitas Secara Biologi, In-Vivo* <251>. Bahan yang sudah memenuhi syarat uji in-vitro tidak perlu uji in-vivo.

Penutup Tipe I dan Tipe II harus memenuhi persyaratan uji reaktivitas biologi in-vitro atau in-vivo.

Uji Fisikokimia

Persiapan Larutan S Masukkan seluruh penutup yang belum dipotong dengan luas permukaan 100 ± 10 cm^2 ke dalam wadah kaca yang sesuai. Rendam tutup dengan 200 mL *Air Murni* atau *Air untuk Injeksi*. Jika tidak memungkinkan mendapatkan penutup yang belum dipotong dengan luas permukaan 100 ± 10 cm^2, pilih sejumlah tutup dengan luas area mendekati 100 cm^2, dan atur volume air yang digunakan setara 2 mL per cm^2 permukaan penutup yang sebenarnya digunakan. Didihkan selama 5 menit, dan bilas lima kali dengan *Air Murni* atau *Air untuk Injeksi* dingin.

Masukkan penutup yang telah dicuci ke dalam labu kaca berleher besar Tipe I seperti tertera pada *Wadah gelas* <1271>, tambahkan sejumlah sama *Air Murni* atau *Air untuk Injeksi* yang ditambahkan sebelumnya pada penutup dan timbang. Tutup mulut labu dengan gelas piala Tipe I.

Panaskan dalam otoklaf hingga suhu 121±2ºC yang dicapai dalam 20 – 30 menit dan pertahankan selama 30 menit. Dinginkan pada suhu ruang selama lebih kurang 30 menit. Tambahkan *Air Murni* atau *Air untuk Injeksi* untuk mencapai bobot awal. Kocok, segera tuang dan kumpulkan larutan. *[Catatan Larutan ini harus dikocok sebelum digunakan untuk setiap uji]*.

Persiapan Blangko Siapkan larutan blangko dengan cara yang sama menggunakan 200 mL *Air Murni* atau *Air untuk Injeksi* tanpa penutup.

Tampilan Larutan (Turbiditas/Opalesens dan Warna)

Penetapan Turbiditas (Opalesens) *Catatan Penetapan turbiditas dilakukan dengan membandingkan secara visual (Prosedur A) atau menggunakan alat turbidimeter (Prosedur B). Untuk diskusi mengenai turbidimetri dapat dilihat pada Spektofotometri dan Hamburan Cahaya <1191>. Penilaian kejernihan menggunakan alat memberikan perbedaan yang nyata pada hasil yang tidak bergantung pada ketajaman pengamatan visual analis.*

Larutan Hidrazin Sulfat Larutkan 1,0 g *hidrazin sulfat P* dalam air dan encerkan dengan air sampai 100,0 mL. Diamkan selama 4 – 6 jam.

Larutan Heksametilentetramin Larutkan 2,5 g *heksametilentetramin P* dalam 25,0 mL air dalam labu bersumbat kaca 100 mL.

Suspensi persediaan opalesens Tambahkan 25,0 mL *Larutan Hidrazin Sulfat* ke dalam *Larutan Heksametilentetramin* dalam labu. Campur dan diamkan selama 24 jam. Suspensi ini stabil selama 2

bulan, simpan dalam wadah kaca tanpa cacat pada permukaannya. Suspensi tidak boleh melekat pada gelas dan tercampur baik sebelum digunakan.

Suspensi baku opalesens Siapkan suspensi dengan mengencerkan 15,0 mL *Suspensi persediaan opalesens* dengan air hingga 1000,0 mL. *Suspensi saku opalesens* stabil selama lebih kurang 24 jam setelah disiapkan.

Tabel 2

	Suspensi Pembanding A	Suspensi Pembanding B	Suspensi Pembanding C	Suspensi Pembanding D
Baku opalesens	5,0 mL	10,0 mL	30,0 mL	50,0 mL
Air	95,0 mL	90,0 mL	70,0 mL	50,0 mL
Unit Turbiditas Nefelometrik (NTU)	3 NTU	6 NTU	18 NTU	30 NTU

Suspensi pembanding Siapkan berdasarkan *Tabel 2*. Campur dan kocok sebelum digunakan. *[Catatan Suspensi formazin yang distabilkan dapat digunakan untuk menstabilkan baku turbiditas encer yang dapat diperoleh secara komersial dan dapat digunakan setelah membandingkan dengan baku yang disiapkan seperti yang telah dijelaskan di atas].*

Prosedur A Perbandingan Visual Gunakan tabung uji yang seragam, terbuat dari kaca netral tidak berwarna, transparan dengan dasar rata, dan diameter bagian dalam 15 – 25 mm (tabung Nessler). Isi satu tabung dengan *Larutan S* dengan tinggi 40 mm, dengan tinggi yang sama isi satu tabung dengan air dan empat tabung lain dengan *Suspensi Pembanding A, B, C* dan *D*. Bandingkan larutan dalam kondisi cahaya yang terang, 5 menit setelah penyiapan *Suspensi Pembanding*, amati secara vertikal dengan latar belakang hitam. Kondisi cahaya akan membedakan *Suspensi Pembanding A* dengan air dan *Suspensi Pembanding B* dapat dibedakan dengan *Suspensi Pembanding A.*

Persyaratan Untuk penutup Tipe I *Larutan S* tidak lebih opalesens dari pada *Suspensi Pembanding B*, dan untuk penutup Tipe II *Larutan S* tidak lebih opalesens dari pada *Suspensi Pembanding C*. *Larutan S* dikatakan bersih jika kejernihannya sama seperti air ketika diuji seperti dijelaskan di atas atau jika opalesensinya tidak lebih nyata dari pada *Suspensi Pembanding A* (lihat *Tabel 3*).

Prosedur B Menggunakan Alat Ukur turbiditas *Suspensi Pembanding* dalam turbidimeter terkalibrasi yang sesuai seperti pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Blangko harus diukur dan hasil pengukuran dikoreksi terhadap blangko. *Suspensi Pembanding A, B, C* dan *D* berturut-turut mewakili 3, 6, 18 dan 30 NTU. Ukur turbiditas *Larutan S* menggunakan turbidimetri terkalibrasi.

Persyaratan Untuk penutup Tipe I turbiditas *Larutan S* tidak lebih besar dari pada *Suspensi Pembanding B* (6 NTU) dan untuk penutup Tipe II *Larutan S* tidak lebih besar daripada *Suspensi Pembanding C* (18 NTU).

Tabel 3

	Perbandingan Metode	
Persyaratan opalesens	Prosedur A (Visual)	Prosedur B (Alat)
Penutup Tipe I	tidak lebih opalesen dari Suspensi Pembanding B	tidak lebih dari 6 NTU
Penutup Tipe II	tidak lebih opalesen dari Suspensi Pembanding C	tidak lebih dari 18 NTU

Penetapan Warna

Baku Warna Siapkan larutan dengan mengencerkan 3,0 mL *Larutan Padanan O* seperti pada *Warna dan Akromisitas <1291>* dengan 97,0 mL *asam hidroklorida encer LP*.

Prosedur Gunakan tabung uji yang seragam, terbuat dari kaca netral, tidak berwarna, transparan dengan dasar rata, dan diameter bagian dalam 15 – 25 mm (tabung Nessler). Isi satu tabung dengan *Larutan S* dengan tinggi 40 mm, satu tabung kedua dengan *Baku Warna.* Bandingkan larutan pada kondisi terang, 5 menit setelah penyiapan *Larutan padanan*, amati secara vertikal dengan latar belakang putih.

Persyaratan Larutan S berwarna tidak lebih intens dari pada *Baku Warna.*

Keasaman dan Kebasaan

Larutan Biru Bromtimol Larutkan 50 mg *biru bromtimol P* dalam campuran 4 mL natrium hidroksida 0,02 M dan 20 mL *etanol P*. Encerkan dengan air sampai 100 mL.

Prosedur Pada 20 mL *Larutan S* tambahkan 0,1 mL *Larutan Biru Bromtimol.* Jika larutan berwarna kuning, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,01 N* sampai dicapai titik akhir biru. Jika larutan berwarna biru, titrasi dengan *asam hidroklorida 0,01 N* sampai dicapai titik akhir kuning. Jika larutan berwarna hijau, bersifat netral maka tidak perlu dititrasi.

Koreksi Blangko Uji 20 mL blangko yang sama. Koreksi hasil yang diperoleh untuk *Larutan S* dengan mengurangi atau menambah volume titran untuk *Blangko* seperti tertera pada *Titrimetri* <711>.

Persyaratan Untuk pembentukan warna biru diperlukan tidak lebih dari 0,3 mL larutan *natrium hidroksida 0,01 N*, atau untuk pembentukan warna kuning diperlukan tidak lebih dari 0,8 mL larutan *asam hidroklorida 0,01 N*, atau tidak perlu dititrasi.

Serapan

Prosedur [Catatan Lakukan uji ini dalam waktu 5 jam setelah penyiapan Larutan S]. Saring *Larutan S* melalui membran dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa mL filtrat pertama. Ukur serapan filtrat pada panjang gelombang antara 220 dan 360 nm dalam kuvet 1-cm menggunakan blangko. Jika diperlukan pengenceran filtrat sebelum pengukuran serapan, maka hasil uji perlu dikoreksi.

Persyaratan Untuk penutup Tipe I serapan tidak lebih dari 0,2 dan untuk penutup Tipe II serapan tidak lebih dari 4,0.

Zat Tereduksi

Prosedur [Catatan Lakukan uji ini dalam waktu 4 jam setelah penyiapan Larutan S]. Pada 20,0 mL *Larutan S* tambahkan 1 mL *asam sulfat encer LP* dan 20,0 mL kalium permanganat 0,002 M. Didihkan selama 3 menit. Dinginkan, tambahkan 1 g *kalium iodida P*, dan titrasi segera dengan *natrium tiosulfat 0,01 M LV*, menggunakan 0,25 mL *amilum LP* sebagai indikator. Lakukan titrasi menggunakan 20,0 mL blangko dan catat perbedaan volume natrium tiosulfat yang diperlukan.

Persyaratan Untuk penutup Tipe I perbedaan antara volume titrasi tidak lebih dari 3,0 mL dan untuk penutup Tipe II tidak lebih dari 7,0 mL.

Logam Berat

Prosedur Lakukan pengujian seperti tertera pada *Metode I* dalam *Logam Berat* <371> Siapkan *larutan uji* menggunakan 10,0 mL *Larutan S*.

Persyaratan Larutan S mengandung logam berat tidak lebih dari 2 bpj dihitung sebagai Pb.

Zink terekstraksi

Larutan Uji Pipet 10 mL *Larutan S* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan asam hidroklorida 0,1 N sampai tanda. Siapkan blangko uji dengan cara yang sama menggunakan *Blangko* untuk *Larutan S*.

Larutan Baku Larutkan *zink sulfat P* dalam *asam hidroklorida 0,1 N* hingga kadar zink lebih kurang10 bpj.

Larutan Pembanding Siapkan tidak kurang dari 3 larutan pembanding dengan mengencerkan *Larutan Baku* dalam *asam hidroklorida 0,1 N*. Kadar zink dalam *Larutan Pembanding* berada dalam rentang batas yang diperkirakan dari *Larutan Uji*.

Prosedur Gunakan spektrofotometer serapan atom seperti pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> yang dilengkapi dengan lampu katode "*hollow"* zink dan nyala asetilen-udara. Prosedur alternatif yang dapat digunakan adalah analisis *Inductively Couple Plasma* (ICP) yang sudah divalidasi.

Uji tiap *Larutan Pembanding* pada garis emisi zink 213,9 nm minimal 3 kali. Catat pembacaan secara terus menerus. Bilas peralatan dengan larutan blangko uji setiap kali uji, untuk memastikan pembacaan kembali ke nilai blangko awal. Buat kurva kalibrasi dari rata-rata angka pembacaan untuk setiap *Larutan Pembanding*. Catat serapan *Larutan Uji*. Tetapkan kadar zink dalam bpj dari *Larutan Uji* menggunakan kurva kalibrasi.

Persyaratan Larutan S mengandung zink terekstraksi tidak lebih dari 5 bpj.

Amonium

Larutan Kalium Tetraiodomerkurat Alkalis Larutkan 11 g *kalium iodida P* dan 15 g *raksa(II) iodida P* dalam air hingga 100 mL. Segera sebelum digunakan, campur volume sama larutan ini dengan larutan natrium hidroksida 250 g per liter.

Larutan Uji Encerkan 5 mL *Larutan S* dengan air sampai 14 mL. Basakan jika perlu dengan menambahkan natrium hidroksida 1 N dan encerkan dengan air sampai 15 mL. Tambahkan 0,3 mL *Larutan Kalium Tetraiodomerkurat Alkalis* kemudian tutup wadah.

Larutan Baku Buat larutan *amonium klorida P* dalam air hingga kadar NH_4 1 bpj. Campur 10 mL larutan 1 bpj amonium klorida dengan 5 mL air dan 0,3 mL *Larutan Kalium Tetraiodomerkurat alkalis* kemudian tutup wadah.

Persyaratan Setelah 5 menit, warna kuning dari *Larutan Uji* tidak lebih gelap dari *Larutan Baku Amonium* (tidak lebih dari 2 bpj NH_4 dalam *Larutan S*).

Sulfida mudah menguap

Prosedur Masukkan penutup jika perlu dipotong-potong, dengan luas area permukaan total 20±2 cm^2 ke dalam labu 100 mL dan tambahkan 50 mL larutan *asam sitrat P* 2%. Dalam waktu dan cara yang sama siapkan larutan pembanding dalam labu 100-mL terpisah dengan melarutkan 0,154 mg *natrium sulfida P* dalam 50 mL larutan *asam sitrat P* 2%. Letakkan sepotong *kertas timbal(II) asetat P* di atas mulut tiap labu dan pertahankan kertas dalam posisi tersebut dengan meletakkan botol timbang yang dibalik di atasnya. Panaskan labu dalam otoklaf pada suhu 121±2° selama 30 menit.

Persyaratan Bercak hitam pada kertas yang dihasilkan oleh *Larutan S* tidak lebih intensif dari pembanding.

Uji Fungsi

Perlakuan sampel seperti pada penyiapan *Larutan S* dan udara kering sebaiknya digunakan untuk *Uji Fungsi* dari *Daya Tembus*, *Fragmentasi* dan kapasitas

menutup sendiri *(Self-Sealing)*. Uji Fungsi dilakukan pada penutup yang akan ditusuk dengan jarum hipodermik. Uji kapasitas *"Self-Sealing"*, diperlukan hanya untuk penutup wadah sediaan dosis ganda. Jarum yang dikhususkan untuk setiap uji adalah jarum hipodermik panjang diberi pelincir, dengan sudut kemiringan 12±2°.

Daya Tembus

Prosedur Isi 10 vial yang sesuai dengan sejumlah air dengan volume tertentu, pasang penutup yang diuji, dan perkuat dengan tutup luar. Gunakan jarum hipodermik baru untuk setiap penutup, tusuk penutup dengan jarum tegak lurus ke permukaan.

Persyaratan Kekuatan untuk menusuk tidak lebih dari 10 N (1 kgf) untuk setiap tutup, tetapkan dengan ketelitian ±0,25 N (25 gf).

Fragmentasi

Penutup untuk Sediaan Cair Isi 12 vial bersih dengan sejumlah air dengan volume 4 mL kurang dari volume nominal. Pasang penutup yang diuji, dan perkuat dengan tutup luar, biarkan selama 16 jam.

Penutup untuk Sediaan Kering Pasang penutup yang diuji pada 12 vial bersih dan perkuat dengan tutup luar.

Prosedur Gunakan jarum hipodermik pada siring bersih, suntikkan ke dalam tiap vial 1 mL air sambil memindahkan 1 mL udara. Ulangi prosedur ini sebanyak 4 kali untuk tiap penutup, setiap penusukkan dilakukan pada tempat yang berbeda. Gunakan jarum baru untuk tiap penutup, pastikan tidak ada yang tumpul selama uji. Saring volume total yang ada dalam semua vial, melalui satu filter dengan porositas tidak lebih dari 0,5 µm. Hitung fragmen (kepingan) karet di permukaan filter yang dapat dilihat oleh mata.

Persyaratan Tidak boleh terlihat lebih dari 5 fragmen. Batasan ini berdasarkan asumsi bahwa fragmen dengan diameter >50 µm akan terlihat oleh mata. Jika timbul keraguan atau perbedaan maka partikel diuji secara mikroskopis untuk memverifikasi sifat dan ukurannya.

Kapasitas Menutup Sendiri (*Self-Sealing*)

Prosedur Isi 10 vial dengan air hingga volume nominal. Pasang penutup yang akan diuji, dan perkuat dengan tutup luar. Gunakan jarum hipodermik baru untuk tiap penutup, tusuk tiap penutup masing-masing 10 kali, setiap penusukkan dilakukan pada tempat yang berbeda. Rendam 10 vial tersebut dalam larutan *biru metilen P* 0,1%, dan kurangi tekanan luar sampai 27 kPa selama 10 menit. Kembalikan pada tekanan atmosfer, dan biarkan vial terendam selama 30 menit. Bilas bagian luar vial.

Persyaratan Tidak satupun vial mengandung sisa larutan biru.

UJI BAHAN TAMBAHAN DALAM VAKSIN DAN IMUNOSERUM <731>

Fenol Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, vaksin dan imunoserum yang mengandung fenol sebagai pengawet tidak lebih dari 0,25% bila ditetapkan dengan cara sebagai berikut. Kocok homogen, ukur saksama sejumlah zat uji, encerkan dengan air hingga larutan mengandung fenol lebih kurang 0,0015%. Ke dalam 5 mL larutan tambahkan masing-masing 5 mL *Dapar borat pH 9,0*, larutan *4-aminofenazon P* 0,1% dan larutan *kalium heksa sianoferat(III) P* 5%. Biarkan larutan selama 10 menit dan ukur serapan pada 546 nm. Hitung kadar fenol dalam zat uji, menggunakan kurva kalibrasi yang diperoleh dengan cara yang sama dari 5 mL larutan baku fenol yang masing-masing mengandung 0,0005%; 0,0010%; 0,0015; 0,0020% dan 0,0030%.

Formaldehida bebas Tidak lebih dari 0,02% jika ditetapkan dengan cara sebagai berikut *[Catatan Jika metabisulfit digunakan untuk menetralkan kelebihan formaldehida, metode ini tidak dapat digunakan]*. Encerkan sediaan uji 10 kali dengan air, ambil 1 mL tambahkan 4 mL air dan 5 mL *asetilaseton LP*. Hangatkan dalam tangas air pada suhu 40° selama 40 menit. Warna yang terjadi tidak lebih kuat dari warna larutan pembanding yang dibuat dengan cara dan dalam waktu yang sama, menggunakan 1 mL larutan yang mengandung *formaldehida P*, CH_2O, 0,002% sebagai pengganti larutan uji. Pada saat membandingkan, amati tabung dalam posisi vertikal dari atas.

Aluminium Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, vaksin jerap mengandung aluminium tidak lebih dari 1,25 mg per dosis bila ditetapkan dengan cara sebagai berikut. Kocok homogen sediaan uji, pindahkan sejumlah sediaan mengandung 5 mg hingga 6 mg aluminium ke dalam labu destruksi 50 mL. Tambahkan 1 mL *asam sulfat P*, 0,3 mL *asam nitrat P* dan sejumlah batu didih. Panaskan larutan hingga terbentuk asap berwarna putih. Bila terjadi pengarangan, tambahkan beberapa tetes *asam nitrat P* dan lanjutkan pendidihan hingga pengarangan hilang. Biarkan dingin selama beberapa menit, tambahkan hati-hati 10 mL air dan didihkan hingga larutan jernih. Biarkan dingin, tambahkan 0,1 mL *jingga metil LP* dan netralkan dengan *natrium hidroksida 10 N* (lebih kurang 6,5 mL hingga 7,0 mL). Bila terbentuk endapan, larutkan endapan dengan penambahan *asam sulfat 1 M* tetes demi tetes. Pindahkan larutan ke dalam labu, bilas labu destruksi dengan 25 mL air. Tambahkan 25 mL *dinatrium edetat 0,02 M LV*, 10 mL *dapar asetat pH 4,4* dan beberapa batu didih. Didihkan perlahan-lahan selama 3 menit. Tambahkan 0,25 mL larutan *piridilazonaftol P* dan titrasi kelebihan dinatrium edetat dalam

keadaan panas dengan *tembaga(II) sulfat 0,02 M LV* hingga warna berubah menjadi coklat keunguan. Lakukan penetapan blangko. Perbedaan volume titran menunjukkan volume *dinatrium edetat 0,02 M* setara dengan jumlah aluminium.

Tiap mL dinatrium edetat 0,02 M
setara dengan 0,5396 mg Al

Kalsium Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, vaksin jerap mengandung kalsium tidak lebih dari 1,3 mg per dosis bila ditetapkan dengan cara berikut. Kocok homogen sediaan uji, ambil 1,0 mL tambahkan 0,2 mL *asam hidroklorida P* dan encerkan dengan air hingga 3,0 mL. Tetapkan kadar kalsium dengan *Spektrofotometri Emisi Atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> pada 620 nm menggunakan *Larutan baku kalsium*, jika perlu encerkan dengan air.

ANALISIS TERMAL <741>

Penetapan secara tepat peristiwa termodinamik, seperti perubahan keadaan, dapat menunjukkan identitas dan kemurnian suatu obat. Farmakope telah menetapkan pengujian terhadap suhu lebur atau suhu didih suatu senyawa. Perubahan terjadi pada suhu yang karakteristik, oleh karena itu farmakope menetapkannya sebagai suatu identifikasi senyawa. Efek cemaran terhadap perubahan ini dapat diramalkan, farmakope yang sama memberikan kontribusi pada pengujian ini untuk pengawasan kemurnian senyawa.

Analisis termal dalam pengertian luas adalah pengukuran sifat kimia-fisika bahan sebagai fungsi suhu. Metode instrumen sebagian besar telah menggantikan metode lama yang tergantung pada pemeriksaan visual dan pengukuran dengan kondisi tertentu atau berubah-ubah, sebab penetapannya menjadi lebih objektif, lebih memberikan banyak informasi, memungkinkan pencatatan tetap dan umumnya lebih sensitif, lebih teliti dan lebih tepat. Selanjutnya penetapan dapat memberikan informasi pada kesempurnaan hablur, polimorfisma, suhu lebur, sublimasi, transisi kaca, dehidrasi, penguapan, pirolisis, interaksi padat-padat dan kemurnian. Data semacam itu berguna untuk karakterisasi senyawa dengan memandang kesesuaian, stabilitas, kemasan dan pengawasan kualitas. Pengukuran yang sering digunakan dalam analisis termal yaitu: suhu transisi dan suhu lebur menggunakan *differential scanning calorimetri* (DSC), analisis termogravimetri, *hot-stage microscopy* dan *eutectic impurity analysis* akan diuraikan disini.

SUHU TRANSISI DAN TITIK LEBUR

Jika suatu contoh dipanaskan, timbulnya panas dapat diukur [*differential scanning calorimetri* (DSC)] atau perbedaan suhu yang diakibatkan dapat diukur terhadap pembanding inert yang dipanaskan secara identik [*differential thermal analysis* (DTA)] atau diamati secara *hot-stage microscopy*. Dalam perubahan panas secara terus menerus DSC, perbedaan antara contoh dan bahan pembanding ditetapkan. Penggatian tenaga/daya DSC, contoh dan bahan pembanding diatur pada suhu sama, menggunakan elemen pemanas individu dan perbedaan dalam masukan tenaga/daya pada kedua pemanas direkam. Monitor/rekam DTA perbedaan suhu antara contoh dan pembanding. Transisi dapat diamati termasuk yang tertera pada *Tabel 1* di bawah. Pada kasus titik lebur kedua suhu "permulaan" dan "puncak" dapat ditetapkan secara obyektif dan reprodusibilitasnya baik, sering hingga persepuluh derajat. Meskipun suhu ini berguna untuk karakterisasi senyawa, dan perbedaan dua suhu menunjukkan kemurnian, nilai tersebut tidak dapat dibandingkan langsung secara visual sebagai "jarak lebur" atau 'suhu lebur" atau dengan konstanta seperti "titik tripel" bahan murni.

Selanjutnya, peringatan harus digunakan ketika membandingkan hasil yang diperoleh oleh perbedaan metode analisis. Metode optik dapat mengukur titik lebur sebagai suhu dimana tidak terlihat padatan. Perbedaan, titik lebur yang diukur secara DSC dapat menunjukkan permulaan suhu atau suhu dimana kecepatan melebur maksimum (puncak) diamati. Walaupun demikian, puncak sensitif terhadap bobot contoh, kecepatan panas dan faktor lain, mengingat suhu awal kurang dipengaruhi oleh faktor ini. Dengan tehnik termal perlu untuk dipertimbangkan pembatasan bentuk padat dan cair, ketaklarutan dalam leburan, polimoffi dan dekomposisi selama analisa

Tabel 1

Padat ke cair	Melebur	Endotermis
Cair ke gas	Menguap	Endotermis
Cair ke padat	Pembekuan	Eksotermis
	Penghabluran	Eksotermis
Padat ke gas	Sublimasi	Endotermis
Padat ke padat	Transisi kaca	Kejadian orde kedua
	Desolvasi	Endotermis
	Amorf ke hablur	Eksotermis
	Polimorfi	Endotermis atau Eksotermis

Hasil Pelaporan Metode Instrumentasi Deskripsi lengkap kondisi penggunaan harus

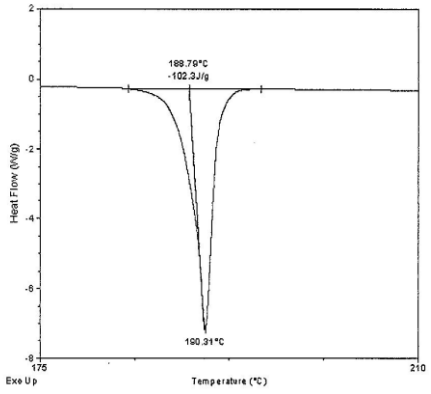
disertakan tiap termogram, termasuk model instrumen/alat dan tahun pembuatan; rekaman kalibrasi terakhir; ukuran contoh dan identifikasi (termasuk riwayat termal sebelumnya; wadah; identitas, laju alir, dan tekanan gas atmosfer; petunjuk dan perubahan kecepatan suhu; dan kepekaan alat dan rekorder.

PENETAPAN SUHU TRANSISI (SUHU AWAL PELEBURAN) DAN SUHU TITIK LEBUR

Alat Jika tidak dinyatakan lain dalam monografi, gunakan DTA atau DSC yang dilengkapi dengan alat pemogram suhu, detektor termal dan sistem perekam yang dapat dihubungkan dengan komputer.

Kalibrasi Kalibrasi instrumen untuk perubahan suhu dan "entalpi" menggunakan indium atau bahan lain yang bersertifikat. Suhu kalibrasi dilakukan dengan pemanasan standar melalui transisi melebur dan perbandingan ekstrapolasi titik lebur permulaan baku pada sertifikat titik lebur permulaan. Suhu lebur kalibrasi harus dilakukan pada kecepatan pemanasan sama sebagai percobaan/eksperimen. Kalibrasi entalpi dilakukan dengan pemanasan baku melalui transisi lebur dan dibandingkan perhitungan panas peleburan pada nilai teoritis.

Prosedur Timbang saksama sejumlah yang cocok senyawa yang akan diuji dalam wadah contoh, seperti tertera pada monografi. Atur pada suhu awal, kecepatan pemanasan, arah perubahan suhu, dan suhu akhir seperti tertera dalam monografi. Jika tidak tercantum dalam monografi, parameter ditetapkan sebagai berikut: dibuat pengujian pendahuluan dengan rentang lebar (khusus suhu ruang hingga suhu peruaraian atau lebih kurang 10° hingga 20° diatas titik lebur) dan laju pemanasan yang lebar (1° hingga 20° per menit) untuk menunjukkan adanya efek yang tidak lazim. Kemudian tetapkan kecepatan pada pemanasan yang lebih rendah sehingga peruraian diminimalkan dan suhu transisi tidak disetujui. Tetapkan dalam rentang suhu transisi dengan menarik garis dasar di perpanjang hingga memotong tangen leburan (lihat *Gambar 1*).



Gambar 1. Termogram

Pada pengujian bahan hablur murni, laju pemanasan 1° per menit, sedangkan laju pemanasan hingga 20° per menit, sesuai untuk bahan polimer dan semi hablur. Mulai analisis dan rekam kurva *differential thermal analysis* dengan suhu pada sumbu x dan perubahan energi pada sumbu y. Suhu lebur (sumbu permulaan meleleh/lebur) adalah perpotongan (188,79°) dari perluasan garis dasar dengan tangen pada titik *slope* (lereng) terbesar (titik infleksi/perubahan) dari kurva (lihat *Gambar 1*). Puncak adalah suhu pada puncak kurva (190,31°). Entalpi dari kejadian adalah proporsional pada area di bawah kurva setelah penggunaan koreksi garis dasar.

ANALISIS TERMOGRAVIMETRI

Analisis termogravimetri mencakup penetapan massa contoh sebagai fungsi suhu, atau lamanya pemanasan, atau keduanya, dan jika dilakukan dengan baik dan benar, akan memberikan informasi lebih banyak dibandingkan dengan susut pengeringan pada suhu tetap, sering untuk waktu yang ditentukan dan biasanya didalam lingkungan yang tak diatur dengan baik. Biasanya, kehilangan pelarut yang terserap pada permukaan dapat dibedakan dari pelarut dalam kisi-kisi hablur dan dari kehilangan akibat degradasi. Pengukuran dapat dilakukan dalam lingkungan dengan kelembaban dan kadar oksigen yang dapat diatur untuk menyatakan adanya interaksi dengan senyawa obat, antara senyawa obat dan antara bahan aktif dan pengisi atau bahan pengemas.

Alat Rincian tergantung pada pabrik, ciri-ciri penting dfari alat adalah rekaman penimbangan dan sumber panas dapat diprogram. Peralatan berbeda dalam kemampuan menangani contoh berbagai ukuran, rata-rata suhu sensor dan rentang kontrol atmosfer.

Kalibrasi Kalibrasi diperlukan dengan seluruh sistem: adalah, skala massa dikalibrasi dengan bobot baku, dan kalibrasi skala suhu termasuk penggunaan bahan pembanding, sebab itu dit.erima suhu contoh adalah suhu tanur. Kalibrasi bobot dilakukan dengan mengukur massa dari sertifikat atau bobot pembanding dan membandingkan massa yang diukur dengan nilai sertifikat. Kalibrasi suhu dilakukan dengan menganalisa pembanding magnetik kemurnian tinggi seperti nikel untuk suhu "*curie*' dan bandingkan nilai yang terukur terhadap nilai teoritis.

Prosedur Gunakan metode pada contoh, menggunakan kondisi seperti tertera dalam monografi, dan hitung massa yang bertambah atau hilang, dinyatakan dalam prosentase perubahan massa. Sebagai alternatif, tempatkan sejumlah yang cocok bahan dalam pemegang contoh, dan rekam massa. Sebab lingkungan uji kritis, tekanan atau

kecepatan/laju alir dan kompisis gas ditentukan. Atur suhu awal, kecepatan pemanasan, dan suhu akhir tergantung pada instruksi pabrik, dan kenaikan suhu awal. Sebagai alternatif, lakukan pengujian termogram di atas suhu rentang lebar (khusus, dari suhu ruang hingga suhu peruraian, atau 10° hingga 20° per menit). Hitung massa yang bertambah atau hilang, dinyatakan dalam presentase perubahan massa.

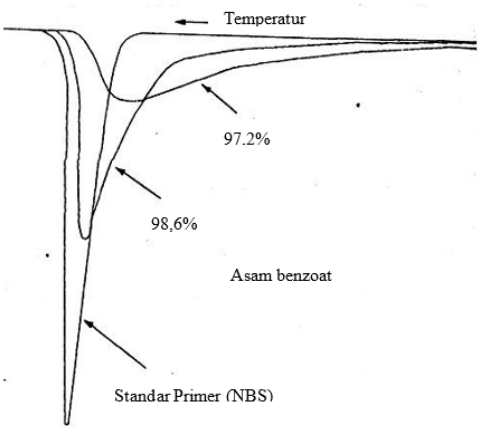
"HOT-STAGE MICROSCOPY"

"Hot-Stage Microscopy" adalah teknik analitik menyangkut monitoring sifat optik contoh menggunakan mikroskop sebagai fungsi suhu. *"Hot-stage microscopy"* dapat digunakan sebagai tehnik melengkapi tehnik analisis termal lainnya seperti DSC, DTA atau variabel suhu difraksi sinar-x serbuk untuk karakteristik keadaan padat senyawa farmasetik. Sangat bermanfaat untuk menegaskan transisis seperti sebagai meleleh/melebur, penghabluran kembali, dan transformasi keadaan padat menggunakan tehnik visual. *"hot-stage microscopy"* harus dikalibrasi untuk suhu.

ANALISIS CEMARAN EUTEKTIK

Prinsip dari metode kemurnian secara kalorimetri adalah adanya hubungan antara penurunan suhu lebur dan suhu beku, dengan tingkat cemaran. Leburnya suatu senyawa ditandai dengan penyerapan panas peleburan laten ΔH_f, pada suhu spesifik, T_o. Secara teoritis, transisi peleburan untuk senyawa hablur murni mutlak akan terjadi dalam rentang yang sangat sempit. Pelebaran jarak lebur, yang disebabkan cemaran, memberikan kriteria kemurnian yang peka. Efek itu nyata secara visual dengan mengamati termogram contoh yang berbeda beberapa per sepuluh persen dalam kandungan cemaran. Bahan dengan kemurnian 99%, meleleh lebih kurang 20% pada suhu 3° di bawah titik lebur bahan murni (lihat gambar yang disertakan).

Termogram yang terganggu menggambarkan pengaruh cemaran pada bentuk puncak lebur DSC



Parameter peleburan (jarak lebur, ΔH_f dan kemurnian eutektik yang dihitung) diperoleh dari termogram ~~su~~atu peristiwa melebur tunggal menggunakan contoh uji dalam jumlah kecil, dan metode ini tidak memerlukan pengulangan pengukuran suhu sebenarnya yang tepat. Unit termogram langsung dapat diubah menjadi pemindahan panas, mili kalori per detik.

Penurunan titik beku dalam larutan encer oleh molekul berukuran hampir sama dinyatakan dalam persamaan *Van't Hoff* yang dimodifikasi:

$$\frac{dT}{dX_2} = \frac{RT^2}{\Delta H_f}.(K_D - 1) \qquad (1)$$

T = suhu mutlak dalam derajat Kelvin (°K), X_2 = fraksi mol dari komponen minor (zat terlarut; cemaran); ΔH_f = panas peleburan molar komponen utama; R = konstanta gas; K = rasio distribusi zat terlarut dalam fase padat dan cair.

Dengan anggapan bahwa rentang suhu adalah sempit dan tidak ada larutan padatan yang terbentuk (K_D = 0), integrasi persamaan Van't Hoff menghasilkan hubungan antara fraksi mol dari cemaran dan penurunan suhu lebur berikut ini:

$$X_2 = \frac{(T_o - T_m)\Delta H_f}{RT_0^2} \qquad (2)$$

T_o = suhu lebur senyawa murni dalam °K, dan
T_m = suhu lebur contoh yang uji dalam °K.

Dengan tidak adanya pembentukan larutan fase padat, kadar cemaran dalam fase cair pada suatu suhu selama peleburan berbanding terbalik dengan fraksi yang melebur pada suhu tersebut dan penurunan suhu lebur berbanding lurus dengan fraksi mol cemaran. Gambar hubungan suhu contoh uji yang diamati, T_s, terhadap kebalikan fraksi yang melebur, *1/F*, pada suhu T_s , akan menghasilkan garis lurus dengan kemiringan yang sama dengan penurunan suhu lebur (T_o–T_m). Suhu lebur senyawa murni secara teoritis diperoleh dengan ekstrapolasi pada1/F = 0;

$$T_s = T_o - \frac{RT_o^2 X_2(1/F)}{\Delta H_f} \qquad (3)$$

Penggantian harga T_o - T_m; ΔH_f dan T_o hasil percobaan dalam persamaan 2 menghasilkan fraksi mol dari jumlah cemaran eutetik, yang bila dikalikan 100 memberikan persentase mol jumlah cemaran eutektik.

Penyimpangan dari kurva linier teoritis disebabkan karena pembentukan larutan padat ($K_D \neq 0$), sehingga harus berhati-hati dalam menginterpretasi data.

Untuk mengamati efek linier kadar cemaran terhadap penurunan suhu lebur, cemaran harus larut dalam fase cair atau leburan senyawa; tetapi tidak larut dalam fase padatan, artinya tidak terbentuk larutan fase padat. Untuk dapat larut dalam leburan diperlukan beberapa kesamaan kimiawi. Sebagai contoh, adanya senyawa ionik dalam senyawa organik netral dan adanya peruraian termal mungkin tidak tercermin dalam perkiraan kemurnian. Pembatasan teori baru hanya sebagian yang telah diteliti.

Cemaran yang berasal dari jalur sintesis sering mirip dengan produk akhir, sebab itu biasanya tidak merupakan masalah kelarutan dalam leburan. Cemaran dengan molekul-molekul yang sama bentuknya, ukuran dan sifat-sifatnya seperti komponen utama dapat pas ke dalam matriks komponen utama tanpa gangguan dari kisi-kisi, pembentukan larutan padatan atau inklusi; cemaran seperti itu tidak terdeteksi oleh DSC. Perkiraan kemurnian dapat terlalu tinggi dalam kasus seperti itu. Hal ini lebih umum pada hablur yang kurang teratur seperti yang ditunjukkan oleh panas peleburan yang rendah.

Metode ini data diandalkan jika kemurnian komponen utama lebih besar dari 98,5 mol % tidak terurai selama proses peleburan.

Tingkat cemaran yang dihitung dari termogram adalah berulang dan keandalannya mungkin dalam batas 0,1% untuk senyawa ideal. Penetapan suhu lebur dengan *Scanning calorimetry* memiliki reprodusibilitas dengan simpangan baku lebih kurang 0,2°. Kalibrasi terhadap baku dapat memberikan akurasi lebih kurang 1° untuk suhu lebur, sehingga teknik ini dapat dibandingkan terhadap prosedur lain.

Senyawa dalam bentuk polimorf tidak dapat digunakan dalam penetapan kemurnian kecuali senyawa diubah seluruhnya menjadi satu bentuk. Sebaliknya DSC dan DTA selalu berguna untuk deteksi, dan oleh karena itu juga dapat digunakan untuk pemantauan polimorfisma.

Prosedur Prosedur aktual dan perhitungan yang digunakan tergantung pada instrumen yang digunakan. Lihat pustaka pabrik, dan atau pustaka analisis termal untuk mendapatkan teknik yang tepat untuk alat tertentu. Perlu diperhatikan keterbatasan yang berasal dari pembentukan larutan padatan, ketaklarutan dalam leburan, polimorfisma dan peruraian selama analisis

BAHAN PARTIKULAT DALAM INJEKSI <751>

Bahan partikulat berupa zat asing yang bergerak dan asalnya tidak tentu, kecuali gelembung gas, yang tidak dapat dikuantitasi dengan analisis kimia karena jumlah materinya yang kecil dan komposisi yang heterogen. Larutan injeksi, termasuk larutan yang dikonstitusikan dari zat padat steril untuk penggunaan parenteral, harus bebas dari partikel yang dapat diamati pada pemeriksaan secara visual. Pengujian yang disebutkan di sini adalah uji fisika yang bertujuan menghitung partikel asing subvisibel dalam rentang ukuran tertentu.

Prosedur mikroskopik dan pengaburan cahaya untuk penetapan bahan partikulat diuraikan di sini. Bab ini memberikan pendekatan pengujian dua tahap. Larutan injeksi mula-mula diuji dengan prosedur pengaburan cahaya (tahap 1). Jika tidak memenuhi batas yang ditetapkan, larutan uji harus memenuhi prosedur mikroskopik (tahap 2) dengan batas-batas tersendiri. Jika larutan uji, karena alasan teknis, tidak dapat diuji secara pengaburan cahaya, dapat digunakan pengujian mikroskopik saja. Dalam tiap kasus diperlukan dokumentasi yang menunjukkan bahwa prosedur pengaburan cahaya tidak mampu menguji larutan injeksi, atau memberikan hasil yang tidak absah. Diharapkan bahwa sebagian besar sediaan akan memenuhi persyaratan atas dasar uji pengaburan cahaya saja, tetapi mungkin juga sediaan tertentu memerlukan pengujian dengan uji pengaburan cahaya yang diikuti dengan uji mikroskopik, untuk memastikan kesesuaian terhadap persyaratan.

Semua injeksi volume besar untuk infus dosis tunggal, dan injeksi volume kecil yang monografinya menetapkan persyaratan, harus memenuhi batas bahan partikulat seperti tertera pada uji yang digunakan, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. Injeksi yang dimaksudkan hanya untuk penggunaan intramuskular dan subkutan dikecualikan dari persyaratan pada bab ini.

Tidak semua formulasi injeksi dapat diamati partikelnya dengan salah satu atau kedua cara pengujian tersebut. Tiap produk yang bukan larutan sempurna, yang kejernihan dan viskositasnya menyerupai air, dapat menghasilkan data yang menyimpang pada pemeriksaan dengan metode penghitungan pengaburan cahaya. Bahan demikian dapat diperiksa dengan metode mikroskopik. Contoh, emulsi, koloid, dan sediaan liposome. Demikian pula, produk yang menghasilkan udara atau gelembung gas jika dimasukkan ke dalam sensor, misalnya formula dapar bikarbonat, juga memerlukan pengujian mikroskopik. Jika terjadi keraguan pada penerapan metode pengujian, sebagai acuan digunakan metode yang tertera pada masing-masing monografi. Batas yang lebih tinggi sesuai untuk sediaan tertentu, dan akan diuraikan dalam masing-masing monografi.

Pada beberapa keadaan, viskositas bahan uji mungkin cukup tinggi, sehingga menghalangi pemeriksaan dengan kedua metode pengujian. Dalam hal ini dapat dibuat pengenceran kuantitatif seperlunya dengan pengencer yang sesuai untuk

menurunkan viskositas, sehingga pemeriksaan dapat dilakukan.

Pada uji yang diuraikan di bawah ini, untuk injeksi volume besar dan injeksi volume kecil, hasil yang diperoleh dari pengamatan unit tersendiri atau kelompok unit terhadap bahan partikulat, tidak dapat diekstrapolasikan dengan pasti pada unit lain yang tidak diuji.

Rancangan pengambilan sampel yang memenuhi syarat secara statistik berdasarkan sejumlah faktor operasional yang diketahui, harus dikembangkan jika akan ditarik kesimpulan yang absah dari data yang teramati, untuk menentukan tingkat bahan partikulat pada sekelompok besar unit. Rancangan pengambilan sampel harus didasarkan atas pertimbangan volume produk, banyaknya partikel yang secara historis ditemukan dibandingkan dengan batas yang ditentukan, distribusi ukuran partikel-partikel yang ada, dan variabilitas banyaknya partikel antar unit.

UJI HITUNG PARTIKEL SECARA PENGABURAN CAHAYA

Baku Pembanding FI - Hitung Partikel BPFI

Uji ini dapat digunakan untuk injeksi volume besar yang menurut etiket berisi lebih dari 100 mL, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi. Pada uji ini dihitung partikel tersuspensi, padat ataupun cair. Uji ini juga dapat digunakan untuk injeksi volume kecil dosis tunggal atau dosis ganda yang menurut etiket berisi 100 mL atau kurang, dalam larutan atau dalam larutan yang dikonstitusikan dari zat padat steril, jika uji bahan partikulat dipersyaratkan pada masing-masing monografi. Produk yang dalam monografinya mempersyaratkan penandaan bahwa produk tersebut dapat digunakan dengan penyaringan akhir, dikecualikan dari persyaratan ini

Peralatan

Merupakan sistem elektronik, penghitung partikel yang ada dalam cairan, yang memanfaatkan sensor pengaburan cahaya beserta perangkat pengumpan sampel yang sesuai. Beragam alat sejenis ini yang sesuai dapat diperoleh secara komersial. Pelaksana pengujian bertanggung jawab untuk memastikan kesesuaian parameter operasional peralatan dengan akurasi dan presisi hasil uji yang diperlukan, dan untuk memberikan pelatihan yang memadai kepada pelaksana teknis pengujian.

Perlu dicatat tujuan akhir pada uji farmakope, bahwa penghitung partikel mampu menilai ukuran dan menghitung jumlah partikel dalam larutan injeksi yang diuji secara reprodusibel. Peralatan yang tersedia berkisar dari sistem yang menggunakan kalibrasi dan pembakuan secara manual, hingga sistem canggih yang menggabungkan perangkat keras dan perangkat lunak untuk prosedur pembakuan. Jadi, tidak mungkin menetapkan metode yang pasti untuk standarisasi alat; perlu ditekankan bahwa hasil akhir lebih diperlukan pada prosedur standarisasi, dari pada metode untuk mencapai hasil tersebut. Bagian ini dimaksudkan untuk menekankan kriteria yang harus dipenuhi oleh sistem dari pada metode khusus untuk penetapannya.

Pemakai bertanggung jawab untuk menerapkan berbagai metode standarisasi yang tepat untuk alat tertentu. Kriteria operasional yang kritis terdiri dari hal berikut.

Batas Konsentrasi Sensor Gunakan alat dengan yang batas konsentrasi (jumlah maksimum partikel per mL), yang ditetapkan oleh pabrik, lebih besar dari konsentrasi partikel dalam bahan uji. Batas konsentrasi yang ditetapkan oleh pabrik untuk suatu sensor dinyatakan sebagai tingkat penghitungan yang menghasilkan penghitungan kebetulan akibat adanya dua atau lebih partikel dalam volume yang dicakup oleh sensor, kurang dari 10% dari jumlah partikel berukuran 10-μm yang terhitung.

Rentang Dinamik Sensor Rentang dinamik alat yang digunakan (rentang ukuran partikel yang dapat diukur dan dihitung) harus mencakup ukuran partikel terkecil yang akan dihitung dalam bahan uji.

Pembakuan Instrumen

Pembahasan berikut mengenai pembakuan instrumen menekankan pada kriteria kinerja dari pada metode khusus untuk kalibrasi atau pembakuan sistem instrumen tertentu. Pendekatan ini tampak pada uraian kalibrasi, yang harus mempertimbangkan metode manual maupun metode yang berdasarkan perangkat keras, perangkat lunak, atau penggunaan alat uji elektronik. Kualifikasi instrumen yang sesuai sangat penting agar kinerja pengujian memenuhi persyaratan. Karena dapat digunakan instrumen dengan merk yang berbeda-beda, pemakai bertanggung jawab untuk memastikan bahwa penghitung yang digunakan beroperasi sesuai dengan petunjuk khusus dari pabriknya; prinsip yang harus diikuti untuk memastikan bahwa instrumen beroperasi dalam batas-batas yang dapat diterima ditetapkan di bawah ini.

Informasi berikut untuk pembakuan instrumen membantu memastikan bahwa akurasi volume sampel, laju aliran sampel, kurva respons ukuran partikel, resolusi sensor, dan akurasi penghitungan sesuai dengan kinerja uji. Lakukan prosedur ini dengan selang waktu tidak lebih dari enam bulan.

AKURASI VOLUME SAMPEL

Karena banyaknya partikel dalam sejumlah sampel berbanding lurus dengan volume cairan sampel, perlu diketahui bahwa akurasi pengambilan sampel ada dalam rentang tertentu. Untuk penetapan volume sampel, tetapkan volume kosong (tara) pengumpan sampel dengan air suling atau air deionisasi yang telah disaring melalui saringan dengan porositas 1,2 µm atau lebih kecil. Pindahkan volume tertentu air suling atau air deionisasi yang telah disaring, yang lebih besar dari volume sampel ke dalam wadah, dan timbang. Ambil sejumlah volume sampel menggunakan alat yang sesuai melalui alat pengumpan sampel, dan timbang lagi wadahnya. Tetapkan volume sampel dengan mengurangi volume tara dari gabungan volume sampel dan tara. Pastikan bahwa nilai yang diperoleh dalam batas 5 % dari volume sampel yang sesuai untuk pengujian. Alternatif lain, volume sampel dapat ditetapkan dengan gelas ukur kelas A yang sesuai (lihat *Peralatan Volumetrik*) *[Catatan Instrumen jenis ini memerlukan volume tara yang bervariasi. Volume tara adalah banyaknya sampel yang diambil sebelum penghitungan. Volume tersebut dapat ditetapkan untuk alat pengambil sampel yang beroperasi dengan penyemprot, dengan cara mengatur volume sampel sama dengan nol, kemudian sampel diambil sehingga volume larutan yang terambil hanyalah volume tara. Untuk menetapkan volume sampel, kurangi volume tara dari total volume larutan yang diambil pada siklus pengambilan sampel].*

LAJU ALIR SAMPEL

Pastikan bahwa laju alir dalam batas spesifikasi pabrik untuk sensor yang digunakan. Hal ini dapat dicapai dengan menggunakan *stopwatch* yang terkalibrasi untuk mengukur waktu yang dibutuhkan instrumen untuk mengambil dan menghitung volume sampel tertentu (yaitu waktu antara awal dan akhir siklus penghitungan sebagaimana yang dinyatakan oleh lampu indikator instrumen atau dengan cara lain). Sensor dapat dioperasikan secara akurat dalam rentang laju alir tertentu. Laksanakan *Prosedur Pengujian* pada laju alir yang sama seperti pada kalibrasi instrumen.

KALIBRASI

Gunakan salah satu metode berikut.

Metode Manual Kalibrasi instrumen dengan sekurang-kurangnya tiga kalibrator, masing-masing terdiri atas butiran polistiren berukuran hampir sama dengan diameter lebih kurang 10, 15, dan 25 µm dalam pembawa air. Butiran kalibrator harus mempunyai diameter rata-rata dalam batas 5 % dari diameter nominal sebesar 10, 15, dan 25 µm dan harus dibakukan terhadap bahan yang mampu telusur terhadap bahan pembanding baku NIST. Banyaknya butiran yang terhitung harus dalam batas konsentrasi sensor. Buat suspensi butiran kalibrator dalam air dengan konsentrasi 1000 sampai 5000 partikel per mL, dan tetapkan pengaturan saluran yang berhubungan dengan pengaturan penghitungan tertinggi untuk distribusi butiran. Penetapan dilakukan menggunakan pengaturan ambang penghitungan tertinggi untuk membagi distribusi ke dalam dua wadah yang mengandung jumlah hasil hitung yang sama, sedangkan instrumen diatur dalam penghitungan diferensial (metode "*moving window half-count"*). Untuk perhitungan hanya digunakan bagian tengah dari distribusi untuk mencegah masuknya bagian asimetris dari puncak. Bagian dari distribusi yang harus dibagi sama besar adalah bingkai penghitungan. Bingkai terikat pada pengaturan ambang yang akan menetapkan bingkai tegangan ambang pada ±20% dari diameter rata-rata butiran uji. Bingkai diharapkan mencakup semua butiran tunggal, dengan memperhatikan simpangan baku butiran dan resolusi sensor, sedangkan *noise* dan gabungan butiran tidak tercakup. Nilai 20% dipilih berdasarkan resolusi sensor terburuk sebesar 10% dan simpangan baku butiran terburuk sebesar 10%. Karena ambang sebanding dengan luas butiran dari pada diameternya, pengaturan tegangan rendah dan tinggi ditetapkan menurut persamaan berikut :

$$V_L = 0{,}64\ V_S$$

V_L adalah pengaturan tegangan bawah, dan V_S adalah tegangan pada bagian tengah puncak, dan

$$V_U = 1{,}44\ V_S$$

V_U adalah pengaturan tegangan atas.

Jika nilai ambang tengah puncak telah ditetapkan, ambang tersebut dapat digunakan sebagai baku, untuk membuat regresi log tegangan terhadap log ukuran partikel; dari regresi tersebut dapat ditetapkan pengaturan instrumen untuk ukuran 10 dan 25 µm.

Metode Otomatis Kurva kalibrasi (respons ukuran) dapat ditetapkan untuk sistem instrumen-sensor dengan menggunakan perangkat lunak validasi yang disediakan oleh pabrik instrumen; perangkat lunak tersebut mungkin merupakan bagian dari perangkat lunak instrumen atau digunakan dalam rangkaian dengan mikrokomputer yang dihubungkan dengan alat penghitung. Penggunaan metode otomatis ini tepat, jika pabrik memberikan pernyataan tertulis bahwa perangkat lunaknya menghasilkan kurva respons setara dengan hasil metode manual, bila diperlukan akan divalidasi oleh pemakai.

Metode Elektronik Tetapkan bagian tengah saluran dari respons penghitung partikel untuk

masing-masing suspensi baku, menggunakan penganalisis tinggi puncak multisaluran. Pengaturan tegangan puncak tersebut menjadi ambang yang digunakan untuk perhitungan kurva respons tegangan dari instrumen. Suspensi baku yang digunakan untuk kalibrasi diukur secara berurutan, dan ditetapkan masing-masing nilai tengah denyut tegangan. Ambang tersebut kemudian digunakan untuk menghasilkan kurva respons ukuran secara manual atau dengan perangkat lunak yang biasa digunakan. Ambang yang ditetapkan dari data penganalisis multisaluran kemudian dipindahkan ke penghitung untuk melengkapi kalibrasi. Jika prosedur penggunaan instrumen berdasarkan komparator, maka penghitung sebelumnya harus disesuaikan secara tepat.

RESOLUSI SENSOR

Resolusi ukuran partikel dari instrumen penghitung partikel bergantung kepada sensor yang digunakan dan dapat berbeda dengan sensor lain dengan model yang sama. Tetapkan resolusi penghitung partikel untuk partikel berukuran 10 µm menggunakan butiran kalibrator 10 µm. Simpangan baku relatif dari distribusi ukuran partikel baku yang digunakan tidak lebih dari 5 %. Metode yang dapat diterima untuk menetapkan resolusi ukuran partikel adalah (1) penetapan secara manual besarnya pelebaran puncak akibat respons instrumen; (2) menggunakan metode elektronik untuk mengukur dan memilih luaran tegangan sensor partikel dengan penganalisis multisaluran; dan (3) metode otomatis.

Metode Manual Atur penghitung partikel agar bekerja dalam moda kumulatif atau moda hitung total. Tetapkan tegangan ambang untuk bola 10 µm, mengacu kepada kurva kalibrasi yang telah diperoleh sebelumnya. Atur 3 saluran alat penghitung yang digunakan pada prosedur kalibrasi sebagai berikut:
Saluran 1 diatur untuk 90% dari tegangan ambang
Saluran 2 diatur untuk tegangan ambang
Saluran 3 diatur untuk 110% dari tegangan ambang
Alirkan sampel melalui sensor, amati penghitungan pada *Saluran 2*. Jika penghitungan partikel di saluran tersebut telah mencapai lebih kurang 1000, hentikan penghitungan, dan amati hasil hitungan di *Saluran 1* dan *3*. Pastikan bahwa hasil hitungan di *Saluran 1* dan *Saluran 3* masing-masing 1,68±10% dan 0,32±10% dari hasil hitungan di *Saluran 2*. Jika nilai tersebut belum terpenuhi, sesuaikan ambang *Saluran 1* dan *Saluran 3* sehingga memenuhi kriteria tersebut. Jika kriteria tersebut telah terpenuhi, alirkan sampel suspensi melalui alat penghitung sampai penghitungan di *Saluran 2* mencapai lebih kurang 10.000, atau sampai sejumlah volume yang sesuai (misalnya 10 mL) dari suspensi butiran telah dihitung. Periksa bahwa hasil hitungan di *Saluran 1* dan *Saluran 3* masing-masing 1,68±3% dan 0,32±3% dari hasil hitungan di *Saluran 2*.

Catat ukuran partikel pada ambang yang ditetapkan untuk *Saluran 1, 2,* dan *3*. Kurangi ukuran partikel untuk *Saluran 2* dari ukuran partikel *Saluran 3*. Kurangi ukuran partikel untuk *Saluran 1* dari ukuran partikel *Saluran 2.* Nilai yang ditetapkan dengan cara ini adalah simpangan baku yang teramati pada sisi positif dan negatif dari nilai hitung rata-rata untuk baku 10 µm. Hitung persentase resolusi sensor dengan rumus:

$$100\left(\sqrt{\frac{S_o^2 - S_s^2}{D}}\right)$$

S_0 adalah simpangan baku tertinggi pengamatan untuk butiran, S_S adalah simpangan baku butiran menurut pabrik, D adalah diameter butiran dalam satuan µm menurut pabrik. Resolusi tidak lebih dari 10%.

Metode Otomatis Untuk beberapa alat penghitung tersedia perangkat lunak yang memungkinkan penetapan resolusi sensor secara otomatis. Perangkat lunak tersebut dapat merupakan bagian dari instrumen atau digunakan dalam rangkaian dengan mikrokomputer yang dihubungkan dengan alat penghitung. Penggunaan metode otomatis ini tepat, jika pabrik memberikan pernyataan tertulis bahwa perangkat lunak tersebut menghasilkan penetapan resolusi yang setara dengan hasil menggunakan metode manual, dan jika penetapan resolusi otomatis divalidasi secara semestinya oleh pemakai.

Metode Elektronik Catat distribusi luaran tegangan dari sensor partikel, menggunakan penganalisis multisaluran sambil memeriksa suspensi partikel baku berukuran 10 µm. Untuk menetapkan resolusi, kursor pada penganalisis multisaluran digerakkan naik turun pada skala potensial listrik dari nilai tengah denyut tegangan untuk menemukan saluran pada kedua sisi puncak 10 µm yang mencatat hasil hitung lebih kurang 61% dari hasil hitung di saluran tengah. Penggunaan kurva respons ukuran penghitung untuk konversi nilai mV kedua saluran tersebut menjadi ukuran partikel dalam rentang 1 kali simpangan baku dari baku 10 µm. Gunakan nilai tersebut untuk menghitung resolusi seperti tertera pada *Metode Manual.*

AKURASI PENGHITUNGAN PARTIKEL

Tetapkan akurasi penghitungan partikel dari instrumen, menggunakan *Metode 1* (untuk injeksi volume kecil) atau *Metode 2* (untuk injeksi volume besar).

Metode I

Prosedur Buat suspensi dan blangko, menggunakan baku *Hitung Partikel BPFI*. Lakukan penghitungan pada pengaturan lebih besar atau sama dengan 10 µm dan lebih besar atau sama dengan 15 µm, instrumen diatur untuk menghitung dalam moda kumulatif (total). Campur blangko dengan cara membalikkan 25 kali dalam 10 detik, dan awaudarakan campuran dengan cara sonikasi (pada 80 sampai 120 watt) selama 30 detik atau dengan cara mendiamkannya. Buka penutup wadah, aduk isinya perlahan-lahan dengan gerakan tangan atau secara mekanis, jaga agar gelembung udara atau cemaran tidak masuk. Aduk terus-menerus sepanjang analisis. Ambil langsung dari wadah, berturut-turut tiga bagian volume masing-masing tidak kurang dari 5 mL, lakukan penghitungan partikel, dan buang data dari bagian pertama. *[Catatan – Selesaikan prosedur dalam 5 menit]* Ulangi prosedur menggunakan suspensi sebagai pengganti blangko. Menggunakan rata-rata hasil hitung dari analisis dua bagian suspensi pada tingkat lebih besar atau sama dengan 10 µm dan dari analisis dua bagian blangko pada tingkat lebih besar atau sama dengan 10 µm, hitung banyaknya partikel dalam tiap mL, dengan rumus

$$\left(\frac{P_S - P_B}{V}\right)$$

P_S adalah rata-rata hasil hitung partikel pada suspensi; P_B adalah rata-rata hasil hitung partikel pada blangko; dan V adalah rata-rata volume dalam mL dari 4 bagian yang diuji. Ulangi perhitungan, menggunakan hasil yang diperoleh pada pengaturan tidak kurang dari 15 µm.

Interpretasi Instrumen memenuhi persyaratan *Akurasi Penghitungan Partikel*, bilamana hasil hitung yang diperoleh pada tingkat lebih besar atau sama dengan 10 µm dan rasio hasil hitung pada tingkat lebih besar atau sama dengan 10 µm terhadap hasil hitung pada tingkat lebih besar atau sama dengan 15 µm sesuai dengan nilai yang terdapat pada baku *Hitung Partikel BPFI*. Jika instrumen tidak memenuhi persyaratan *Akurasi Penghitungan Partikel*, ulangi prosedur menggunakan suspensi dan blangko yang tersisa. Jika hasil uji kedua berada dalam batas tersebut di atas, , instrumen memenuhi persyaratan uji *Akurasi Penghitungan Partikel*. Jika pada percobaan kedua instrument tidak memenuhi persyaratan uji, tetapkan dan perbaiki sumber kegagalan, dan ulangi pengujian instrumen.

Metode II

Prosedur Menggunakan butiran kalibrator baku dengan diameter nominal 15 sampai 30 µm, buat suspensi yang mengandung antara 50 sampai 200 partikel per mL. Awaudarakan suspensi dengan cara sonikasi (pada 80 sampai 120 watt) selama 30 detik atau dengan cara mendiamkannya. Suspensikan partikel dengan pengadukan hati-hati, dan lakukan penghitungan lima kali pada suspensi bervolume 5 mL, menggunakan ambang berukuran 10 µm dari penghitung partikel. Diperoleh hasil hitung partikel kumulatif rata-rata per mL. Pipet sejumlah volume suspensi tersebut yang mengandung 250 sampai 500 partikel ke dalam corong penyaring yang dibuat seperti tertera pada *Peralatan Penyaringan* dalam *Uji Hitung Partikel Mikroskopik*. Setelah membran dikeringkan, hitung jumlah total butiran baku yang terkumpul pada penyaring membran. Hasil hitung tersebut harus berada dalam batas 20% dari hasil hitung instrumental rata-rata per mL untuk suspensi tersebut.

Lingkungan Pengujian

Lakukan pengujian dalam lingkungan yang tidak melepaskan bahan partikulat dalam jumlah yang bermakna. Contoh-contoh harus dibersihkan sedemikian sehingga tingkat pertambahan partikel tidak memberikan pengaruh yang nyata terhadap hasil pengujian. Sebaiknya bahan uji, alat gelas, penutup, dan peralatan lain yang diperlukan, dipersiapkan dalam lingkungan yang terlindung oleh penyaring udara partikulat berefisiensi tinggi (HEPA), dan selama penyiapan sampel digunakan pakaian serta sarung tangan yang tidak melepaskan partikel.

Bersihkan alat gelas, penutup, dan peralatan lain yang diperlukan, sebaiknya dengan cara merendam dan menyikat dalam larutan detergen nonionik hangat. Bilas dengan air mengalir, dan bilas ulang dengan air suling atau air deionisasi tersaring yang mengalir. Untuk membantu pembersihan dapat digunakan pelarut organik. *[Catatan – Langkah-langkah ini merupakan salah satu cara membersihkan peralatan; cara lain, peralatan bebas partikel dapat diperoleh dari pabrik yang sesuai]*. Akhirnya, bilas peralatan dengan air suling atau air deionisasi yang tersaring, menggunakan alat penyemprot manual bertekanan dengan penyaring akhir atau sumber lain air tersaring yang sesuai, seperti air suling atau air deionisasi yang dialirkan melalui penyaring dengan porositas 1,2 µm atau lebih kecil.

Untuk mengumpulkan hasil penghitungan blangko, gunakan bejana bersih dengan jenis dan volume yang setara dengan bejana yang digunakan pada pengujian. Tuang 50 mL air suling atau air deionisasi yang tersaring ke dalam bejana, dan aduk sampel air dalam alat gelas yang bersih tersebut dengan cara membolak-balikkan atau menggoyang. *[Catatan – Volume yang lebih kecil dapat digunakan, disesuaikan dengan bahan yang akan dihitung]*. Awaudarakan dengan cara sonikasi (pada 80 sampai 120 watt) selama lebih kurang 30 detik atau dengan cara mendiamkannya. Goyang bejana berisi sampel air secara manual atau aduk secara mekanis agar

partikel tersuspensi. Ambil dan lakukan penghitungan partikel berturut-turut terhadap tiga sampel dengan volume masing-masing tidak kurang dari 5 mL, abaikan penghitungan pertama. Jika terdapat lebih dari 10 partikel berukuran 10 μm atau lebih besar, atau lebih dari 2 partikel berukuran 25 μm atau lebih besar, dalam gabungan sampel 10 mL, maka lingkungan tidak sesuai untuk analisis partikel: air suling atau air deionisasi yang tersaring dan alat gelas tidak dipersiapkan dengan baik atau alat penghitung memberikan hasil yang palsu. Dalam hal ini, ulangi langkah-langkah persiapan sampai kondisi analisis sesuai untuk pengujian.

Prosedur Pengujian

Persiapan Pengujian Siapkan bahan uji dengan urutan sebagai berikut. Di luar lapisan penutup, lepaskan penutup luar, pita segel, dan semua etiket kertas yang dapat terlepas. Bilas bagian luar wadah dengan air suling atau air deionisasi yang tersaring seperti tertera pada *Lingkungan Pengujian*. Lindungi wadah dari cemaran sekitarnya hingga analisis selesai dilakukan Keluarkan isi wadah yang diuji dengan cara yang mempunyai kemungkinan paling kecil menghasilkan partikel yang dapat masuk ke dalam sampel. Isi wadah yang penutupnya dapat dilepas, dapat dikeluarkan langsung dengan cara membuka penutupnya. Alat pengambil sampel yang mempunyai jarum yang dapat menembus penutup dapat pula digunakan. Sampel dari produk yang dikemas dalam wadah plastik lentur dapat diambil dengan cara memotong mulut atau salah satu sudut wadah dengan pisau atau gunting bersih yang sesuai.

Produk kering atau beku kering dapat dikonstitusikan dengan cara membuka penutupnya untuk menambahkan pengencer atau dengan cara menyuntikkan pengencer dengan alat suntik hipodermik dengan penyaring alat suntik berukuran 1,2 μm atau lebih kecil. Jika bahan uji harus digabung, buka penutupnya dan tuang isinya ke dalam wadah bersih.

Suatu bets atau kelompok unit yang diwakili oleh bahan uji memenuhi atau melampaui batas, ditentukan oleh banyaknya bahan uji yang cukup untuk menghasilkan penilaian yang andal secara statistik. Jika volume wadah kurang dari 25 mL, lakukan pengujian dengan cara menggabungkan volume dari 10 unit atau lebih. Unit injeksi tunggal volume kecil dapat diuji tersendiri, jika volume unit individualnya 25 mL atau lebih. Untuk injeksi volume besar, lakukan pengujian terhadap tiap unit individual. Untuk injeksi volume besar atau injeksi volume kecil dengan volume unit individual 25 mL atau lebih, dapat diuji kurang dari 10 unit, berdasarkan ketentuan rencana pengambilan sampel yang sesuai.

PENETAPAN PRODUK

Bergantung kepada bentuk sediaan yang diuji, lakukan menurut petunjuk untuk kelompok yang sesuai di bawah ini.

Sediaan Cair

Volume dalam Wadah Kurang dari 25 mL Siapkan wadah-wadah seperti tertera pada *Persiapan Pengujian*. Campur dan suspensikan bahan partikulat dalam tiap unit dengan membalikkan unit 20 kali. *[Catatan Karena beberapa produk volumenya kecil, diperlukan pengocokan lebih kuat supaya partikelnya tersuspensi dengan baik]*. Kedalam suatu wadah yang bersih, campurkan isi dari 10 unit atau lebih, untuk memperoleh volume tidak kurang dari 20 mL. Awaudarakan larutan gabungan dengan cara sonikasi selama lebih kurang 30 detik atau dengan cara mendiamkan larutan sampai bebas gelembung udara. Aduk isi wadah perlahan-lahan secara manual atau mekanis, jaga jangan sampai gelembung udara atau cemaran masuk. Ambil sekurang-kurangnya tiga alikot, masing-masing tidak kurang dari 5 mL, tuang ke dalam sensor penghitung pengaburan cahaya. Buang data dari bagian pertama. *[Catatan Untuk beberapa produk, suatu gabungan dari 15 unit atau lebih diperlukan untuk memperoleh volume gabungan yang cukup untuk tiga alikot sampel dengan volume 5 mL. Alikot sampel yang lebih kecil (yaitu kurang dari 5 mL) dapat digunakan jika hasil penetapan yang diperoleh dengan alikot kecil divalidasi dan hasil penilaiannya menunjukkan kesesuaian bets yang setara dengan hasil yang diperoleh dengan volume alikot 5 mL tersebut di atas]*.

Volume dalam Wadah 25 mL atau Lebih Siapkan wadah-wadah seperti tertera pada *Persiapan Pengujian*. Campur dan suspensikan bahan partikulat dalam tiap unit dengan membalikkan unit 20 kali. Awaudarakan larutan dengan cara sonikasi selama lebih kurang 30 detik atau dengan cara mendiamkan larutan sampai bebas gelembung udara. Lepaskan penutup unit atau buka wadah dengan cara lain, sehingga alat penghitung dapat ditempatkan di tengah larutan. Aduk isi wadah perlahan-lahan secara manual atau mekanis. Ambil tidak kurang dari tiga alikot, masing-masing volume tidak kurang dari 5 mL, tuang ke dalam sensor penghitung pengaburan cahaya. Buang data dari bagian pertama.

Sediaan Kering atau Beku kering Siapkan wadah-wadah seperti tertera pada *Persiapan Pengujian*. Buka tiap wadah, jaga agar penutup atau proses membuka tidak mencemari. Konstitusikan seperti tertera pada *Penyiapan Pengujian,* menggunakan volume air yang telah disaring dan ditetapkan, atau pengencer yang tepat dan telah disaring jika air tidak sesuai untuk digunakan . Tutup kembali, dan kocok wadah secara manual secukupnya untuk memastikan pelarutan obat. *[Catatan Untuk beberapa produk kering atau beku kering, wadah*

perlu didiamkan beberapa saat, kemudian dikocok lagi untuk menyempurnakan pelarutan]. Setelah obat dalam sampel terkonstitusi larut sempurna, campur dan suspensikan bahan partikulat yang ada pada tiap unit dengan cara membalikkannya 20 kali, sebelum analisis. Lanjutkan menurut petunjuk untuk volume unit seperti tertera pada *Sediaan Cair*, dan lakukan analisis dengan mengambil sekurang- kurangnya tiga alikot, masing-masing volume tidak kurang dari 5 mL dan tuang ke dalam sensor penghitung pengaburan cahaya. Buang data dari bagian pertama.

Produk yang Dikemas dalam Dua Bagian yang Mengandung Produk Obat dan Pelarut dalam Bagian Terpisah Siapkan unit-unit yang diuji seperti tertera pada *Persiapan Pengujian*. Campur tiap unit menurut petunjuk pada etiket dengan perlakuan dan pengocokan sedemikian untuk memastikan pencampuran komponen yang terpisah dan pelarutan obat. Awaudarakan unit yang diuji dengan cara sonikasi atau dengan cara mendiamkan larutan sampai bebas gelembung udara. Lanjutkan menurut petunjuk untuk volume unit seperti tertera pada *Sediaan Cair*, dan lakukan analisis dengan mengambil sekurang-kurangnya tiga alikot, masing-masing volume tidak kurang dari 5 mL, tuang ke dalam sensor penghitung pengaburan cahaya. Buang data dari bagian pertama.

Produk Berlabel "Kemasan Ruahan untuk Farmasi Tidak untuk Infus Langsung" Lakukan seperti yang tertera pada *Sediaan Cair* dengan volume 25 mL atau lebih. Hitung hasil uji pada bagian yang setara dengan dosis maksimum yang tertera pada etiket. Misalnya, jika volume kemasan ruahan total 100 mL, dan volume dosis maksimum 10 mL, maka hasil hitung partikel pengaburan cahaya rata-rata per mL harus dikalikan 10 untuk memperoleh hasil uji berdasarkan dosis maksimum 10 mL. *[Catatan Untuk perhitungan hasil uji, bagian dosis maksimum ini dianggap setara dengan isi satu wadah penuh].*

Perhitungan

Sampel Gabungan (Injeksi Volume Kecil) Rata-ratakan hasil hitung dari dua atau lebih bagian alikot yang dianalisis. Hitung banyaknya partikel dalam tiap wadah dengan rumus

$$\frac{PV_T}{V_A n}$$

P adalah hasil hitung partikel rata-rata yang diperoleh dari bagian yang dianalisis; V_T adalah volume sampel gabungan, dalam mL; V_A adalah volume, dalam mL, dari tiap bagian yang dianalisis; n adalah banyaknya wadah yang digabung.

Sampel Individual (Injeksi Volume Kecil) Rata-ratakan hasil hitung yang diperoleh dari bagian alikot 5 mL atau lebih dari tiap unit terpisah yang dianalisis, dan hitung banyaknya partikel dalam tiap wadah dengan rumus

$$\frac{PV}{V_A}$$

P adalah hasil hitung partikel rata-rata yang diperoleh dari bagian yang dianalisis; *V* adalah volume, dalam mL, dari unit yang diuji; V_A adalah volume, dalam mL, dari tiap bagian yang dianalisis.

Sampel Unit Individual (Injeksi Volume Besar) Rata-ratakan hasil hitung yang diperoleh dari dua atau lebih bagian alikot bervolume 5 mL yang diambil dari unit larutan. Hitung banyaknya partikel dalam tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus :

$$\frac{P}{V}$$

P adalah hasil hitung partikel rata-rata untuk sampel individual 5 mL atau lebih; V adalah volume, dalam mL, dari bagian yang digunakan.

Untuk semua jenis produk, jika bahan yang diuji diencerkan untuk menurunkan viskositas, faktor pengenceran harus diperhitungkan dalam perhitungan hasil akhir.

Interpretasi

Injeksi memenuhi persyaratan uji, jika menurut perhitungan banyaknya partikel yang ada dalam tiap unit tertentu yang diuji atau tiap sampel gabungan yang diuji tidak melebihi nilai yang sesuai yang tercantum pada *Tabel 1*. Jika banyaknya partikel rata-rata melebihi batas, uji sediaan dengan *Uji Hitung Partikel secara Mikroskopik*.

Tabel 1. Hasil Hitung Partikel
Uji Pengaburan Cahaya

	≥ 10 μm	≥ 25 μm
Injeksi volume kecil	6000	600 perwadah
Injeksi volume besar	25	3 per mL

UJI HITUNG PARTIKEL SECARA MIKROSKOPIK

Uji bahan partikulat secara mikroskopik dapat diterapkan pada injeksi volume besar dan injeksi volume kecil. Uji ini menghitung bahan partikulat subvisibel, pada dasarnya padat, dalam produk-produk ini atas dasar hitungan per volume atau per

wadah, setelah pengumpulannya pada penyaring membran mikropori. Beberapa sediaan tidak dapat diuji menggunakan pengaburan cahaya. Dalam kasus demikian, monografi hanya menyebut cara penetapan mikroskopik ini. Larutan yang dikecualikan dari analisis secara penetapan mikroskopik disebutkan dalam monografinya. Contoh, larutan yang tidak mudah disaring karena viskositas yang tinggi (misalnya larutan dekstrosa pekat, amilum, atau dekstran). Pada cara penetapan mikroskopik, jangan mengukur atau menghitung bahan amorf, semi-cair, atau yang tidak jelas bentuknya yang tampak seperti bercak atau perubahan warna pada permukaan membran. Bahan itu hanya sedikit atau tidak timbul pada permukaan dan berbentuk seperti gelatin atau selaput. Oleh karena dalam larutan bahan tersebut terdiri atas unit-unit berukuran 1 µm atau lebih kecil, hanya dapat dihitung setelah terjadi agregasi atau deformasi pada membran analitik, interpretasi penghitungan dapat dilakukan dengan menguji sampel larutan secara hitung partikel pengaburan cahaya.

Peralatan

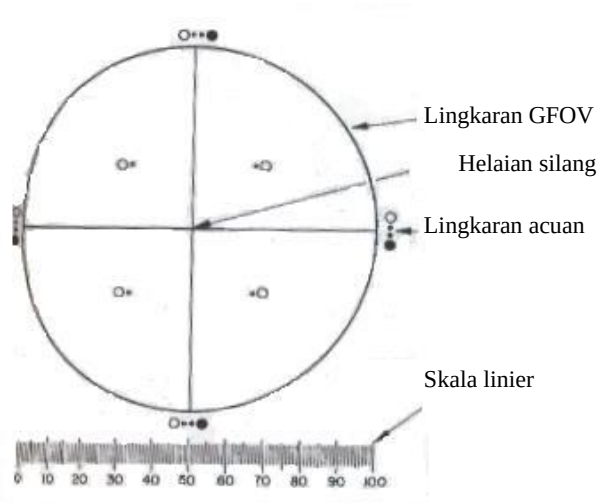
Mikroskop Gunakan mikroskop binokuler majemuk yang dapat mengoreksi perubahan jarak antar pupil dengan mempertahankan panjang tabung. Gabungan lensa objektif dan okuler harus memberikan perbesaran 100±10x. Objektif harus memberikan perbesaran nominal 10 x, berupa lensa akromat planar atau bermutu lebih baik, dengan apertur numerik minimum 0,25. Selain itu, objektif harus kompatibel dengan alat pelengkap lampu penerang episkopik. Okuler harus memberikan perbesaran 10 x. Selain itu, salah satu okuler harus dapat memuat dan terpusat kepada suatu gratikul okuler. Mikroskop harus mempunyai penggerak mekanis yang mampu memegang dan melintasi seluruh luas penyaringan dari penyaring membran berukuran 25 atau 47 mm.

Lampu penerang Diperlukan dua lampu penerang. Pertama adalah lampu pembantu yang dapat difokuskan, eksternal, dapat diatur untuk memberikan cahaya masuk yang miring dengan sudut 10^o sampai 20^o. Kedua adalah lampu cerah episkopik yang merupakan bagian internal mikroskop. Kedua lampu tersebut harus mempunyai daya (watt) yang cukup untuk memberikan penerangan yang cerah dan merata dan dapat dilengkapi dengan filter biru untuk mengurangi kelelahan pemakainya.

Gratikul Diameter Lingkaran Gunakan gratikul diameter lingkaran (lihat Gambar 1) yang disesuaikan dengan objektif dan okuler model mikroskop, sehingga lingkaran pengukur dalam batas 2% dari ukuran yang dinyatakan pada bidang meja mikroskop. Lingkaran besar yang dibagi menjadi 4 kuadran oleh benang silang disebut bidang pandang gratikul (*graticule field of view* – GFOV). Lingkaran transparan dan hitam dengan diameter 10 µm dan 25 µm pada perbesaran 100 x digunakan sebagai skala pembanding untuk pengukuran partikel.

Mikrometer Gunakan mikrometer meja, ditandai dengan pembagian 10 µm, yang disertifikasi oleh NIST.

Peralatan Penyaringan Gunakan corong penyaring yang sesuai untuk volume pengujian, dengan diameter minimum lebih kurang 21 mm. Corong terbuat dari plastik, kaca, atau baja tahan karat. Gunakan penunjang penyaring terbuat dari kawat baja tahan karat atau kaca masir sebagai penyebar penyaringan. Peralatan penyaringan dilengkapi dengan sumber vakum, penyedia pelarut yang mampu menyalurkan pelarut yang tersaring dengan ukuran tertahan 1,2 µm atau lebih kecil pada rentang tekanan 10 sampai 80 psi, dan penyaring membran (25 atau 47 mm berpetak-petak atau tidak, hitam atau abu-abu tua, atau dari bahan yang sesuai dengan produk, dengan porositas 1,0 µm atau lebih kecil). Gunakan pinset tumpul untuk memegang penyaring membran.



Gambar 1. Gratikul diameter lingkaran.

Lingkungan Pengujian

Gunakan lemari laminar atau lemari laminar bertutup lain, dengan kapasitas cukup untuk mencakup luas daerah penyiapan analisis, dan mengandung udara yang disaring dengan penyaring HEPA, dengan jumlah partikel tidak lebih dari 100 (0,5 µm atau lebih besar) per kaki kubik. Untuk penetapan blangko, tuang 50 mL air suling atau air deionisasi yang telah disaring ke dalam corong penyaring. Vakum, dan alirkan air seluruhnya melalui penyaring membran. Lepaskan membran dari dasar corong penyaring, dan letakkan di atas secarik pita

perekat bersisi-dua dalam keping Petri atau cawan Petri. Setelah membran dibiarkan kering, amati dengan mikroskop pada perbesaran 100 x. Jika pada daerah permukaan penyaringan terdapat tidak lebih dari 20 partikel berukuran 10 µm atau lebih besar dan 5 partikel berukuran 25 µm atau lebih besar, maka tingkat partikel blangko cukup rendah untuk pelaksanaan penetapan mikroskopik.

Sepanjang pelaksanaan prosedur ini, dianjurkan menggunakan sarung tangan bebas serbuk dan alat gelas serta peralatan yang sangat bersih. Sebelum melakukan pengujian, bersihkan permukaan kerja dalam lemari laminar bertutup dengan pelarut yang sesuai. Alat gelas dan peralatan harus dibilas berturut-turut dengan larutan detergen bebas-residu yang hangat, air panas, air suling atau air deionisasi yang telah disaring, dan isopropanol. *[Catatan Sebelum digunakan, alirkan air suling atau air deionisasi dan isopropanol melalui penyaring dengan porositas 1,2 µm atau lebih kecil].* Lakukan pembilasan di dalam lemari laminar bertutup yang dilengkapi penyaring HEPA. Biarkan alat gelas dan peralatan penyaring mengering di dalam lemari tersebut, sebelum melakukan kegiatan lain. Sebaiknya lemari HEPA yang digunakan ditempatkan di ruang terpisah, dilengkapi dengan udara ber-AC yang disaring dan bertekanan positif terhadap daerah sekitarnya.

PENYIAPAN MIKROSKOP

Letakkan lampu penerang pembantu di dekat meja mikroskop, lampu difokuskan sehingga penerangan terpusat pada daerah tempat membran penyaring pada meja mikroskop. Atur tinggi lampu sehingga sudut masuk cahaya 10^o sampai 20^o terhadap bidang horizontal. Menggunakan lampu cerah episkopik internal, buka sepenuhnya diafragma bidang dan apertur. Pusatkan kawat lampu, dan fokuskan mikroskop pada penyaring yang mengandung partikel-partikel. Atur intensitas penerangan yang dipantulkan hingga partikel-partikel tampak jelas dan menunjukkan bayangan yang nyata. Atur intensitas lampu episkopik serendah mungkin, kemudian tingkatkan intensitas lampu episkopik sampai bayangan partikel-partikel menunjukkan pengurangan kontras terkecil yang dapat diamati.

PENGGUNAAN GRATIKUL DIAMETER LINGKARAN

Kesalahan relatif gratikul yang digunakan mula-mula harus diukur dengan mikrometer meja bersertifikat NIST. Untuk melaksanakannya, tempatkan skala mikrometer gratikul dan mikrometer meja sehingga sejajar. (Bandingkan skalanya, menggunakan sebanyak mungkin penanda ukuran pada skala masing-masing.) Baca banyaknya pembagian skala gratikul (*graticule scale divisions, GSD*), dibandingkan dengan banyaknya pembagian mikrometer meja (*stage micrometer divisions, SMD*). Hitung kesalahan relatif dengan rumus:

$$100\left[\frac{GSD - SMD}{SMD}\right]$$

Kesalahan relatif ±2% dapat diterima. Teknik dasar pengukuran yang diterapkan pada penggunaan gratikul diameter lingkaran adalah dengan cara membayangkan atau menganggap bahwa tiap partikel menjadi lingkaran, kemudian membandingkannya dengan lingkaran acuan gratikul 10 µm dan 25 µm. Proses pengukuran dilakukan tanpa membuat partikel itu berimpit dengan lingkaran acuan; partikel-partikel tidak dipindahkan dari tempatnya di dalam bidang pandang gratikul (lingkaran besar) untuk dibandingkan dengan lingkaran acuan. Bandingkan luas partikel yang akan diukur dengan luas lingkaran hitam atau transparan. Gunakan luas lingkaran acuan gratikul yang jernih untuk mengukur partikel putih atau transparan. Gunakan luas lingkaran acuan yang hitam untuk mengukur partikel yang gelap.

Putar gratikul pada okuler mikroskop sebelah kanan sehingga skala linear terletak di bagian bawah bidang pandang, fokuskan pada gratikul dengan cara mengatur cincin diopter okuler kanan sambil mengamati contoh di luar fokus. Fokuskan mikroskop pada contoh sambil mengamati melalui okuler kanan saja. Kemudian, sambil mengamati melalui okuler kiri, atur diopter okuler kiri sehingga terfokuskan pada contoh.

PENYIAPAN PERALATAN PENYARING

Sebaiknya cuci corong penyaring, dasar penyaring, dan penyebarnya dalam larutan detergen cair dan air panas. Bilas dengan air panas. Setelah pembilasan dengan air panas, lakukan pembilasan kedua dengan air suling atau deionisasi yang telah disaring, menggunakan pancaran air bertekanan pada seluruh permukaan luar dan dalam peralatan penyaringan. Ulangi prosedur pembilasan bertekanan menggunakan isopropanol yang telah disaring. Akhirnya, menggunakan alat pembilas bertekanan, bilas peralatan dengan air suling atau deionisasi yang telah disaring.

Ambil sehelai penyaring membran dari wadahnya, menggunakan pinset tumpul yang sangat bersih. Gunakan aliran air murni tersaring bertekanan rendah untuk mencuci kedua sisi penyaring secara menyeluruh, mulai dari atas dan menyapu bolak-balik ke bawah. Pasang peralatan penyaring yang telah dibersihkan dengan alat penyebar di atas dasar penyaring, dan tempatkan penyaring membran yang bersih di atas alat penyebar. Tempatkan perlengkapan corong di atas dasar penyaring, dan katupkan pada tempatnya.

Prosedur Pengujian

PENYIAPAN PENGUJIAN

Lakukan seperti tertera pada *Persiapan Pengujian* dalam *Uji Hitung Partikel secara Pengaburan Cahaya*, mulai dari "Siapkan bahan uji dengan urutan sebagai berikut." sampai dengan "Untuk injeksi volume besar, unit individualnya yang diuji." Untuk injeksi volume kecil berisi 25 mL atau lebih diuji tersendiri, dan untuk injeksi volume besar, seluruh volume unit diuji. Untuk injeksi volume besar atau injeksi volume kecil dengan volume unit individual 25 mL atau lebih, dapat diuji kurang dari 10 unit, berdasarkan ketentuan rencana pengambilan sampel yang sesuai.

PENETAPAN PRODUK

Bergantung kepada bentuk sediaan yang diuji, lakukan menurut petunjuk untuk kelompok yang sesuai di bawah ini.

Sediaan Cair Campur unit-unit yang akan diuji dengan cara membalikkan 20 kali. Buka unit-unit tersebut dengan cara yang menghasilkan sesedikit mungkin partikel yang berasal dari lingkungan. Untuk produk kurang dari 25 mL, buka dan gabung isi 10 unit atau lebih di dalam wadah bersih. Saring unit injeksi volume besar secara individual. Unit injeksi volume kecil yang volumenya 25 mL atau lebih dapat disaring secara individual.

Pindahkan seluruh volume gabungan larutan atau unit tunggal ke dalam corong penyaring, dan vakum. Jika volume larutan yang akan disaring melebihi volume corong penyaringan, tambahkan bagian larutan secara bertahap sampai seluruh volume tersaring. Jika akan digunakan prosedur hitung parsial (lihat *Prosedur Hitung Parsial* dalam *Penghitungan Partikel*), jangan biarkan volume cairan pada corong penyaring turun di bawah setengah volume corong di antara tiap penambahan volume. *[Catatan Gunakan corong penyaring yang sesuai dengan volume larutan, jika akan menggunakan prosedur hitung parsial. Hal ini perlu untuk memastikan penyebaran merata partikel-partikel pada membran analitik]*.

Setelah penambahan larutan terakhir, bilas dinding corong dengan cara mengarahkan aliran air suling atau deionisasi yang telah disaring bertekanan rendah dengan gerak melingkari dinding corong, dan membilas corong dihentikan sebelum volume turun di bawah seperempat volume corong. Pertahankan vakum hingga cairan di corong tidak bersisa.

Angkat corong penyaring dari dasar penyaring sambil mempertahankan vakum, kemudian hentikan vakum, dan angkat membran penyaring dengan pinset tumpul. Tempatkan penyaring di dalam cawan Petri atau wadah sejenis, lekatkan dengan pita perekat bersisi-dua, dan tandai dengan identitas sampel. Biarkan penyaring mengering di udara dalam lemari laminar bertutup dengan penutup yang sedikit terbuka.

Sediaan Kering atau Beku kering Untuk menguji vial serbuk kering atau wadah sejenis berisi serbuk obat, konstitusikan bahan dengan pelarut sesuai, menggunakan metode yang paling sedikit memungkinkan masuknya cemaran dari luar, seperti tertera pada *Penyiapan Pengujian* dalam *Uji Hitung Partikel secara Pengaburan Cahaya*. Menggunakan gabungan larutan dari 10 unit atau lebih, atau sejumlah unit individual yang diinginkan, lakukan seperti tertera pada *Sediaan Cair*.

Produk yang Dikemas dalam Dua Bagian yang Mengandung Produk Obat dan Pelarut dalam Bagian Terpisah Siapkan tiap unit seperti tertera pada etiket, kocok secukupnya untuk memastikan pencampuran menyeluruh komponen-komponen yang terpisah, kemudian lakukan seperti tertera pada *Sediaan Cair*.

Kemasan Ruahan untuk Farmasi atau Wadah Dosis-Ganda Untuk *Produk Beretiket "Kemasan Ruahan untuk Farmasi -- Tidak untuk Infus Langsung"* atau untuk wadah dosis-ganda, lakukan seperti tertera pada *Sediaan Cair*, saring volume unit seluruhnya.

Hitung hasil uji untuk bagian yang sama dengan dosis maksimum seperti tertera pada etiket. Anggap bagian ini setara dengan isi satu wadah penuh. Misalnya, jika volume kemasan ruahan total 100 mL, dan dosis maksimum tercantum 10 mL, maka hasil uji hitung volume unit total secara mikroskopik harus dikalikan 0,1 untuk memperoleh hasil uji untuk volume dosis 10 mL. *[Catatan Untuk perhitungan hasil uji,, anggap bagian ini setara dengan isi satu wadah penuh]*.

Penghitungan Partikel

Uji secara mikroskopik yang diuraikan di seksi ini bersifat fleksibel, yaitu dapat menghitung partikel dalam contoh yang mengandung 1 partikel per mL maupun contoh yang mengandung jauh lebih banyak partikel per mL. Metode ini dapat digunakan dengan cara menghitung semua partikel pada permukaan membran analisis atau dengan cara menghitung hanya partikel-partikel pada sebagian permukaan membran.

PROSEDUR PENGHITUNGAN TOTAL

Pada pelaksanaan penghitungan total, bidang pandang gratikul (GFOV) yaitu lingkaran besar gratikul diabaikan, dan digunakan benang silang vertikal. Telusuri seluruh membran dari kiri ke kanan pada jalur yang berdampingan dengan jalur

sebelumnya. Ulangi prosedur ini dengan gerak dari kiri ke kanan dan kembali ke kiri sampai semua partikel pada membran terhitung. Catat banyaknya semua partikel berukuran 10 μm atau lebih besar dan banyaknya partikel berukuran 25 μm atau lebih besar. Untuk injeksi volume besar, hitung banyaknya partikel per mL untuk unit yang diuji dengan rumus:

$$\frac{P}{V}$$

P adalah banyaknya semua partikel yang terhitung;
V adalah volume larutan, dalam mL.
Untuk injeksi volume kecil, hitung banyaknya partikel per wadah dengan rumus:

$$\frac{P}{n}$$

P adalah banyaknya semua partikel yang terhitung; dan *n* adalah banyaknya unit yang digabung (n = 1, jika digunakan unit individual).

PROSEDUR PENGHITUNGAN PARSIAL

Jika akan dilaksanakan penghitungan parsial partikel pada membran, pelaksana analisis pertama-tama harus memastikan bahwa partikel-partikel pada membran tersebar secara merata. Hal ini dilakukan dengan mengamati secara cepat adanya gumpalan partikel. Gumpalan tersebut tidak boleh ada satupun. Hitung partikel 10 μm atau lebih besar pada satu GFOV di tepi daerah penyaringan dan satu lagi pada i bagian tengah membran. Banyaknya partikel ≥ 10 μm atau lebih besar di GFOV dengan hasil hitung partikel total tertinggi tidak lebih dari dua kali banyaknya partikel di GFOV dengan hasil hitung terendah. Buang penyaring yang tidak memenuhi kriteria tersebut, dan siapkan yang lain jika akan digunakan prosedur penghitungan parsial atau dengan alternatif, analisis membran dengan metode penghitungan total.

Pada penghitungan parsial, banyaknya GFOV yang dihitung biasanya berjumlah 20. Jika hasil yang diinginkan mempunyai rentang keyakinan yang lebih kecil, dapat dihitung sejumlah bidang yang lebih besar dengan jumlah partikel yang lebih banyak. Hitung semua partikel dengan diameter lingkar 10 μm atau lebih besar dan 25 μm atau lebih besar di dalam GFOV dan yang menyentuh sisi kanan lingkaran GFOV. Partikel di luar GFOV tidak diperhitungkan. Abaikan partikel yang menyentuh sisi kiri lingkaran GFOV. Garis pemisah antara sisi kanan dan sisi kiri lingkaran GFOV adalah benang silang vertikal. *[Catatan – Ambil kesimpulan terbaik mengenai ukuran partikel tanpa mengubah perbesaran atau penerangan mikroskop].*

Untuk melakukan penghitungan parsial partikel pada membran, dimulai dari tepi tengah kanan daerah penyaringan dan mulailah penghitungan pada GFOV yang berdekatan. Jika telah dicapai tepi kiri daerah penyaringan, pindahlah satu GFOV ke arah atas penyaring dan lanjutkan penghitungan GFOV ke arah berlawanan. Perpindahan dari GFOV yang satu ke GFOV berikutnya dapat dilakukan dengan dua cara. Metode pertama menetapkan suatu patokan (partikel atau ketidakteraturan pada permukaan penyaring) dan bergeser satu GFOV dengan patokan tersebut sebagai acuan. Metode kedua menggunakan alat pengatur pada meja mikroskop untuk bergeser 1 mm antar GFOV. Untuk membantu metode kedua, tempatkan pengatur posisi x dan y di meja mikroskop pada angka bulat pada posisi awal di tepi kanan tengah daerah penyaringan, maka GFOV berikutnya dicapai dengan pergeseran pengatur posisi x sebanyak satu satuan bulat. Jika bagian atas dari daerah penyaringan tercapai sebelum diperoleh jumlah GFOV yang diinginkan, mulailah lagi di tepi tengah kanan daerah penyaring satu GFOV di bawah yang pertama. Geserlah ke arah bawah membran, jika telah dicapai ujung baris GFOV. Lanjutkan seperti sebelumnya hingga diperoleh jumlah GFOV yang cukup.

Untuk injeksi volume besar, jika digunakan prosedur penghitungan parsial untuk rentang ukuran ≥ 10 μm dan ≥ 25 μm, hitung banyaknya partikel per mL dengan rumus

$$\frac{PA_T}{A_P V}$$

P adalah banyaknya partikel yang terhitung; A_T adalah luas daerah penyaringan membran, dalam mm^2; A_P adalah luas daerah parsial yang dihitung, dalam mm^2, didasarkan atas banyaknya bidang gratikul yang dihitung; dan V adalah volume larutan yang disaring, dalam mL. Untuk gabungan larutan (unit injeksi volume kecil yang mengandung kurang dari 25 mL) atau unit tunggal injeksi volume kecil, hitung banyaknya partikel per unit dengan rumus :

$$\frac{PA_T}{A_P n}$$

n adalah banyaknya unit yang dihitung (n = 1, jika digunakan unit individual); dan arti lambang lain seperti disebut di atas.

Untuk semua jenis produk, jika bahan uji diencerkan untuk mengurangi viskositas, faktor pengenceran harus diperhitungkan pada perhitungan hasil akhir.

Interpretasi Injeksi memenuhi persyaratan uji, jika banyaknya partikel yang ada (secara nyata atau menurut perhitungan) dalam tiap unit tertentu yang diuji atau tiap sampel gabungan yang diuji tidak

melebihi nilai yang sesuai yang tercantum pada *Tabel 2*.

Tabel 2. Hasil Hitung Partikel Metode Mikroskopik

	≥ 10 μm	≥ 25 μm
Injeksi volume kecil	3000	300 perwadah
Injeksi volume besar	12	2 per mL

BEBAN REGANG MINIMUM <761>

Metode I

Siapkan 5 potong uji bahan uji berupa pita yang mewakili sediaan uji, dengan panjang masing-masing 200 mm dan lebar seperti tidak lebih dari 25 mm (jika perlu dipotong membujur agar diperoleh pita dengan lebar seperti tersebut di atas), sehingga kedua permukaan pita dapat dikondisikan selama 24 jam sebelum pengujian dilakukan seperti tertera pada *Penyiapan sediaan dalam Identifikasi Serat* <841>.

Tetapkan beban regang tiap pita pada mesin, yang dilengkapi dengan penjepit yang dapat bergerak dengan kecepatan tetap antara 270 mm hingga 330 mm per menit, dan pada saat sediaan putus, mempunyai kapasitas pembacaan 15% hingga 85% difleksi skala penuh. Letakkan salah satu ujung pita pada penjepit yang tidak bergerak, dan ujung yang lain pada penjepit yang bergerak sedemikian hingga jarak antara kedua penjepit adalah 100 mm. Setiap pita yang lepas atau putus pada jarak pengujian 10 mm dari penjepit, harus dibuang dan diganti dengan pita lain. Ulangi pengujian, terhadap 4 potong pita lainnya. Hitung nilai rata-rata.

Metode II

Lakukan *Metode I* menggunakan 6 potong bahan uji berupa pita dengan panjang 200 mm, dan mesin yang dilengkapi dengan penjepit yang dapat bergerak dengan kecepatan yang tetap antara 90 mm hingga 110 mm per menit. Letakkan salah satu ujung pita pada penjepit yang tidak bergerak, sedangkan ujung yang lain pada penjepit yang bergerak hingga jarak kedua penjepit adalah 175 mm, kecuali untuk sediaan plastik berbentuk lapisan tipis, jarak kedua penjepit dapat dikurangi sampai 100 mm. Ulangi pengujian terhadap 5 potong pita yang lain. Hitung nilai rata-rata.

Metode III

Untuk pembalut bentuk pita dengan lebar lebih dari 50 mm, buat potongan sejajar dengan tepi sedemikian sehingga didapat potongan dengan lebar tidak kurang dari 60 mm dihitung dari pusat pembalut. Kemudian buang kedua tepi pembalut tersebut sehingga didapat ukuran tepat dengan lebar 50 mm dan panjang 5 mm.

Untuk pita berukuran kurang dari 50 mm, gunakan seluruh lebar contoh, hitung hasilnya dibandingkan terhadap ukuran lebar 50 mm. Siapkan sejumlah 5 potong bahan uji dengan ukuran yang sesuai hingga jarak antara kedua penjepit adalah 200 mm. Jepit masing-masing pita pada mesin berkecepatan antara 90 mm hingga 110 mm per menit, dan tetapkan beban regang tiap potongan. Hitung nilai rata-rata.

Metode IV

Siapkan 10 potong bahan, tiap potong dengan lebar 50 mm dan panjang yang sesuai hingga jarak antara kedua penjepit adalah 200 mm. Potong 5 sediaan ke arah melebar dan 5 sediaan ke arah memanjang, dipotong tidak kurang dari 15 mm dari tepi sediaan untuk menghindari tepi yang terlipat atau tidak tertenun sempurna. Jepit masing-masing potongan pada mesin dengan kecepatan gerak penjepit antara 90 mm hingga 110 mm per menit. Ukur beban regang tiap potongan. Hitung nilai rata-rata.

BOBOT PER SATUAN LUAS <771>

1. Sediaan Tanpa Perekat
Metode I

Tetapkan bobot sediaan *(W* g). Ukur lebar tanpa diregangkan (*a* cm) dan panjang pada saat meregang sempurna (*b* cm) seperti tertera pada *Elastisitas* <821>. Hitung bobot per satuan luas dalam g per m^2, dengan rumus:

$$\frac{10.000\ W}{ab}$$

Metode II

Tetapkan bobot sediaan *(W* g). Ukur lebar (*a* cm) dan panjang (*b* cm) tanpa diregangkan. Hitung bobot per satuan luas dalam g per m^2, dengan rumus:

$$\frac{10.000\ W}{ab}$$

Metode III

Potong bahan yang akan diuji seluas tidak kurang dari 100 cm^2 dan tetapkan bobot *(W* g) dan luas (*A* cm^2). Jika uji dilakukan terhadap contoh kering, lakukan koreksi bobot terhadap lembab yang terserap kembali. Hitung bobot per satuan luas dalam g per m^2, dengan rumus:

$$\frac{10.000\ W}{A}$$

Jika ukuran atau jumlah satuan bahan cukup, ulangi pengujian pada contoh lainnya dan hitung nilai rata-rata.

2. Sediaan Tanpa Perekat
Metode I

Tetapkan bobot bahan yang akan diuji *(W* g). Ukur lebar dan panjang dan hitung luas (*A* m^2). Potong berbentuk empat persegi panjang dengan lebar tetap seperti semula, dengan bobot masing-masing 3 g sampai 4 g, dari 3 tempat yang berjarak hampir sama sepanjang bahan yang diuji. Kumpulkan dan timbang saksama (*w* g) dan maserasi dengan 250 mL *kloroform P* atau pelarut lain yang sesuai sampai massa perekat terlepas. Enaptuangkan tiap ekstrak melalui penyaring dengan ukuran 106 µm dan serat yang tertinggal dijadikan satu. Tambahkan *asam asetat P* 50% pada ekstrak kain dan diamkan sampai semua zink oksida larut. Enaptuangkan cairan dan cuci kain dengan air sampai bebas dari asam, lewatkan air cucian melalui penyaring dan satukan benang-benang yang terdapat pada penyaring dengan kain. Keringkan kain yang sudah diekstraksi pada suhu 105º, lakukan seperti tertera pada *Penyiapan sediaan* dalam *Identifikasi Serat* <841> dan tetapkan bobot (*f* g). Hitung bobot per satuan luas dalam g per m^2 , dengan rumus:

$$\frac{fw}{Aw}$$

Metode II

Ukur luas contoh berbobot 9,0 g hingga 11,0 g. Maserasi contoh dengan petroleum *eter P* (Jarak didih 40º hingga 60º atau pelarut lain yang sesuai hingga perekat larut sempurna dan keringkan bahan yang tersisa dengan aliran udara hangat hingga bobot tetap. Hitung bobot per satuan luas bahan dari luas contoh tanpa ekstraksi dalam g per m^2.

3. Bobot Massa Perekat

Lakukan Prosedur seperti tertera pada *Pembalut dengan perekat* menggunakan *Metode I* atau *Metode II* seperti tertera pada monografi. Hitung bobot massa perekat dalam g per m^2 dengan rumus:

$$\frac{(w-f)W}{Aw}$$ *untuk Metode I*

$$\frac{(W-f)}{A}$$ *untuk Metode II*

W adalah bobot awal (dalam g) dari contoh tanpa ekstraksi; *w* adalah bobot contoh (dalam g) yang dipotong dari tiga tempat yang berjarak sama sepanjang bahan; *f* adalah bobot (dalam g) dari kain kering yang tersisa; *A* luas contoh awal (dalam m^2) tanpa ekstraksi. Jika luas perekat yang tersebar (*B* m^2) berbeda dengan luas awal contoh, ganti *A* dengan *B* dalam rumus di atas.

DAYA KAIT JARUM BEDAH <780>

Benang bedah teradsorpsi (kolagen) dan benang bedah tidak teradsorpsi dengan daya kait jarum baku, berarti jarumnya terikat kuat dan tidak dapat terpisah. Benang bedah yang terikat dengan jarum bedah tanpa lubang termasuk kategori daya kait jarum baku atau kategori daya kait jarum lepas. Daya kait jarum lepas dari kedua benang bedah teradsorpsi ataupun benang bedah tidak teradsorpsi adalah sedemikian hingga jarum dapat dipisahkan dari benang bedah dengan sentakkan cepat. Kedua jenis daya kait diuji menggunakan alat seperti tertera pada *Daya Regang Benang Bedah* <781>.

Prosedur Jepit masing-masing dari 5 benang bedah dalam tensilometer sedemikian hingga jarum tepat pada penjepit dengan semua benang bedah sejajar dengan arah gaya yang akan diberikan melalui penjepit yang bergerak. Tetapkan gaya yang dibutuhkan untuk melepas benang dari jarum. Dalam hal daya kait jarum baku, benang mungkin putus tanpa terlepas dari jarum.

DAYA KAIT JARUM BAKU Memenuhi persyaratan jika harga rata-rata dari 5 penetapan ataupun harga masing-masing tidak kurang dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

DAYA KAIT JARUM LEPAS Memenuhi persyaratan jika harga masing-masing dari 5 benang dalam batas yang tertera pada *Tabel 2*.

[Catatan Untuk masing-masing tipe kedua kaitan, jika tidak lebih dari 1 harga masing-masing tidak sesuai dengan batas yang ditetapkan, ulangi pengujian menggunakan tambahan 10 benang. Pengujian memenuhi syarat jika tidak satupun harga masing-masing dari 10 benang tambahan tidak sesuai dengan batas yang ditetapkan].

Tabel 1
Daya Kait Jarum Baku untuk Benang Terabsorpsi dan Tidak Terabsorpsi

Nomor ukuran				
Benang ter-absorpsi (kolagen)	Benang tak terabsorpsi dan benang sintesis ter-absorpsi	Ukuran FI	Batasan daya kait jarum	
			Rata-rata (kgf) (min)	Masing-masing (kgf) (min)
	0,1	11-0	0,007	0,005
	0,2	10-0	0,014	0.010
0,4	0,3	9-0	0,021	0,015
0,5	0,4	8-0	0,050	0,025
0,7	0,5	7-0	0,080	0,040
1	0,7	6-0	0,17	0,08
1,5	1	5-0	0,23	0,11
2	1,5	4-0	0,45	0,23
3	2	3-0	0,68	0,34
3,5	3	2-0	1,10	0,45
4	3,5	0	1,50	0,45
5	4	1	1,80	0,60
6 dan lebih besar	5 dan lebih besar	2 dan lebih besar	1,80	0,70

[Catatan: 1 kgf setara dengan 9,807 N]

Tabel 2
Daya Kait Jarum Lepas untuk Benang Bedah Terabsorbsi dan Tidak Terabsorbsi

Nomor ukuran				
Benang terab-sorpsi (kolagen)	Benang tak ter-absorpsi dan benang sintesis ter-absorpsi	Ukuran FI	Batasan daya kait jarum	
			Rata-rata (kgf) (min)	Masing-masing (kgf) (min)
1,5	1	5-0	0,028	1,59
2	1,5	4-0	0,028	1,59
3	2	3-0	0,028	1,59
3,5	3	2-0	0,028	1,59
4	3,5	0	0,028	1,59
5	4	1	0,028	1,59
6	5	2	0,028	1,59

[Catatan: 1 kgf setara dengan 9,807 N]

DAYA REGANG BENANG BEDAH <781>

Peralatan Tetapkan daya regang benang bedah pada sebuah mesin uji daya regang yang digerakkan dengan motor menggunakan prinsip peregangan contoh yang konstan, mempunyai penjepit yang sesuai untuk memegang bahan dengan kuat.

Uraian ini berlaku khusus terhadap alat pengujian bidang miring.

Penarik yang dipergunakan pada setiap uji mempunyai bobot sedemikian jika putus, posisi pena perekam pada kertas grafik berada di antara 20% dan 80% dari kapasitas yang dapat direkam pada kertas. Gesekan pada penarik harus cukup rendah untuk memungkinkan pena perekam bergerak dari garis nol pada kertas di sebuah titik, tidak lebih 2,5% dari kapasitas kertas jika tidak ada bahan yang dijepit.

Untuk benang bedah dengan ukuran sedang atau yang lebih besar, penjepit untuk pemegang bahan adalah dari tipe gulungan dengan permukaan genggam yang rata. Diameter penggulung 19 mm dan panjang permukaan genggam tidak kurang dari 25 mm. Panjang bahan setelah dijepit tidak kurang dari 127 mm dihitung dari ujung penjepit satu ke ujung penjepit lainnya. Kecepatan kemiringan bidang uji adalah sedemikian sehingga akan mencapai kemiringan penuh 30° dari kedudukan horizontal dalam waktu 20 ± 1 detik dihitung dari saat uji dilakukan.

Untuk benang bedah dengan ukuran lebih kecil, panjang permukaan rata penjepitnya tidak kurang dari 13 mm. Panjang bahan setelah dijepit tidak kurang dari 127 mm dihitung dari penjepit ke penjepit atau 35 mm lebih pendek dari panjang yang tertera pada etiket bila jaraknya lebih pendek. Dalam hal panjang yang tertera pada etiket kurang dari 47 mm gunakan jarak antara penjepit 12 mm. Kecepatan kemiringan bidang adalah sedemikian rupa sehingga bidang mencapai kemiringan 30° dari horisontal dalam waktu 60±5 detik dari saat uji dilakukan.

Prosedur Tetapkan daya regang benang bedah segera setelah dikeluarkan dari kemasan, baik dalam bentuk kering atau dalam cairan, tanpa pengeringan atau pengkondisian terlebih dahulu.

Kecuali apabila ditarik lurus (tanpa simpul) seperti tertera pada monografi benang bedah, benang bedah yang akan diuji diikat pada simpul bedah, dengan satu lilitan disekeliling pipa karet lentur dengan diameter dalam 6,5 mm dan tebal dinding 1,6 mm. Simpul bedah adalah simpul persegi mula-mula ujung bebas dilingkarkan dua kali melalui lingkaran, dan ditark kuat-kuat kemudian ujung bebas dilewatkan lingkaran kedua, dan kedua ujungnya ditarik sehingga simpul yang kedua memperkuat simpul yang pertama. Buat simpul dengan ujung kiri berada di atas ujung kanan. Ikatan simpul harus kuat. Bila contoh uji mempunyai simpul, letakkan contoh dalam alat penguji dengan lilitan berada di tengah-tengah diantara penjepit.

Letakkan satu ujung benang bedah pada penjepit diujung peregangan dari mesin melewati ujung lain hingga ke penjepit kedua. Lakukan pengujian putus ini sejumlah seperti tertera pada masing-masing monografi. Apabila contoh putus tidak di tengah 80% dari panjang bahan, hasil tidak digunakan. Apabila pada etiket tertera panjang lilitan melebihi 7 meter (25 kaki), ambil 2 m dari tiap 5 benang yang dipilih secara acak dari suatu lot, buang 30 cm pertama (12 inci) dari

ujung, buat minimum dua kali putus pada tiap lilitan berjarak lebih kurang 60 cm hingga 100 cm.

DAYA REKAT <791>

ALAT

Lempeng baja tahan karat Gunakan lempeng baja tahan karat, mengandung kurang dari 0,12% karbon, tidak kurang dari 8% nikel dan tidak kurang dari 17% krom dengan ukuran 200 mm x 50 mm, tebal lebih kurang 2 mm dan kekerasan menurut *Brinell* antara 130 hingga 200. Permukaan lempeng digosok secara mekanis kemudian diampelas sejajar dengan panjang lempeng menggunakan ampelas yang sesuai. Permukaan yang telah diampelas diperiksa sebanyak 5 kali dengan pengukuran melintang hingga diperoleh daerah 0,8 mm yang dibatasi dua garis berjarak 10 mm dari garis tengah lempeng terpanjang. Derajat kasar permukaan yang diperoleh dari garis rata-rata memenuhi simpangan aritmatik 0,05 hingga 0,40 µm, tinggi maksimum ketidakteraturan lebih kecil dari 4 µm, panjang pengambil sampel 0,8 mm dan panjang melintang 5 kali panjang pengambil sampel. Searah panjang lempeng diberi tanda pada beberapa tempat pada jarak 30 mm; tanda pertama berjarak 25 mm dari salah satu ujung sisi yang lebih pendek.

Selama pengujian jaga jangan sampai terjadi goresan yang berarti pada lempeng yang dapat mengubah keadaan permukaan yang sudah ditetapkan.

Sebelum digunakan bersihkan lempeng baja dengan kapas yang telah dibasahi *toluena P*. Gantungkan lempeng dalam tangas uap toluena dan usahakan agar lempeng tidak mengenai cairan toluena. Biarkan uap toluena mencapai ujung lempeng dan pertahankan keadaan ini selama 30 menit dalam atmosfer ruang.

Alat penggulung Gunakan silinder logam yang telah digosok dengan diameter tidak kurang dari 50 mm. Bila perlu bobot ditambahkan hingga diperbolehkan beban 20 N (2 kgf) per cm lebar dari bahan uji.

UJI I

Kondisikan gulungan atau lembaran plester selama 24 jam sebelum pengujian dimulai. Untuk plester dalam bentuk lembaran yang digulung, lepaskan dari gulungan dengan kecepatan lebih kurang 30 cm per detik segera pengujian dilakukan dan potong dengan panjang lebih kurang 60 mm. Jika lebar bahan tidak lebih dari 25 mm, gunakan seluruh lebar sediaan. Jika lebar sediaan lebih dari 25 mm, potong selebar 25 mm. Untuk plester dalam bentuk lembaran, lepaskan segera lapisan pelindung pada saat pengujian akan dilakukan, potong sesuai ukuran yang diperlukan. Lakukan hati-hati sehingga tidak terjadi kontaminasi pada permukaan berperekat selama pengujian.

Salah satu ujung lembaran plester yang berperekat ditempelkan pada permukaan lempeng baja tahan karat yang sudah dibersihkan sedemikian rupa, sehingga seluruh lebar lembaran dilekatkan pada lempeng berjarak 25 mm dari salah satu ujung, dengan sisi-sisi sejajar terhadap sisi lempeng yang lebih panjang dan bagian plester yang tidak dilekatkan menggantung pada ujung lempeng. Usahakan jangan sampai ada gelembung udara yang terperangkap antara plester dan lempeng. Berikan beban pada plester yang dilekatkan menggunakan *Alat penggulung*, lewatkan sebanyak 4 kali pada panjang sediaan dengan kecepatan lebih kurang 60 cm per menit; kondisikan selama 10 menit dalam atmosfer ruang. Tandai lempeng dengan membuat garis pada ujung plester. Berikan beban setara dengan berat 0,8 N (80 gf) per cm lebar pada ujung plester yang tidak dilekatkan menggunakan batang sehingga beban merata pada seluruh lebar plester. Gantungkan lempeng dalam oven udara panas yang dihubungkan dengan alat pengatur aliran udara pada suhu 36° sampai 38° selama 30 menit, sedemikian hingga membentuk sudut 2° dari arah vertikal hingga plester tidak terlepas dari lempeng, sedang pemberat akan tergantung dengan bebas. Ulangi pengujian ini terhadap 4 plester lainnya. Ujung paling atas dari sediaan yang menempel pada lempeng tidak boleh bergeser lebih dari 2,5 mm selama pemanasan berlangsung.

Untuk plester terbuat dari film plastik yang bersifat sangat mudah melar, tempelkan sepotong plester yang tidak melar dengan lebar sama pada plester mudah melar sebelum diberi beban.

Untuk plester terbuat dari bahan tekstil yang akan melar ke arah panjang plester, lakukan uji menggunakan benang elastis yang dililitkan sepanjang lebar lempeng dan berikan beban searah benang yang tidak melar. Dalam hal ini hanya dapat dilakukan pada bahan dengan lebar minimum 25 mm. Jika lebar sediaan tepat 25 mm, tempel bagian lebar bahan yang tidak melar, yaitu panjang lebih kurang 60 mm, dan potong dengan lebar sama, tepat pada lempeng sehingga bagian yang tidak melekat akan tergantung pada ujung lempeng, hubungkan bagian ini dengan beban berupa batang besi sehingga beban merata pada seluruh bahan.

UJI II

Kondisikan gulungan atau lembaran plester selama 24 jam segera sebelum dilakukan pengujian. Jika plester berbentuk lembaran yang digulung, buka dari gulungan dengan kecepatan lebih kurang 30 cm per detik segera sebelum dilakukan uji, kemudian potong sepanjang lebih kurang 400 mm. Jika lebar sediaan tidak lebih dari 25 mm, gunakan seluruh lebar sediaan, jika lebar lebih dari 25 mm, potong sediaan dengan lebar 25 mm.

Jika bahan dalam bentuk lembaran, lepaskan lapisan pelindungnya segera sebelum dilakukan pengujian dan potong sesuai ukuran yang diperlukan. Lakukan hati-hati sehingga tidak terjadi kontaminasi permukaan berperekat sediaan selama pengujian.

Lekatkan bahan ditengah lempeng baja tahan karat yang sudah dibersihkan sehingga sisi bahan sejajar dengan sisi lempeng terpanjang. Berikan beban pada bagian sediaan yang melekat menggunakan alat penggulung dan biarkan lewat 4 kali pada sepanjang bahan dengan kecepatan lebih kurang 60 cm per menit, kondisikan selama 10 menit dalam atmosfer ruang.

Tetapkan daya yang diperlukan untuk melepaskan bahan dari lempeng baja menggunakan alat sedemikian hingga daya yang diperlukan menunjukkan defleksi skala penuh 15% hingga 85%, jika percobaan dilakukan pada sudut 180° dengan kecepatan lintas tetap antara 270 mm hingga 330 mm per menit. Lepaskan bahan, amati daya yang digunakan pada waktu 25 mm pertama dan pada tiap 30 mm bahan berikutnya dilepas. Hitung harga rata-rata ke 6 hasil pengujian. Ulangi pengujian terhadap 4 lembar bahan dan hitung rata-rata 5 nilai percobaan.

Daya rata-rata yang dibutuhkan tidak kurang dari 1 N (100 gf) per cm lebar.

DIAMETER BENANG BEDAH <801>

Alat ukur yang dipakai untuk penentuan diameter benang bedah adalah tipe bobot mati, mekanis, atau elektris, dan dilengkapi dengan cara baca langsung, digital terbaca, atau tercetak. Gunakan alat ukur dengan skala sampai 0,002 mm atau lebih kecil. Diameter dasar alat ukur adalah lebih kurang 50 mm dan diameter penekan 12,70 ± 0,02 mm. Penekan dan bagian-bagian bergerak yang dihubungkan dengan benang uji harus mempunyai total bobot 210 ± 3 g. Permukaan alat penekan dan dasar alat ukur datar dalam batas 0,005 mm dan sejajar satu sama lain dengan jarak 0,005 mm. Untuk mengukur diameter benang bedah dan ukuran metrik 0,4 atau lebih kecil, berat alat penekan harus dikurangi hingga jumlah beban yang diterima benang bedah tidak lebih dari 60 g.

Benang bedah kolagen yang dapat diabsorpsi Tetapkan diameter benang bedah segera setelah dikeluarkan dari tempatnya tanpa diregangkan. Letakkan lilitan benang tersebut melalui bagian tengah dasar alat ukur dan alat penekan, kemudian perlahan-lahan alat penekan diturunkan sehingga seluruh bobotnya tertumpu pada benang bedah. Ukur diameter tiap lilitan pada tiga tempat berbeda, yaitu pada seperempat, setengah, dan tiga per empat panjangnya.

Benang bedah sintetik dapat diabsorpsi Lakukan penetapan seperti tertera pada *Benang bedah tidak dapat diabsorpsi.*

Benang bedah tidak dapat diabsorpsi Letakkan lilitan melalui bagian tengah dasar alat ukur dan alat penekan. Kemudian turunkan beban penekan perlahan-lahan hingga seluruh bobot beban penekan tertumpu pada benang bedah. Ukur benang bedah tidak dapat diabsorpsi, baik yang dikemas dalam keadaan kering maupun dalam cairan, segera setelah dikeluarkan dari kemasannya, tanpa proses pengeringan atau pengkondisian.

Ukur diameter benang bedah pada tiga tempat, pada seperempat, setengah dan tiga per empat dari panjangnya. Dalam hal benang bedah yang dikepang dengan ukuran lebih dari 3-0 (ukuran metrik 2), buat pengukuran pada dua titik yang tegak lurus sesamanya dan gunakan nilai rata-rata sebagai diameter yang teramati pada titik tersebut.

Pada pengukuran benang bedah multifilamen, jepitkan bagian dari lilitan yang akan diukur dengan penjepit sedemikian sehingga lilitan terletak melalui bagian tengah dasar alat ukur. Sambil memegang lilitan benang pada bidang yang sama dengan dasar alat ukur, regangkan dengan alat sesuai misalnya dengan cara meletakkan ujung lilitan yang bebas di sekeliling silinder atau gulungan dan diberi beban lebih kurang setengah dari batas tarikan simpul untuk benang bedah tidak steril kelas I dengan ukuran tersebut, hati-hati agar lilitan tidak terpelintir. Ukur diameter pada tempat-tempat yang telah ditentukan dan hitung harga rata-ratanya.

DIFRAKSI SINAR-X <811>

Setiap bentuk hablur dari suatu senyawa menghasilkan pola difraksi sinar-X yang khas. Pola difraksi ini dapat dihasilkan baik dari hablur tunggal maupun dari bentuk serbuk (berisi sejumlah hablur) suatu bahan. Jarak antara dan intensitas relatif puncak terdifraksi dapat digunakan untuk analisis kualitatif dan kuantitatif bahan bentuk hablur. Teknik difraksi serbuk paling sering digunakan pada identifikasi secara rutin dan penetapan kemurnian relatif bahan bentuk hablur. Namun sejumlah kecil cemaran umumnya tidak terdeteksi dengan metode difraksi sinar-X dan untuk pengukuran kuantitatif diperlukan persiapan contoh dengan hati-hati untuk menghindari efek orientasi yang sering terjadi.

Metode serbuk mempunyai keuntungan dibandingkan dengan metode lain karena cara ini umumnya tidak merusak contoh (persiapan contoh umumnya terbatas pada penggerusan untuk menjamin orientasi acak pada contoh dan efek kerusakan senyawa obat oleh sinar-X umumnya tidak terjadi). Penggunaan data difraksi hablur tunggal adalah untuk penetapan bobot molekul dan analisis struktur hablur

pada tingkat atom. Namun difraksi hablur tunggal dapat digunakan untuk menunjang pola spesifik serbuk sebagai wakil dari fase tunggal.

Zat padat Zat padat dapat diklasifikasikan sebagai hablur, bukan hablur atau campuran kedua bentuk tersebut. Pada bahan bentuk hablur, molekul atau atom tertata dalam susunan tiga dimensi yang disebut kisi dalam partikel padat. Tatanan komponen molekul ini tidak terdapat dalam bahan bukan hablur. Zat padat bukan hablur kadang-kadang disebut sebagai kaca atau zat padat amorf bila susunan yang terulang tidak terdapat dalam seluruh susunan tiga dimensi. Mungkin juga terdapat susunan hanya dalam satu atau dua dimensi, disebut fase mesomorfik (hablur cair). Walaupun bahan bentuk hablur umumnya dianggap mempunyai bentuk morfologi luar yang tertentu, tetapi hal ini bukan keharusan untuk analisis difraksi sinar-X.

Susunan molekul yang relatif acak pada zat bukan hablur menyebabkan penyebaran sinar-X yang kurang koheren, menghasilkan puncak difusi yang lebar dalam pola difraksinya. Pola difraksi sinar-X nya sangat berbeda dengan zat bentuk hablur yang memberikan pola difraksi yang tajam.

Banyak senyawa yang dapat membentuk hablur, dengan lebih dari satu jenis kisi hablur. Pada suhu dan tekanan tertentu, hanya satu bentuk hablur yang stabil secara termodinamik. Karena laju perubahan dari fase polimorf metastabil ke fase stabil mungkin sangat lambat, adalah hal biasa menemukan beberapa hablur polimorf dalam senyawa obat pada kondisi normal.

Di samping polimorfisma, banyak senyawa membentuk solvat hablur dengan molekul pelarut sebagai bagian integral dari struktur hablur. Seperti halnya tiap polimorfisma mempunyai pola sinar-X yang spesifik, demikian juga solvatnya. Kadang-kadang perbedaan pola difraksi antara polimorfisma yang berlainan relatif kecil sehingga harus dievaluasi dengan hati-hati sebelum membuat kesimpulan. Dalam beberapa hal, polimorfisma dan atau solvatnya menunjukkan perbedaan laju disolusi. Oleh karena itu pada skala waktu ketersediaan hayati senyawa obat, terdapat perbedaan dalam jumlah obat yang terlarut, sehingga menyebabkan kesetaraan biologis yang nyata pada berbagai bentuk sediaan obat.

Prinsip dasar Berkas sinar-X monokromatis yang terkolimasi terdifraksi dalam berbagai arah bila jatuh pada hablur yang berotasi atau serbuk hablur yang berorientasi acak. Hablur bertindak sebagai kisi-kisi difraksi tiga dimensi terhadap radiasi ini. Fenomena ini ditunjukkan oleh hukum Braggs yang menyatakan bahwa difraksi (interferensi konstruktif) hanya dapat terjadi bila gelombang yang terhambur dari bagian berbeda dari hablur, dengan arah yang spesifik, melalui jarak tempuh yang perbedaannya merupakan angka integral *(n)* dari panjang gelombang *(λ)*. Pada keadaan tersebut, gelombang berada dalam fase. Kondisi ini dinyatakan dengan persamaan Bragg:

$$\frac{n\lambda}{2\,sin\,\theta} = d_{hkl}$$

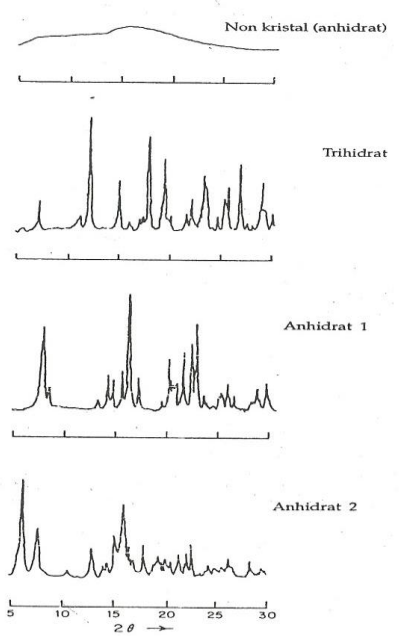
d_{hkl} adalah jarak interplanar; θ adalah sudut difraksi.

Sekumpulan bidang dalam ruang dapat diberi indeks dalam 3 bilangan bulat, umumnya disebut sebagai indeks Miller. Indeks ini merupakan bilangan kebalikan dan dibulatkan sampai bilangan terkecil dari perpotongan suatu bidang sepanjang sumbu sesuai dengan tiga tepi satuan sel yang tidak paralel (satuan dasar kristalografi). Dimensi satuan sel diperoleh dari jarak sepanjang ketiga sumbu *a,b,c* dan sudut antaranya α, β dan γ. Jarak interplanar untuk sekumpulan tertentu bidang paralel *hkl* dinyatakan dalam d_{hkl}. Tiap kumpulan bidang demikian dapat menunjukkan tingkat difraksi yang lebih tinggi dan nilai *d* untuk kumpulan bidang terkait *nh, nk, nl* berkurang dengan faktor 1/*n* (*n* merupakan bilangan bulat 2, 3, 4 dan seterusnya). Setiap kumpulan bidang dalam kristal mempunyai hubungan dengan sudut difraksi Bragg yang terkait (untuk λ tertentu).

Amplitudo dari berkas sinar-X yang terdifraksi dari kumpulan bidang tergantung pada sinar atom hablur sebagai berikut: 1) posisi tiap atom dalam dalam satuan sel 2) faktor penyebaran atom 3) masing-masing gerakan panas. Faktor lain yang langsung dapat mempengaruhi intensitas sinar terdifraksi adalah: 1) intensitas dan panjang gelombang radiasi; 2) volume contoh bentuk hablur; 3) penyerapan sinar-X oleh contoh dan 4) susunan peralatan percobaan yang digunakan untuk merekam pada intensitas. Oleh karena itu, kondisi percobaan sangat penting dalam pengukuran intensitas difraksi.

Hanya beberapa bidang Bragg yang dapat menimbulkan difraksi bila sinar-X monokromatis melalui hablur tunggal. Teknik perekaman intensitas semua bidang *hkl* yang mungkin terdifraksi melibatkan pergerakan hablur tunggal dan media perekam. Perekaman data ini dilakukan dengan teknik fotografi (film) atau dengan detektor radiasi.

Berkas sinar yang melalui sejumlah besar hablur kecil berorientasi acak menimbulkan kerucut sinambung sinar terdifraksi dari tiap kumpulan bidang kisi. Tiap kerucut berhubungan dengan difraksi dari berbagai bidang yang mempunyai jarak interplanar. Intensitas dari refleksi Bragg ini dapat direkam dengan film atau detektor radiasi. Sudut Bragg dapat diukur dengan mudah dari film, tetapi dengan adanya detektor radiasi telah memungkinkan untuk membuat difraktometer yang dapat langsung mengukur sudut ini. Intensitas dan jarak *d* lebih mudah ditentukan dengan difraktometer serbuk yang menggunakan detektor radiasi daripada metode film. Mikrofotometer sering digunakan pada pengukuran intensitas yang teliti dari film.



Pola sebuk yang khas yang diperoleh dari empat fase padat Ampisilin

Salah satu contoh dari pola serbuk yang diperoleh dari empat jenis fase padat ampisilin ditunjukkan pada gambar di atas. Pola difraksi ini diperoleh dari difraktometer serbuk yang dilengkapi dengan detektor Geiger Muller menggunakan radiasi Cu K_α yang disaring dengan nikel.

Radiasi Sumber radiasi utama yang digunakan untuk difraksi sinar-X adalah tabung hampa udara dengan tembaga, molibden, besi dan krom sebagai anoda; sinar-X dari tembaga umumnya digunakan untuk senyawa organik. Pada setiap radiasi ini terdapat unsur yang dapat menahan radiasi K_β dan meneruskan radiasi K_α (digunakan nikel pada radiasi tembaga). Dalam hal ini radiasi praktis menjadi monokromatis. Pemilihan radiasi yang akan digunakan tergantung pada sifat serapan zat dan kemungkinan fluoresensi oleh atom yang terdapat dalam contoh.

[Perhatian Hati-hati bekerja dengan radiasi, bagi yang belum terbiasa menggunakan peralatan sinar-X, harus minta bantuan ahlinya. Penggunaan yang salah dapat membahayakan operator].

Sediaan uji Untuk memperbaiki orientasi acak hablur (dan pada teknik film untuk menghindarkan terjadinya pola berbintik), contoh digerus halus dalam mortir. Tekanan penggerusan dapat menimbulkan perubahan fase, oleh karena itu dianjurkan untuk memeriksa pola difraksi dari contoh yang tidak digerus.

Pada umumnya, bentuk partikel hablur cenderung membuat contoh menunjukkan derajat orientasi terpilih dalam alat pemegang contoh. Hal ini terutama terlihat pada hablur bentuk jarum atau bentuk lempeng yang pada pengurangan ukuran partikel menghasilkan jarum atau lempeng yang lebih halus. Orientasi terpilih dalam contoh mempengaruhi intensitas relatif dari berbagai refleksi.

Beberapa teknik penanganan khusus dapat digunakan untuk mengurangi orientasi pilihan, tetapi teknik memperkecil ukuran partikel adalah cara yang terbaik.

Bila diperlukan pengukuran sudut Bragg yang sangat teliti, dapat ditambahkan sejumlah kecil baku internal pada contoh. Ini memungkinkan dilakukannya kalibrasi pada film atau alat perekam. Jika dilakukan perbandingan dengan nilai pada literatur untuk *d*, difraktometer harus dikalibrasi. Baku yang tersedia mencakup nilai *d* hingga 0,998 nm. Tetradekanol dapat digunakan (d = 3,963 nm) untuk jarak yang lebih besar.

Serapan radiasi oleh contoh ditentukan oleh jumlah dan jenis atom yang dilalui sinar-X. Matriks organik umumnya menyerap lebih sedikit radiasi terdifraksi dibandingkan dengan matriks anorganik. Oleh karena itu, dalam penetapan kuantitatif sangat penting dibuat kurva baku antara jumlah zat dan intensitas pada jarak *d* tertentu untuk zat yang ditetapkan dalam matriks yang sama dengan matriks tempat senyawa yang akan dianalisis.

Dalam analisis kuantitatif, umumnya ditambah baku pembanding dalam jumlah yang diketahui pada sejumlah bobot contoh yang akan dianalisis. Ini memungkinkan menetapkan jumlah zat relatif terhadap baku pembanding yang ditambahkan. Baku pembanding yang digunakan harus mempunyai densitas yang lebih kurang sama dan karakteristik penyerapan yang sama dengan contoh. Lebih penting lagi pola difraksinya tidak tumpang tindih sedikitpun dengan bahan yang dianalisis. Dengan kondisi ini didapatkan hubungan linier antara intensitas garis dan kadar. Dalam hal tertentu, jumlah bahan bentuk hablur sekecil 10% masih dapat ditentukan dalam matriks padat.

Identifikasi bahan bentuk hablur dapat dilakukan dengan membandingkan pola difraksi sinar-X yang diperoleh dari zat yang diketahui dengan pola difraksi zat yang belum diketahui. Perbandingan intensitas (perbandingan intensitas puncak dari jarak *d* tertentu dengan intensitas puncak terkuat dalam pola difraksi), dan jarak *d* yang digunakan dalam perbandingan. Bila *Baku Pembanding (BPFI)* tersedia, dapat dibuat pola pembanding primer dengan menggunakan alat dan kondisi yang sama seperti pada zat uji. Pada kebanyakan hablur organik adalah tepat merekam pola difraksi yang mencakup nilai 2 θ dari rentang sedekat mungkin 0º hingga 40º. Kesesuaian antara contoh dan baku pembanding harus dalam batas presisi kalibrasi difraktometer untuk sudut difraksi (harga 2 θ harus dapat diulang sampai ±0,10º hingga 0,20º), sedangkan intensitas relatif antara contoh dan

baku pembanding dapat berbeda hingga 20%. Untuk jenis contoh lain (seperti garam anorganik) mungkin perlu memperluas daerah 2 θ yang dicacah hingga jauh melampaui 40º.

ELASTISITAS <821>

Metode I

Ukur panjang bahan tanpa diregangkan (*L* cm). Letakkan salah satu ujung bahan pada penjepit, ujung yang lain pada penjepit yang dapat digerakkan oleh dinamometer pegas atau alat lain yang sesuai sedemikian rupa sehingga bahan dapat meregang sesuai arah elastisitas. Ujung bahan harus terikat kuat, misalnya dengan penjepit untuk menghindari kemungkinan bahan terlepas selama diberi beban. Beri tanda pada bahan yang terletak di antara 2 penjepit sehingga jarak antara masing-masing tanda lebih kurang 50 cm (*l* cm). Tambahkan beban secara bertahap pada penjepit bergerak hingga tercapai 10 N per cm lebar (lebih kurang 1 kgf per cm) dan usahakan beban penuh tersebut diperoleh dalam waktu 5 detik sejak peregangan dimulai. Ukur panjang bahan antara 2 tanda dalam cm segera setelah diberi beban penuh (*s* cm).

Pertahankan beban dan pastikan beban tidak bertambah selama waktu peregangan antara 55 detik hingga 65 detik. Kemudian hentikan tegangan secepat mungkin dan usahakan agar bahan tidak sampai melilit. Lepaskan bahan dari penjepit kemudian lipat secara longgar dan berbiku-biku dengan lipatan antara 15 cm hingga 20 cm. Biarkan bahan selama 4,75 menit hingga 5,25 menit sejak tegangan dihentikan. Untuk bahan berperekat, sebelum dilepas dari penjepit, rapatkan ujung-ujung bahan ke arah memanjang sepanjang bahan dengan bagian berperekat di sebelah dalam. Buka lipatan dan ukur panjang bahan antara 2 tanda, dinyatakan dalam cm (*r* cm).

Hitung panjang peregangan sempurna dengan rumus:

$$\left(\frac{L_s}{l}\right)$$

dan hitung panjang setelah diregangkan sempurna

$$\left(\frac{L_r}{l}\right)$$

Ulangi pengujian menggunakan contoh lain, dan hitung harga rata-rata.

Metode II

Untuk bahan berbentuk pipa yang elastis ke arah bagian yang melebar, potong sepanjang 10 cm. Tandai kedua titik pengukuran melalui bagian yang melebar, dengan jarak tidak kurang dari 50% dari lebar bahan yang datar. Berikan beban seberat 20 N (lebih kurang 2 kgf) dengan cara menggerakkan jari atau batang yang dimasukkan ke dalam tabung.

ELEKTROFORESIS <831>

Elektroforesis adalah metode analisis fisika berdasarkan migrasi partikel bermuatan yang terlarut atau terdispersi, dalam larutan eletrolit di bawah medan listrik

Mobilitas elektroforetik adalah kecepatan gerak dalam meter per detik partikel bermuatan di bawah pengaruh medan listrik 1 volt per meter dan dinyatakan dalam meter persegi per volt detik. Untuk alasan praktis dinyatakan dalam sentimeter persegi per volt detik. Mobilitas dapat ditetapkan hanya untuk elektrolit tertentu di dalam kondisi percobaan operasional yang tepat

ALAT

Alat untuk elektroforesis, selain elektroforesis gel poliakrilamida, terdiri atas komponen utama sebagai berikut.

1. Sumber tenaga yang sesuai yang dapat menyediakan arus searah dan dilengkapi dengan peralatan untuk menunjukkan dan mengatur tegangan atau arus yang digunakan; sirkuit tambahan dapat digabungkan untuk menstabilkan tegangan.
2. Bejana elektroforesis yang biasanya berbentuk empat persegi panjang dan terbuat dari kaca atau plastik kaku, dengan dua bak ganda yang terpisah, anode dan katode, berisi larutan elektrolit.

Pada satu kompartemen dari tiap bak dicelupkan elektrode, sebagai contoh platina atau grafit, yang dihubungkan dengan sirkuit terisolasi pada terminal yang sesuai dari sumber tenaga membentuk anode dan katode. Permukaan cairan dalam kedua bak dipertahankan sama tinggi untuk mencegah penyedotan. Kontak antara kompartemen dalam dan luar dari tiap-tiap bak ganda dibuat dengan jembatan kertas elektroforesis atau dengan melubangi bagian tengah dengan beberapa lubang atau metode lain yang sesuai. Bejana elektroforesis dilengkapi dengan penutup kedap udara yang dapat mempertahankan kelembaban udara jenuh selama percobaan dan mengurangi penguapan pelarut. Alat pengaman dapat digunakan untuk memutuskan arus jika tutup dibuka. Jika daya listrik yang diukur melebihi 10 W, sebaiknya dinginkan penyangga

3. Alat pembawa penyangga

Elektroforesis bidang Bidang penyangga, sebelumnya dibasahi dengan larutan penghantar yang sama dan dicelupkan masing-masing ujungnya ke dalam kompartemen tiap bak yang tidak berisi elektrode, dilekatkan dengan kuat pada pembawa yang sesuai yang dirancang untuk mencegah difusi

elektrolit penghantar, seperti bingkai horisontal, penyangga bentuk V yang terbalik atau permukaan serba sama dengan titik kontak pada jarak antara yang sesuai.

Elekroforesis gel Alat terdiri dari sebuah lempeng kaca (misalnya kaca obyek) dengan suatu lapisan gel yang dilapiskan di atas seluruh permukaan dengan ketebalan serba sama. Hubungan antara gel dan larutan penghantar dipengaruhi dalam berbagai cara tergantung pada tipe dari peralatan yang digunakan. Harus diperhatikan untuk mencegah terjadinya kondensasi uap air atau pengeringan lapisan padat.

4. Alat pengukur atau pendektesi

Peralatan untuk elektroforesis gel poliakrilamida terdiri dari dua wadah dapar terbuat dari bahan yang sesuai seperti poli-(metil metakrilat) yang dipasang vertikal satu di atas lainnya. Tiap wadah dilengkapi dengan elektrode platna. Elektrode dihubungkan dengan sumber tenaga yang memungkinkan pengoperasian pada arus konstan atau pada tegangan konstan. Untuk gel batang, bagian dasar wadah sebelah atas mempunyai beberapa pegangan yang sama jaraknya dari elektrode.

Metode

ELEKTROFORESIS GEL-AGAR

Metode I

Letakkan sebuah bingkai logam atau plastik yang sesuai pada lempeng kaca, lekatkan tepi bagian dalam pada lempeng dengan sejumlah kecil *Media A cair,* letakkan lempeng di atas permukaan yang datar dan tuang secukupnya *Media A cair* yang sebelumnya diinokulasi dengan *Inokulum organisme uji A* 1% sehingga menghasilkan lapisan dengan ketebalan 1,2 mm hingga 1,6 mm. Biarkan media membeku, angkat bingkai dan buat tidak kurang 32 lubang, dengan diameter lebih kurang 1 mm, dalam media dengan cara sedemikian hingga larutan dapat ditempatkan dalam bentuk disain kuadrad Latin atau blok teracak dan mempunyai jarak yang cukup untuk pemisahan komponen.

Masukkan sejumlah 5 µl masing-masing dari 4 larutan yang tertera pada monografi dalam lubang sesuai disain yang dipilih. Pindahkan lempeng yang telah disiapkan ke dalam alat elekroforesis dan masukkan ke dalam tiap bak sejumlah volume sama *Media A* cair, yakinkan bahwa posisi lempeng datar. Dengan menggunakan sumbu yang terdiri dari lapisan ganda kain jerap tiras yang dibasahi dengan *metode A cair* hubungkan isi kompartemen yang sesuai dari tiap-tiap bak dengan media pada pada lempeng yang sudah disiapkan; untuk hal yang terakhir ini sumbu harus mencapai 2 cm melewati media padat dan ditekan hati-hati supaya terjadi kontak. Tutup bejana dan berikan tegangan antara elektrode untuk menghasilkan tegangan 15 hingga 20 volt per cm panjang lapisan *Media A*, sebaiknya menggunakan sumber tegangan yang distabilkan. Selama elektroforesis alirkan air atau cairan pendingin lain yang sesuai melalui lempeng logam untuk mencegah suhu naik di atas 15°. Dalam udara dengan kelembaban tinggi, kondensasi uap air dapat terjadi pada permukaan lapisan *Media A* jika ventilasi kotak dan pendinginan tidak terkendali dengan baik.

Biarkan elektroforesis berlangsung hingga pemisahan dari zat yang akan ditetapkan telah tercapai . Lepaskan elektrode, angkat lempeng kaca, tutupi dan inkubasi pada suhu 30° hingga 35° selama 18 jam, sambil dijaga jangan sampai lapisan media menjadi kering. Ukur diameter, pada suhu 90° terhadap arah migrasi, dari zone inhibisi yang dihasilkan oleh larutan pembanding dan setiap zone yang sesuai yang dihasilkan oleh zat uji. Hitung hasil presentase dari zat uji.

Metode II

Lakukan *Metode I* dengan modifikasi sebagai berikut : gunakan masing-masing *Media B, Media B cair* dan *inokulum organisme uji B* sebagai ganti *Media A, Media A cair* dan *inokulum organisme uji A*.

Berikan tegangan antara elektrode untuk menghasilkan tegangan 25 hingga 30 volt per cm dari panjang lapisan *Media B*. Biarkan elektroforesis selama 2 jam.

ELEKTROFORESIS GEL-AGAROSE

Gunakan lempeng kaca dengan dimensi yang sesuai yang pada permukaannya melekat erat lapisan del tipis *Agarose FE*, dengan ketebalan serba sama. Gunakan *larutan elektrolit I* untuk menyeimbangkan agarose. Totolkan secara terpisah pada gel 2 hingga 3 µl larutan yang disiapkan seperti tertera pada monografi. Tutup bejana, hubungkan elektrode pada sumber tenaga dan biarkan elektroforesis pada arus 1 hingga 2 mA per cm lebar gel pada tegangan 300 volt selama lebih kurang 10 menit. Lepaskan elekrode, angkat lempeng kaca dan warnai gel menggunakan larutan *toluidina biru P* 0,1%, hilangkan kelebihannya dengan pencucian. Evaluasi gel seperti yang tertera dalam monografi.

ELEKTROFORESIS GEL – AGAROSE PATI

Gunakan lempeng kaca dengan ukuran yang sesuai. Tempatkan sebuah bingkai logam atau plastik pada lempeng kaca, lekatkan tepi bagian dalam pada lempeng dengan sejumlah kecil *Media C cair*, letakkan lempeng pada suatu permukaan yang datar dan tuangkan secukupnya *Media C cair* untuk menghasilkan lapisan dengan ketebalan lebih kurang 1 mm. Biarkan media membeku, angkat bingkai dan buat 2 buah lubang dengan diameter 1 mm pada permukaan media. Lubang harus berjarak 5 cm satu sama lainnya dan 5 cm dari salah satu ujung lempeng.

Masukkan kedalam lubang sejumlah 5 µl masing-masing larutan seperti tertera pada monografi,

tuangkan ke dalam masing-masing kompartemen bejana sejumlah volume yang cukup *Larutan elektrolit II* dan letakkan lempeng gel menghadap ke atas, di dalam bejana, pastikan bahwa lempeng datar. Dengan menggunakan sumbu yang terdiri dari dua lapisan kain tiras penjerap dan dibasahi dengan *Larutan elektrolit II*, hubungkan isi kompartemen yang sesuai dari masing-masing bak dengan media padat pada lempeng yang disiapkan hingga katode dihubungkan pada ujung akhir lempeng yang berlubang; sumbu harus mencapai 2 cm melewati media padat dan ditekan perlahan-lahan hingga terjadi kontak. Tutup bejana dan berikan tegangan 20 volt per cm panjang lapisan media, sebaiknya menggunakan sumber tegangan yang distabilkan. Biarkan elektroforesis berlangsung selama 30 menit, lepaskan elektrode dan angkat lempeng kaca. Gunakan prosedur yang sama seperti tertera diatas, lapisi gel dengan Lapisan *Media A cair* yang sebelumnya telah di inokulasi dengan *inokulum organiseme uji A* 1% untuk menghasilkan lapisan dengan ketebalan 1,2 hingga 1,6 mm. Inkubasi pada suhu 30° hingga 35° selama 18 jam dan ukur zone inhibisi yang dihasilkan.

ELEKTROFORESIS SELULOSA ASETAT

Jika tidak dinyatakan lain gunakan *Metode I.*

Metode I

Isi bak pada alat dengan larutan elektrolit seperti tertera pada monografi. Rendam lembaran selulosa asetat dengan ukuran yang sesuai selama 5 menit dalam larutan yang sama dan tekan lembaran agar kering di antara kertas saring. Totolkan secata terpisah pada lembaran pada titik-titik 1 cm dari ujung anode dengan jarak 2,5 cm satu sama lainnya, 1 µl masing-masing larutan seperti tertera pada monografi. Atur tegangan seperti tertera pada monografi dan lakukan elektroforesis menurut waktu yang telah ditentukan. Tekan lembaran agar kering dan rendam ke dalam larutan yang dibuat sebagai berikut: 1 g *kalium heksasianoferat(III) P* dalam 50 mL air dan tambahkan 2 mL larutan jenuh *besi(III) klorida heksahidrat P*. Cuci dengan larutan *asam ortofosfat P* 5% hingga latar belakang sepucat mungkin dan akhirnya cuci dengan air. Amati elektroforetogram.

Metode II

Isi bak dengan *campuran dapar barbital pH 8,6*. Jika tidak dinyatakan lain gunakan lembaran selulosa asetat terpisah untuk masing-masing larutan seperti tertera pada monografi dan totolkan 2,5 µl larutan dalam bentuk pita 10 mm, atau jika digunakan lembaran lebih sempit, totolkan 0,25 µl larutan per mm lebar lembaran. Berikan medan listrik yang sesuai hingga pita yang paling cepat bergerak tidak kurang dari 30 mm. Pita dicat dengan larutan *hitam naftalena 12B P* 0,5% dalam campuran *metanol P* dan asam asetat 5M (90:10) selama 5 menit, kemudian warna dihilangkan dengan campuran *metanol P* dan asam asetat 5M (81:19) hingga latar belakang sedapat mungkin transparan. Ukur serapan pita pada 600 nm dengan alat yang mempunyai respons linier di atas rentang tidak kurang dari 0 hingga 3, (seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>). Hitung hasil rata-rata dari 3 kali pengukuran pada tiap lembar.

ELEKTROFORESIS KERTAS

Isi bak bejana dengan larutan elektrolit seperti tertera pada monografi.

Totolkan secara terpisah pada titik sepanjang garis penotolan (lebih kurang 13 cm dari salah satu ujung *Kertas elektroforesis*), 1 cm dari tepi kertas dan dengan jarak penotolan tidak kurang dari 2,5 cm sejumlah volume larutan yang dibuat seperti tertera pada monografi .

Biarkan bercak kering dan kemudian tempatkan ujung kertas yang dekat dengan garis penotolan dalam kompartemen yang sesuai dari bak anode dan ujung lain dalam kompartemen yang sesuai dari bak katode. Basahi kertas menggunakan larutan elektrolit dengan cara yang sesuai (misalnya gunakan sikat, mulai dari ujung hingga tempat garis penotolan). Lembaran tempat contoh ditotolkan tidak boleh dibasahi. Tutup bejana, biarkan larutan elektrolit berfungsi melintasi garis penotolan, jika perlu tutup alat hingga terhindar dari cahaya, hubungkan kabel pada sumber tenaga dan hidupkan arus. Atur tegangan hingga lebih kurang 20 volt per cm kertas antara bak dan lakukan elektroforesis selama waktu yang ditetapkan atau hingga zat pemberi tanda telah menempuh jarak yang ditetapkan, jika perlu di tempat gelap, dengan aliran udara dan amati di bawah lampu ultra violet (254 nm).

ELEKTROFORESIS GEL POLIAKRILAMIDA

Gel dapat dibuat dalam tabung (gel batang), satu larutan digunakan untuk tiap batang, atau dapat dibuat antara lempeng kaca (gel lempeng), beberapa larutan digunakan untuk tiap lempeng.

Metode I

Buat *Campuran gel A* pada suhu ruang segera sebelum digunakan. Tuangkan ke dalam tabung kaca bersih 7,5 cm x 0,5 cm yang tertutup bagian dasarnya, hingga jarak sama (lebih kurang 1 cm) dari masing-masing ujung atas. Pada bagian dasar tidak boleh ada gelembung udara yang terperangkap. Tutup campuran gel dalam tabung dengan lapisan air untuk menghilangkan udara dan biarkan memadat. Pembentukan gel umumnya memerlukan waktu lebih kurang 30 menit dan sempurna jika terbentuk batas tajam antara gel dan lapisan air. Hilangkan lapisan air. Isi pencadang bawah dengan *Dapar tris-glisina pH* 8,3. Pasang tabung, yang tutupnya telah dilepaskan, ke dalam pemegang karet di dalam pencadang atas dan turunkan ke posisi sedemikian hingga bagian dasar tabung terendam dalam larutan dapar dalam pencandang bawah.

Totolkan larutan, yang dibuat seperti tertera pada monografi dan diencerkan dengan volume sama larutan jenuh *sukrosa P*, satu larutan pada bagian atas dari masing-masing gel. Tuangkan dengan hati-hati *Dapar tris-glisina pH* 8,3 pada bagian atas larutan hingga seluruh tabung terisi penuh, kemudian tambahkan lagi larutan dapar yang sama pada pencadang atas. Tambahkan 0,2 mL larutan *biru bromofenol P*. Hubungkan elektrode pada sumber tenaga dan lakukan elektroforesis pada arus tetap 1 mA per tabung selama 30 menit, kemudian naikkan menjadi 3 mA per tabung. Matikan arus jika pita biru bromofenol telah bergerak melalui gel hampir mendekati pencadang bawah. Angkat masing-masing tabung dari alat dan keluarkan gel dengan melepaskannya di bawah air dengan kawat baja tahan karat halus atau dengan menyuntikkan air antara gel dan dinding tabung dengan alat suntik yang dilengkapi jarum halus dan keluarkan dari tabung dengan ujung pipet.

Prosedur pewarnaan Rendam gel dalam *hitam naftalena LP* dalam tabung uji selama 1 jam, pindahkan ke dalam wadah plastik yang tertutup dengan dinding berlubang dan aduk dalam asam asetat 1 M selama 1 malam untuk menghilangkan kelebihan zat warna. Gel dapat disimpan dalam asam asetat 1 M. Evaluasi gel seperti yang tertera dalam monografi.

Metode II

Lakukan seperti *Metode I* dengan modifikasi sebagai berikut: gunakan *Campuran gel B* sebagai ganti *Campuran gel A*. Tempatkan larutan yang dibuat seperti tertera pada monografi, satu larutan pada bagian atas dari masing-masing gel.

Prosedur pewarnaan Rendam gel dalam larutan *asam trikloroasetat P* 12,5%. Selama tidak kurang dari 1 jam. Untuk tiap 10 mL larutan asam yang digunakan tambahkan 0,5 mL larutan *biru asam 90 P* 0,25% dan biarkan selama 1 malam. Masukkan larutan pewarna dan cuci gel dengan tidak kurang dari satu kali penggantian asam asetat 1 M. Setelah dipindahkan dari pencucian simpan gel dalam asam asetat 1 M. Evaluasi seperti tertera pada monografi.

Pereaksi

Agarose FE Gunakan kualitas untuk elektroforesis.

Larutan elektrolit I Campur 50 mL *asam asetat glasial P* dan 800 mL air, atur pH hingga 3,0 dengan *litium hidroksida P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan elektrolit II Larutkan 1,015 g *kalium fosfat dibasa P* dan 340 mg *kalium fosfat monobasa P* dengan air hingga 1000 mL.

Kertas elektroforesis Kertas saring yang sesuai (Whatman 3 MM atau kualitas yang sama) yang telah dicuci secara kromatografi selama 16 jam dengan campuran *aseton P* dan air (2:1). Setelah pengeringan, potong kertas menjadi lembaran dengan ukuran yang sesuai.

Campuran gel A Campur air, *Larutan A, Larutan B* dan larutan *amonium persulfat P* 0,14% (1:1:2:4). Buat gel segera sebelum digunakan.

Campuran gel B Campur 1 bagian *volume larutan A,* 2 bagian *volume larutan B, urea P* secukupnya hingga kadar 8 M (11,5 g untuk volume akhir 24 mL) dan air secukupnya hingga volume total 7 bagian volume. Jika perlu hangatkan hingga suhu tidak lebih dari 40° sampai urea larut. Larutan diawaudarakan dan tambahkan 1 bagian volume larutan *amonium persulfat P* 0,56%. Buat gel segera sebelum digunakan.

Inokulum organisme uji A Biakkan *Bacillus subtilis* (NCTC 8236) pada suhu 37° hingga 39° selama 7 hari pada permukaan *Media A yang mangan(II) sulfat P* 0,001%. Gunakan air steril, cuci pertumbuhan, yang sebagian besar terdiri dari spora, dan encerkan hingga diperoleh suspensi yang sesuai; derajat pengenceran harus ditetapkan berdasarkan percobaan. Suspensi yang sesuai umumnya mengandung antara 10^7 spora dan 10^8 spora mer mL. Suspensi dapat disimpan untuk waktu yang lama pada suhu tidak lebih dari 4°.

Inokulum organisme uji B Buat seperti pada *Inokulum organisme uji A*, tetapi menggunakan *Media B* sebagai ganti *Media A*.

Media A

Pepton P	6 g
Digesti pankreatik kasein P	4 g
Ekstrak daging sapi P	1,5 g
Ekstrak ragi P	3 g
D-glukosa monohidrat	1 g
Agar P	15 g
Air secukupnya hingga	1000 mL

Sterilkan dengan pemanasan dalam otoklaf. Segera sebelum digunakan atur pH hingga 6,5 dengan penambahan asam hidroklorida 0,1 N.

Media A cair Buat seperti tertera pada *Media A* menggunakan bahan yang sama tanpa menggunakan *agar P*.

Media B

Pepton P	3,0 g
Digesti pankreatik kasien P	2,0 g
Ekstrak daging sapi P	750 mg
Ekstrak ragi P	1,5 g
Agar P	10,0 g
Air secukupnya hingga	1000 mL

Sterilkan dengan pemanasan dalam otoklaf. Segera sebelum digunakan atur pH hingga 6,5 dengan penambahan asam hidroklorida 0,1 N.

Media B cair Buat seperti tertera pada *Media B* menggunakan isi yang sama tanpa menggunakan *agar P*.

Media C

Agarosse FE	10	g
Pati terhidrolisa	10	g
Larutan elektrolit II secukupnya hingga	1000	mL

Tambahkan *agarose FE* dan *pati terhidrolisa* pada larutan elektrolit dan panaskan dalam uap jenuh pada suhu 121° hingga larut. Pertahankan gel yang dilelehkan pada suhu 50° sampai saat digunakan.

Dapar yang digunakan untuk penotolan

Tris (hidroksimetil) metilamina P	1,5	g
Asam hidroklorida 1 N	12	mL
Urea P	96	g
Air secukupnya hingga	200	mL

Larutan A

Tris (hidroksimetil) metilamina P	36,6	g
N,N,N',N'-Tetrametiletilendiamina P	0,23	mL
Asam hidroklorida 1 N	48,0	mL
Air secukupnya hingga	100	mL

Larutan B

Akrilamida P	30,0	g
N,N'- metilenbisakrilamida P	735	mg
Air secukupnya hingga	100	mL

ESTIMASI DISTRIBUSI UKURAN PARTIKEL DENGAN PENGAYAK ANALITIK <835>

Pengayakan adalah salah satu metode paling konvensional untuk mengelompokkan serbuk dan granul berdasarkan distribusi ukuran partikel. Pengayak dari kain tenun akan memisahkan partikel berdasarkan ukuran dimensi menengah (contohnya luas atau lebar). Pengayakan secara mekanis adalah metode yang paling sesuai untuk sebagian besar partikel yang berukuran lebih besar dari 75 µm. Untuk ukuran partikel yang lebih kecil, bobot yang ringan tidak memiliki gaya yang cukup untuk melawan gaya permukaan kohesi dan adhesi yang menyebabkan partikel saling melekat satu sama lain dan melekat pada pengayak selama pengayakan, yang menyebabkan partikel tertahan tidak melewati pengayak. Untuk sejumlah zat, cara agitasi seperti pengayakan udara-jet atau pengayakan sonik merupakan cara yang lebih sesuai. Meskipun demikian, pengayakan terkadang dapat digunakan untuk beberapa ukuran partikel yang lebih kecil dari 75 µm ketika metode ini bisa divalidasi. Dalam sediaan farmasi, pengayakan biasanya dipilih untuk mengelompokkan tingkat kekasaran dari serbuk dan granul. Metode ini sering dipilih untuk mengelompokkan serbuk dan granul berdasarkan pada ukuran partikel, dan pada umumnya penetapan dilakukan dalam keadaan kering.

Keterbatasan metode pengayakan diantaranya adalah membutuhkan zat uji bentuk serbuk atau granul dalam jumlah yang cukup besar (biasanya tidak kurang dari 25 g, tergantung pada densitas serbuk atau granul dan diameter ayakan), dan kesulitan dalam pengayakan serbuk atau granul yang berminyak atau gaya kohesi lain, yang cenderung menyebabkan pengayak tersumbat. Metode ini pada dasarnya merupakan perhitungan dua dimensi ukuran karena seringkali yang melewati celah ayakan tergantung dari lebar dan ketebalan dibandingkan dengan panjang.

Metode ini dimaksudkan untuk memperkirakan distribusi ukuran partikel total dari zat tunggal. Metode ini tidak dimaksudkan untuk menentukan proporsi partikel yang melewati atau tertahan dalam satu atau dua pengayak.

Perkiraan distribusi ukuran patikel tertera dalam *Metode Pengayakan Kering*, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. Jika terdapat kesulitan dalam melakukan pengayakan (contoh, zat yang tidak mudah melalui pengayak) atau jika perlu menggunakan pengayak yang lebih halus pada akhir pengayakan (di bawah 75 µm), dapat dipertimbangkan penggunaan metode lain untuk pemisahan partikel.

Pengayakan harus dilakukan pada kondisi yang tidak menyebabkan kelembaban zat uji meningkat atau berkurang. Kelembaban relatif ruangan selama pengayakan dilakukan harus dikendalikan untuk mencegah terjadinya peningkatan atau penurunan kelembaban yang disebabkan oleh zat uji. Uji pengayakan secara analitik biasanya dilakukan pada kelembaban ruang. Kondisi khusus yang dipakai oleh zat tertentu harus dijelaskan dalam masing-masing monografi.

Prinsip Pengayakan Analitik Pengayak analitik dibuat dari tenunan kawat, yang ditenun secara sederhana yang diasumsikan bentuknya seperti jaring persegi dan dilekatkan pada dasar wadah silinder yang terbuka. Dasar dari metode pengayakan adalah menyusun pengayak berdasarkan derajat kekasaran yang meningkat, kemudian zat uji ditempatkan pada pengayak paling atas.

Saringan pengayak digunakan untuk standarisasi periode agitasi, kemudian bobot zat yang tertahan pada setiap pengayak ditimbang saksama. Hasil uji menunjukkan persentase bobot serbuk dalam setiap rentang ukuran pengayak.

Proses pengayakan untuk memperkirakan distribusi ukuran patikel pada serbuk sediaan farmasi tunggal umumnya digunakan untuk memperoleh

partikel yang sedikitnya 80% mempunyai ukuran lebih besar dari 75 µm. Parameter ukuran yang berperan dalam menentukan distribusi ukuran partikel dengan pengayakan secara analitik adalah panjang sisi terkecil dari lubang persegi pengayak yang dilewati partikel.

Uji Pengayak

Uji pengayak untuk uji farmasi sesuai dengan edisi terbaru *International Organization of Standardization Spesification* ISO 3310-1 : Uji Pengayak – Persyaratan Teknis dan Pengujian (lihat *Tabel 1*). Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan pengayak ISO seperti tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1. Ukuran dari seri pengayak standar untuk berbagai keperluan

Nominal Pengayak berdasarkan ISO			Nomor Pengayak US	Nomor Pengayak yang direkomendasikan USP (mikron)	Nomor Pengayak Eropa	Nomor Pengayak Jepang
Ukuran Utama	Ukuran tambahan					
R 20/3	R 20	R 40/3				
11,20 mm	11,20 mm	11,20 mm			11200	
	10,00 mm					
		9,50 mm				
	9,00 mm					
8,00 mm	8,00 mm	8,00 mm				
	7,10 mm					
		6,70 mm				
	6,30 mm					
5,60 mm	5,60 mm	5,60 mm			5600	3,5
	5,00 mm					
		4,75 mm				4
	4,50 mm					
4,00 mm	4,00 mm	4,00 mm	5	4000	4000	4,7
	3,55 mm					
		3,35 mm	6			5,5
	3,15 mm					
2,80 mm	2,80 mm	2,80 mm	7	2800	2800	6,5
	2,50 mm					
		2,36 mm	8			7,5
	2,24 mm					
2,00 mm	2,00 mm	2,00 mm	10	2000	2000	8,6
	1,80 mm					
		1,70 mm	12			10
	1,60 mm					
1,40 mm	1,40 mm	1,40 mm	14	1400	1400	12
	1,25 mm					
		1,18 mm	16			14
	1,12 mm					
1,00 mm	1,00 mm	1,00 mm	18	1000	1000	16
	900 µm					
		850 µm	20			18
	800 µm					
710 µm	710 µm	710 µm	25	710	710	22
	630 µm					
		600 µm	30			26
	560 µm					
500 µm	500 µm	500 µm	35	500	500	30
	450 µm					
		425 µm	40			36
	400 µm					
355 µm	355 µm	355 µm	45	355	355	42
	315 µm					
		300 µm	50			50
	280 µm					
250 µm	250 µm	250 µm	60	250	250	60
	224 µm					
		212 µm	70			70
	200 µm					
180 µm	180 µm	180 µm	80	180	180	83
	160 µm					

Nominal Pengayak berdasarkan ISO			Nomor Pengayak US	Nomor Pengayak yang direkomendasikan USP (mikron)	Nomor Pengayak Eropa	Nomor Pengayak Jepang
Ukuran Utama	Ukuran tambahan					
R 20/3	R 20	R 40/3				
		150 µm	100			100
	140 µm					
125 µm	125 µm	125 µm	120	125	125	119
	112 µm					
		106 µm	140			140
	100 µm					
90 µm	90 µm	90 µm	170	90	90	166
	80 µm					
		75 µm	200			200
	71 µm					
63 µm	63 µm	63 µm	230	63	63	235
	56 µm					
		53 µm	270			282
	50 µm					
45 µm	45 µm	45 µm	325	45	45	330
	40 µm					
		38 µm			38	391

Pemilihan pengayak harus mencakup seluruh rentang ukuran partikel zat uji. Susunan pengayak disarankan mempunyai peningkatan bukaan lubang pengayak sebesar $\sqrt{2}$ Susun ayakan dengan bukaan terbesar di bagian paling atas dan pengayak dengan bukaan terkecil di bagian paling bawah. Gunakan satuan mikrometer atau milimeter dalam menunjukkan bukaan pengayak. *[Catatan Jumlah mesh dalam tabel hanya untuk tujuan konversi]*. Pengayak terbuat dari baja tahan karat, sedangkan kuningan, atau kawat non-reaktif lainnya kurang disukai.

Kalibrasi dan kalibrasi ulang pengayak sesuai dengan edisi terbaru dari ISO 3310-1. Sebelum digunakan, perhatikan pengayak secara saksama dari penyimpangan atau kerusakan, terutama pada sambungan bingkai kasa. Kalibrasi pengayak secara optik untuk mengestimasi rata-rata ukuran awal, dan variabilitas awal dari mesh ayakan. Gunakan *Bola Kaca Standar* untuk evaluasi efektivitas bukaan pengayak pada rentang ukuran 212 sampai 850 µm. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, lakukan analisis pengayakan dalam suhu ruang terkendali dan kelembaban relatif sekitar.

Pembersihan Pengayak Pada umumnya, pengayak harus dibersihkan hanya menggunakan udara jet atau dengan mengalirkan cairan. Jika beberapa lubang tetap tersumbat oleh partikel, sebagai upaya terakhir sikat hati-hati.

Sampel uji Jika bobot contoh tidak dinyatakan dalam monografi, gunakan bobot antara 25 dan 100 g, tergantung pada kerapatan ruahan contoh dan gunakan pengayak dengan diameter 200 mm. Untuk pengayak dengan diameter 76 mm, jumlah contoh yang dapat ditampung sekitar 1/7 dari yang dapat ditampung pengayak dengan diameter 200 mm. Tentukan bobot contoh yang paling tepat dari hasil uji pengayakan dengan menimbang saksama dari bobot yang berbeda, seperti 25, 50, dan 100 g, untuk periode waktu yang sama pada pengocok mekanik. *[Catatan Jika hasil uji serupa pada contoh dengan bobot 25 g dan 50 g, tetapi contoh dengan bobot 100 g menunjukkan persentase yang lebih rendah melalui pengayak halus, maka ukuran contoh dengan bobot 100 g terlalu banyak]*. Jika hanya contoh dengan bobot 10 sampai 25 g yang tersedia, pengayak dengan diameter lebih kecil dengan spesifikasi mesh yang sama bisa digunakan, tetapi titik akhirnya harus ditentukan ulang. Penggunaan zat uji yang memiliki massa lebih kecil (contoh, kurang dari 5 g) mungkin diperlukan. Untuk zat dengan kerapatan partikel tampak yang rendah, atau untuk zat yang sebagian besar terdiri dari partikel dengan bentuk sangat isodiametrikal, diperlukan bobot contoh di bawah 5 g dengan kasa 200 mm untuk menghindari penahanan berlebih pada pengayak. Selama validasi metode analisis pengayak, diharapkan bahwa masalah penyumbatan pada pengayak ini dapat terlihat.

Jika kadar air contoh cenderung bertambah atau berkurang secara signifikan karena kelembaban yang berubah-ubah, maka uji harus dilakukan dalam ruangan yang dikendalikan dengan tepat. Demikian pula jika contoh diketahui menghasilkan muatan elektrostatik, perlu dipastikan bahwa muatan tersebut tidak mempengaruhi analisis. Untuk meminimalkan efek statis dapat ditambahkan bahan antistatik, seperti silikon dioksida koloidal dan atau aluminium oksida sebanyak 0,5% (b/b). Jika kedua pengaruh tersebut di atas tidak dapat diatasi, maka harus dipilih teknik lain untuk pengukuran partikel.

Metode agitasi Beberapa pengayak yang berbeda dan perangkat agitasi serbuk tersedia secara komersial, yang semuanya dapat digunakan untuk melakukan analisis pengayakan. Namun, perbedaan metode agitasi dapat memberikan hasil analisis

pengayakan dan penentuan titik akhir yang berbeda karena perbedaan jenis dan besarnya gaya yang bekerja pada masing-masing partikel yang diuji. Tersedia metode yang menggunakan agitasi mekanik atau agitasi elektromagnetik, dan yang dapat menginduksi baik mengayun vertikal atau gerakan berputar horizontal, atau ketukkan atau kombinasi ketukkan dengan gerak berputar horizontal. Memasukkan partikel ke dalam aliran udara juga dapat digunakan. Pada hasil harus dinyatakan penggunaan metode agitasi dan parameter agitasi yang digunakan (jika bervariasi), karena perubahan dalam kondisi agitasi akan memberikan hasil yang berbeda untuk analisis pengayakan dan penentuan titik akhir, dan dapat menimbulkan kegagalan dalam kondisi tertentu.

Penentuan Titik Akhir Analisis uji pengayakan lengkap apabila bobot pada setiap pengayak tidak berubah lebih dari 5% atau 0,1 g (10% dalam kasus ayakan 76 mm) dari berat sebelumnya pada pengayak. Jika hasil pengayakan kurang dari 5% dari berat total contoh, titik akhir untuk pengayak meningkat dengan perubahan bobot tidak lebih dari 20% dari berat sebelumnya pada pengayak tersebut.

Jika lebih dari 50% dari berat total contoh ditemukan pada satu pengayak, kecuali dinyatakan lain dalam monografi, pengujian harus diulang, tetapi dengan penambahan pengayak yang lebih kasar di atas pengayak yang menampung berat lebih dari 50% pada susunan pengayak.

Metode Pengayakan

Agitasi Mekanik

Metode Pengayakan Kering Timbang saksama masing-masing pengayak dan panci pengumpul dengan ketelitian 0,1 g. Timbang saksama sejumlah contoh masukkan ke dalam pengayak yang paling atas (yang paling kasar) dan pasang penutup. Agitasi susunan pengayak selama 5 menit. Kemudian dengan hati-hati angkat setiap pengayak dari susunannya tanpa ada contoh yang hilang. Timbang ulang setiap pengayak, dan tentukan bobot contoh dalam setiap pengayak. Dengan cara yang sama, tentukan bobot contoh dalam panci pengumpul. Pasang kembali susunan pengayak, dan agitasi selama 5 menit. Angkat dan timbang setiap pengayak seperti cara yang tertera sebelumnya. Ulangi langkah tersebut hingga kriteria titik akhir tercapai (lihat *Penentuan Titik akhir* dalam *Uji Pengayakan*). Setelah analisis selesai, jumlahkan seluruh bobot contoh. Jumlah susut bobot tidak lebih dari 5% bobot awal.

Ulangi analisis dengan contoh baru, tetapi dengan satu kali pengayakan dengan waktu yang setara dengan gabungan waktu pengayakan di atas. Tetapkan bahwa pengayakan memenuhi syarat untuk penentuan titik akhir, jika titik akhir ini telah divalidasi untuk contoh tertentu, maka pengayakan dengan satu waktu dapat digunakan untuk analisis selanjutnya dengan distribusi ukuran partikel berada dalam variasi normal.

Jika ada partikel yang tertahan pada setiap pengayak merupakan agregat bukan berupa partikel tunggal, penggunaan pengayakan kering secara mekanik tidak mungkin memberikan reprodusibilitas yang baik, dan harus menggunakan metode analisis untuk ukuran partikel yang lain.

Metode *Entrainment* Udara

Pengayakan Sifter Sonik dan Udara Jet Berbagai jenis peralatan komersial yang menggunakan aliran udara saat ini tersedia untuk pengayakan. Sistem yang menggunakan pengayakan tunggal pada suatu waktu disebut sebagai pengayakan udara jet. Sistem ini menggunakan metode pengayakan umum yang sama seperti yang dijelaskan dalam *Metode Pengayakan Kering*, tetapi dengan udara jet terstandar sebagai pengganti mekanisme agitasi normal. Ini membutuhkan rangkaian analisis pengayak tunggal dimulai dari pengayak yang paling halus untuk memperoleh distribusi ukuran partikel. Pengayakan udara jet sering menggunakan pengayak yang lebih halus dibanding dengan pengayakan kering biasa. Teknik ini lebih sesuai untuk fraksi yang terlalu besar atau terlalu kecil.

Dalam metode pengayakan sonik, gunakan susunan pengayak dan lakukan uji contoh dalam kolom yang berayun secara vertikal di udara mengangkat contoh dan kemudian kembali ke lubang pengayak dengan sejumlah getaran per menit. Jika menggunakan pengayak sonik, dapat mengurangi jumlah contoh sampai 5 g.

Metode pengayakan udara jet dan pengayakan sonik ini berguna untuk serbuk atau granul ketika teknik pengayakan mekanik tidak mampu memberikan hasil yang memuaskan.

Metode ini sangat tergantung pada dispersi serbuk yang sempurna dalam aliran udara. Persyaratan ini sulit dicapai jika metode yang digunakan di bawah batas rentang pengayakan (yaitu, di bawah 75 µm), jika partikel cenderung lebih kohesif, terutama dengan adanya kecenderungan dari zat tersebut menghasilkan muatan elektrostatik. Untuk keadaan di atas penetapan titik akhir sangat kritis dan sangat penting untuk memastikan bahwa contoh yang lebih besar terdiri dari partikel tunggal dan bukan berupa agregat.

Interpretasi Data mentah harus meliputi bobot contoh, total waktu pengayakan, metode pengayakan yang tepat, pengaturan nilai untuk setiap variabel parameter, dan juga bobot contoh yang tertahan pada setiap pengayak dan dalam panci pengumpul. Data mentah dapat dengan mudah diubah menjadi distribusi bobot kumulatif. Jika ingin menyatakan distribusi bobot rendah kumulatif, rentang pengayak

yang digunakan harus mencakup pengayak yang dapat dilalui oleh semua contoh. Jika selama proses pengayakan terbentuk agregat dari contoh yang tertinggal dalam pengayak, analisis tersebut tidak valid.

IDENTIFIKASI SERAT <841>

Ruangan Terkondisi

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, kondisi ruangan untuk pengujian adalah pada suhu 18° hingga 22° dengan kelembaban relatif 60% hingga 70%.

Penyiapan Sediaan

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi sediaan yang akan diuji bobot, jumlah benang per satuan luas, beban regang minimum dan daya serap, sebelum diuji harus dilepaskan dari gulungan, didiamkan selama tidak kurang dari 24 jam dalam ruang terkondisi seperti tertera di atas dan diuji pada kondisi yang sama.

Identifikasi Serat

KATUN

A. Jika diamati di bawah mikroskop, tiap serat terdiri dari sel tunggal, dengan panjang sampai lebih kurang 4 cm dan lebar sampai lebih kurang 40 µm, berbentuk pipa pipih dengan dinding tebal dan bulat dan sering membelit.

B. Dengan *larutan zink klorida teriodinasi*, serat menjadi ungu.

C. Serat larut dalam *asam sulfat P* 66%. Mengembang secara merata kecuali isi lumen, larut dalam *tembaga(II) oksida amonia LP*. Tidak larut dalam natrium hidroksida 1,25 N.

D. Pada 100 mg zat tambahkan 10 mL *zink klorida-larutan asam format*, panaskan sampai suhu 40° dan diamkan selama 2,5 jam, kocok sekali-sekali: serat tidak melarut.

VISKOSA

Bila pada pengujian identifikasi serat dipakai istilah viskosa yang dimaksudkan adalah viskosa mengkilat atau viskosa tidak mengkilat.

Viskosa mengkilat

A. Jika dalam keadaan kering diamati di bawah mikroskop, serat terlihat terdiri dari lebar yang seragam dan garis-garis membujur paralel yang tersebar tidak sama di daerah lebar. Pada ujung potongan gumpalan bentuknya agak lurus. Pada potongan melintang, terlihat bentuk seperti lingkaran atau elips, dengan diameter lebih kurang 10 µm hingga 20 µm: permukaan serat kelihatan tidak rata.

B. Jika dilihat di bawah mikroskop, dalam *kloralhidrat LP* dan dalam *laktofenol P* serat terlihat jelas, dalam *kresol P* hampir tidak terlihat dan jika diamati antara polaritas silang dalam posisi ortogonal juga tidak terlihat.

C. Dengan *zink klorida LP*, serat menjadi ungu.

D. Larutkan residu yang diperoleh dari sisa pemijaran dalam 5 mL *asam sulfat P*, dengan sedikit pemanasan, biarkan dingin dan tambahkan hati-hati 0,2 mL larutan *hidrogen peroksida P* 3,0%: tidak terjadi warna kuning jingga.

E. Rendam dalam *iodum LP* beberapa menit, buang kelebihan pereaksi dengan menggunakan kertas saring dan tambahkan 0,05 mL hingga 0,1 mL *asam sulfat P* 66%: serat berwarna biru.

F. Tambahkan larutan *floroglusinol P* 1,0% dalam *etanol P* 90%, kemudian tambahkan *asam hidroklorida P*: serat tidak berwarna merah.

G. Serat larut dalam *asam sulfat P* 66%. Mengembang dan larut dalam *tembaga(II) oksida amonia LP*. Tidak larut dalam *asam format P* dan hampir tidak larut dalam natrium hidroksida 1,25 N.

H. Pada 100 mg serat tambahkan 10 mL *zink klorida LP*, panaskan pada suhu 40° dan biarkan selama 2,5 jam sambil sekali-sekali dikocok: serat larut sempurna.

Viskosa tidak mengkilat

Lakukan seperti tertera pada identifikasi *Viskosa mengkilat* dengan modifikasi *A* dan *B*. Bila dilihat di bawah mikroskop, serat terdiri dari partikel berbentuk granul dengan diameter rata-rata 0,25 µm hingga 1µm.

A. Dengan penambahan *hidrogen peroksida LP*: terjadi warna kuning jingga.

B. Partikel berbentuk granul tidak larut.

INDEKS PENGEMBANGAN <851>

Indeks pengembangan adalah volume dalam mL yang ditempati oleh 1 g obat, termasuk musilago yang menempel, setelah mengembang di dalam cairan yang mengandung air selama 4 jam.

Masukkan 1 g obat, seutuhnya atau zat dengan derajat kehalusan seperti tertera dalam masing-masing monografi, ke dalam gelas ukur bersumbat kaca asah 25 mL berskala, tinggi 120 mm sampai 130 mm dengan pembagian skala 0,5 mL. Kecuali dinyatakan lain, basahi obat dengan 1,0 mL *etanol P* (96%), tambahkan 25 mL air dan tutup gelas ukur. Kocok kuat-kuat setiap 10 menit selama 1 jam dan diamkan selama 3 jam. Satu setengah jam setelah pengujian dimulai, hilangkan sebanyak mungkin volume cairan yang tertinggal dalam lapisan obat dan setiap partikel obat yang mengapung pada permukaan cairan dengan cara memutar gelas ukur mengelilingi sumbu tegak. Ukur volume yang ditempati obat,

termasuk musilago yang menempel. Lakukan 3 kali pengujian penetapan pada waktu yang sama. Hitung indeks pengembangan dari rata-rata 3 kali pengujian tersebut.

ISI MINIMUM <861>

Ruang Lingkup Pengujian dan spesifikasi berikut digunakan untuk sediaan krim, gel, losio, salep, pasta, serbuk, aerosol dan sediaan semprot yang dikemas dalam wadah. Untuk mengurangi pengaruh udara yang terperangkap dalam produk yang dinyatakan dalam volume, penetapan isi minimum menggunakan bobot dari volume dengan menghitung bobot jenis sediaan.

Tujuan Penetapan isi minimum bertujuan untuk memastikan bahwa jumlah sediaan yang dimasukkan ke dalam wadah sesuai dengan jumlah yang tertera pada etiket.

Prosedur untuk sediaan bukan aerosol

Untuk wadah yang diberi etiket bobot

Ambil 10 wadah, hilangkan semua etiket yang dapat mempengaruhi bobot pada waktu isi wadah dikeluarkan. Bersihkan dan keringkan dengan sempurna bagian luar wadah dengan cara yang sesuai dan timbang satu per satu. Keluarkan isi secara kuantitatif dari masing-masing wadah, potong ujung wadah, jika perlu cuci dengan pelarut yang sesuai, hati-hati agar tutup dan bagian lain wadah yang pada awal telah ditimbang tidak terpisah. Keringkan dan timbang kembali masing-masing wadah kosong beserta bagian-bagiannya yang telah ditimbang pada penimbangan pertama. Tetapkan bobot bersih masing-masing isi wadah dan rata-rata isi bersih dari seluruh wadah. Perbedaan antara kedua penimbangan adalah bobot bersih isi wadah.

Untuk wadah yang diberi etiket volume

Lakukan prosedur yang sama seperti tertera pada *Untuk wadah yang diberi etiket bobot*. Ubah bobot ke volume menggunakan perhitungan bobot jenis. Pendekatan yang disarankan untuk menetapkan bobot jenis zat uji sebagai berikut:

1. Tara labu tentukur 100-mL berisi 50,0 mL pelarut yang dapat bercampur dengan sediaan yang diuji.
2. Masukkan lebih kurang 25 mL sediaan, kemudian kocok hingga tercampur rata.
3. Timbang ulang labu tentukur (W).
4. Tambahkan pelarut melalui buret sampai tanda, sambil diaduk perlahan. Catat volume yang digunakan dalam buret.
5. Hitung bobot jenis zat uji dengan rumus:

$$\frac{W}{V}$$

W adalah bobot sediaan dalam g; *V* adalah 50,0 mL dikurangi volume pelarut yang digunakan dalam buret untuk mencapai volume labu tentukur 100 mL.

Metode lain dapat digunakan dalam penentuan bobot jenis, tergantung jenis sediaan (misal formulasi non air). Jika wadah kurang dari 25 mL, dapat digunakan labu tentukur dengan skala lebih kecil dan jumlah pelarut disesuaikan.

Prosedur alternatif yaitu tuangkan isi dari 10 wadah ke dalam 10 gelas ukur yang sesuai, hingga seluruh isi keluar dengan sempurna. Catat volume dari masing-masing isi wadah.

Kriteria Keberterimaan

Tahap	Jumlah wadah	Kriteria Keberterimaan
Tahap 1	10	Rata-rata isi bersih dari 10 wadah tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket ***Untuk bobot atau volume sediaan ≤ 60 g atau 60 mL*** - Isi bersih masing-masing wadah tidak kurang dari 90% jumlah yang tertera pada etiket - Jika terdapat 1 wadah yang kurang dari 90% lakukan pengujian terhadap 20 wadah tambahan (tahap 2) ***Untuk bobot atau volume sediaan > 60 g atau 60 mL*** - Isi bersih masing-masing wadah tidak kurang dari 95% jumlah yang tertera pada etiket - Jika terdapat 1 wadah yang kurang dari 95% lakukan pengujian terhadap 20 wadah tambahan (tahap 2)
Tahap 2	20	Rata-rata isi bersih dari total 30 wadah tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket. ***Untuk bobot atau volume sediaan ≤ 60 g atau 60 mL*** Tidak lebih 1 dari 30 wadah yang isinya kurang dari 90% jumlah yang tertera pada etiket ***Untuk bobot atau volume sediaan > 60 g atau 60 mL*** Tidak lebih 1 dari 30 wadah yang isinya kurang dari 95% jumlah yang tertera pada etiket

Prosedur untuk sediaan aerosol dan semprot

Ambil sebanyak 10 wadah, hilangkan semua etiket yang dapat mempengaruhi bobot pada waktu isi

wadah dikeluarkan. Bersihkan dan keringkan dengan sempurna bagian luar wadah dengan cara yang sesuai, dan timbang satu per satu. Keluarkan isi tiap wadah dengan menggunakan cara yang aman, misalnya dengan pendinginan untuk menurunkan tekanan dalam wadah, buka katup, dan tuang. Keluarkan isi yang tertinggal dengan pelarut yang sesuai, kemudian bilas dengan sejumlah kecil *metanol P*. Panaskan wadah, katup, dan bagian lain wadah pada suhu 100º selama 5 menit. Dinginkan dan timbang kembali tiap wadah beserta bagiannya. Perbedaan antara penimbangan pertama dan penimbangan wadah kosong adalah bobot bersih isi wadah. Lakukan perhitungan bobot bersih pada masing-masing wadah yang diuji.

Kriteria keberterimaan
Bobot bersih isi wadah masing-masing dari 10 wadah yang diuji tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket.

JUMLAH BENANG PER SATUAN PANJANG <871>

Pembalut Tidak Meregang

Metode I

Tetapkan jumlah benang per 10 cm, atau jika tidak memungkinkan lakukan pada jarak terpanjang sediaan yang diuji. Jika ukuran atau jumlah unit yang tersedia memungkinkan, ulangi pengujian pada tidak kurang dari 4 posisi lainnya yang dipilih dan mewakili sediaan yang diuji. Kecuali dinyatakan lain pada monografi, hitung jumlah rata-rata benang per 10 cm.

Metode II

Tetapkan jumlah benang per 2,5 cm dengan alat yang sesuai. Jika ukuran atau jumlah unit yang tersedia memungkinkan, ulangi pengujian pada tidak kurang dari 4 posisi lainnya yang dipilih dan mewakili sediaan yang diuji. Kecuali dinyatakan lain pada monografi, hitung jumlah rata-rata benang per 10 cm.

Metode III

Tetapkan jumlah seluruh benang arah memanjang dalam bahan yang tidak meregang dan ukur lebar bahan dihitung dari kedua sisi yang berlawanan. Jika jumlah satuan yang tersedia memungkinkan, ulangi pengujian menggunakan tidak kurang dari 4 satuan lain yang dipilih dan mewakili sediaan yang diuji. Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, hitung jumlah benang rata-rata per 10 cm.

Metode IV

Tetapkan jumlah benang arah memanjang dan arah melebar pada 3 tempat dengan luas 10 cm x 10 cm. Hitung jumlah benang rata-rata 10 cm arah memanjang dan arah melebar.

Jika lebar bahan lebih kecil dari 10 cm, hitung jumlah benang pada seluruh lebar dan hitung jumlah benang per 10 cm berdasarkan lebar yang tertera pada etiket. Jika lebar sediaan lebih besar dari 10 cm, bagian benang yang tidak tertenun dengan sempurna tidak dihitung.

Pembalut Meregang Sempurna

Tetapkan jumlah benang ke arah memanjang pada bahan yang meregang sempurna dengan memberikan beban ke arah melebar 10 N per cm lebar (lebih kurang 1,07 kgf per cm lebar).

Tetapkan jumlah benang ke arah melebar pada saat sediaan meregang sempurna dengan memberikan beban ke arah memanjang 10 N per cm lebar (lebih kurang 1,07 kgf tiap cm lebar). Hitung jumlah benang sepanjang 10 cm. Kecuali jika per cm terdapat 10 benang atau lebih, lakukan penghitungan sepanjang 2,5 cm menggunakan alat yang sesuai. Jika pengukuran bahan tidak mungkin dilakukan pada jarak 10 cm, gunakan ukuran terbesar yang dapat dilakukan. Jika ukuran atau jumlah satuan yang tersedia memungkinkan ulangi pengujian tidak kurang dari 4 posisi lainnya yang dipilih dan mewakili sediaan yang diuji. Kecuali dinyatakan lain pada monografi, hitung jumlah rata-rata benang per 10 cm.

KARBON ORGANIK TOTAL <875>

Karbon Organik Total (KOT) adalah suatu pengukuran tidak langsung molekul organik yang ada pada air untuk penggunaan farmasi, yang diukur sebagai karbon. Molekul organik dalam air berasal dari sumber air, dari sistem pemurnian dan sistem distribusi bahan, dari biofilm yang terbentuk dalam sistem, dan dari pengemasan air steril maupun tidak steril. KOT dapat digunakan sebagai kendali proses untuk mengawasi kinerja unit operasi dalam sistem pemurnian dan sistem distribusi air. Pengukuran KOT tidak dapat menggantikan uji endotoksin atau mikrobiologi. Tetapi, ada hubungan kualitatif antara sumber makanan dan aktivitas mikrobiologi namun tidak ada hubungan langsung secara kuantitatif.

Ada sejumlah metode yang dapat digunakan untuk menganalisis KOT. Bab ini tidak bermaksud membatasi atau mencegah penggunaan teknologi, tetapi merupakan pedoman untuk menilai teknologi tersebut melalui interpretasi hasil pengujian peralatan yang digunakan sebagai uji batas.

Alat yang umumnya digunakan untuk penetapan KOT dalam air untuk penggunaan farmasi dengan cara mengoksidasi molekul organik dalam air untuk menghasilkan karbon dioksida diikuti dengan pengukuran jumlah karbon dioksida yang terbentuk.

Kemudian jumlah karbon dioksida tersebut ditetapkan sebagai kadar karbon organik total.

Semua teknologi harus dapat membedakan antara karbon anorganik, yang mungkin ada dalam air berasal dari sumber seperti CO_2 terlarut dan bikarbonat, CO_2 yang dihasilkan dari oksidasi molekul organik dalam sampel. Perbedaan dapat ditunjukkan baik dengan menetapkan karbon anorganik dan mengurangkan dari karbon total (karbon total merupakan jumlah karbon organik dan karbon anorganik) atau dengan menghilangkan karbon anorganik dari sampel sebelum dioksidasi. Pada waktu menghilangkan karbon anorganik kemungkinan sebagian kecil molekul karbon organik dalam air untuk penggunaan farmasi yang ikut terbuang dapat diabaikan.

AIR RUAHAN

Bab ini mancakup untuk uji ruahan *Air murni*, *Air untuk injeksi*, *Air untuk hemodialisis* dan kondensat *Uap air murni*.

Persyaratan peralatan Metode uji ini dilakukan baik sebagai uji langsung (*on-line*) atau tidak langsung (*off-line*) di laboratorium menggunakan alat yang sudah dikalibrasi. Kesesuaian alat harus ditunjukkan secara berkala seperti dijelaskan di bawah ini. Sebagai tambahan, batas deteksi spesifik dari pabrik pembuat harus kurang atau sama dengan 0,05 mg karbon per Liter (0,05 bpj karbon).

Jika pengujian air untuk keperluan pengawasan mutu, pastikan bahwa alat dan data berada di bawah pengawasan yang memadai. Metode dan lokasi pengambilan contoh untuk pengukuran langsung maupun tidak langsung harus dapat menggambarkan kualitas air yang digunakan. Produksi, distribusi dan penggunaan air mempengaruhi pemilihan metode pengukuran secara langsung atau tidak langsung.

Baku Pembanding *1,4-Benzokuinon BPFI*; *Sukrosa BPFI*.

Air Pereaksi Gunakan air yang memiliki tingkat KOT tidak lebih dari 0,1 mg per Liter. *[Catatan Persyaratan konduktivitas mungkin diperlukan untuk memastikan kehandalan metode].*

Wadah Kontaminasi bahan organik dari wadah dapat menghasilkan nilai KOT yang tinggi. Oleh karena itu, gunakan alat gelas atau wadah contoh yang telah dibersihkan secara sempurna dari residu organik. Metode apapun yang secara efektif mampu menghilangkan bahan organik dapat digunakan, seperti yang tertera pada *Pencucian Peralatan Kaca* <1331>. Gunakan *Air* untuk pembilasan akhir.

Larutan baku Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, timbang saksama sejumlah *Sukrosa BPFI*, larutkan dalam *Air Pereaksi*, hingga kadar lebih kurang 1,19 mg per Liter (0,50 mg karbon per Liter).

Larutan kesesuaian Sistem Timbang saksama sejumlah *1,4-Benzokuinon BPFI*, larutkan dalam *Air Pereaksi*, hingga kadar lebih kurang 0,75 mg per Liter (0,50 mg karbon per Liter).

Kontrol Air Pereaksi Gunakan sejumlah tertentu *Air Pereaksi* yang sama dengan yang digunakan pada pembuatan *Larutan Baku* dan *Larutan Kesesuaian Sistem*.

Larutan uji Gunakan contoh air yang diperoleh secara langsung maupun tidak langsung yang sesuai dan dapat mewakili kualitas air yang digunakan.

Larutan kontrol lain Siapkan sejumlah larutan pereaksi blangko atau larutan spesifik lainnya yang diperlukan untuk menetapkan garis dasar alat atau penyesuaian kalibrasi dengan mengikuti instruksi dari pabrik pembuat, dan lakukan pengukuran blangko untuk mendapat nilai nol alat.

Kesesuaian Sistem Lakukan pengujian *Kontrol Air Pereaksi* pada alat dan rekam respons, r_W. Ulangi pengujian menggunakan *Larutan baku*, dan rekam respons, r_S. Hitung respons *Larutan baku* yang telah dikoreksi, yang merupakan batas respons, dengan mengurangkan respons *Kontrol Air Pereaksi* dari respons *Larutan baku*. Batas teoritis 0,50 mg karbon per Liter setara dengan respons *Larutan baku* terkoreksi, $r_S–r_W$. Uji *Larutan kesesuaian sistem* pada alat, dan rekam respons, r_{SS}. Hitung respons *Larutan kesesuaian sistem* terkoreksi dengan mengurangkan respons *Kontrol Air Pereaksi* dengan respons *Larutan kesesuaian sistem*, $r_{SS} – r_W$. Hitung persentase efisiensi respons *Larutan kesesuaian sistem* dengan rumus:

$$100\frac{(r_{ss}-r_w)}{(r_s-r_w)}$$

r_{SS} adalah respons alat dari *Larutan kesesuaian sistem;* r_W adalah respons alat dari *Kontrol Air Pereaksi*; dan r_S adalah respons alat dari *Larutan baku*. Sistem ini sesuai jika efisiensi respons tidak kurang dari 85% dan tidak lebih dari 115% respons teoritis.

Prosedur Lakukan uji pada *Larutan uji* dan rekam respons, r_U. *Larutan uji* memenuhi syarat jika r_U tidak lebih dari batas respons $r_S – r_W$. Metode ini dapat dilakukan menggunakan alat langsung atau tidak langsung yang memenuhi *Persyaratan Peralatan*.

AIR STERIL

Bab ini mencakup untuk uji *Air steril untuk injeksi Air steril murni, Air steril untuk inhalasi.* Persyaratan untuk *Air Steril* mengikuti persyaratan *Air ruahan* dengan pengecualian sebagai berikut.

Persyaratan peralatan Seperti pada *Persyaratan peralatan* dalam *Air ruahan* dengan perbedaan alat harus mempunyai batas deteksi spesifik dari pabrik pembuat kurang atau sama dengan 0,10 mg karbon per Liter (0,10 bpj karbon).

Air Pereaksi Gunakan air yang memiliki tingkat KOT tidak lebih dari 0,5 mg per Liter. *[Catatan Persyaratan konduktivitas mungkin diperlukan untuk memastikan kehandalan metode].*

Larutan baku Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, timbang saksama sejumlah *Sukrosa BPFI*, larutkan dalam *Air*, hingga kadar lebih kurang 19,0 mg sukrosa per Liter (8,0 mg karbon per Liter).

Larutan kesesuaian Sistem Timbang saksama sejumlah *1,4-Benzokuinon BPFI*, larutkan dalam *Air*, hingga kadar lebih kurang 12,0 mg per Liter (8,0 mg karbon per Liter).

Larutan uji Gunakan contoh air yang mewakili kualitas air yang digunakan. Sebelum dibuka, kocok kuat wadah untuk mendapat sampel air yang homogeni.

Kesesuaian sistem Lakukan pengujian *Kontrol Air Pereaksi* pada alat dan rekam respons, r_W. Ulangi pengujian menggunakan *Larutan baku*, dan rekam respons, r_S. Hitung respons *Larutan baku* yang telah dikoreksi, yang merupakan batas respons, dengan mengurangkan respons *Kontrol Air Pereaksi* dari respons *Larutan baku*. Batas teoritis 8,0 mg karbon per Liter setara dengan respons *Larutan baku* terkoreksi, $r_S–r_W$. Uji *Larutan kesesuaian sistem* dalam alat, dan rekam respons, r_{SS}. Hitung respons *Larutan kesesuaian sistem* terkoreksi dengan mengurangkan respons *Kontrol Air Pereaksi* dengan respons *Larutan kesesuaian sistem*, $r_{SS} – r_W$. Hitung persentase efisiensi respons *Larutan kesesuaian sistem* dengan rumus:

$$100\,\frac{(r_{ss} - r_w)}{(r_s - r_w)}$$

r_{SS} adalah respons alat dari *Larutan kesesuaian sistem;* r_W adalah respons alat dari *Kontrol Air Pereaksi*; dan r_S adalah respons alat dari *Larutan baku.* Sistem ini sesuai jika efisiensi respons tidak kurang dari 85% dan tidak lebih dari 115% respons teoritis.

Prosedur Lakukan uji pada *Larutan uji* dan rekam respons, r_U. *Larutan uji* memenuhi syarat jika r_U tidak lebih dari batas respons $r_S – r_W$ yang ditetapkan pada *Kesesuaian sistem* dalam persyaratan *Air steril*.

KEJERNIHAN LARUTAN <881>

A. KEJERNIHAN LARUTAN

METODE VISUAL

Lakukan penetapan menggunakan tabung reaksi alas datar dengan diameter dalam 15-25 mm, tidak berwarna, transparan, dan terbuat dari kaca netral. Bandingkan larutan uji dengan larutan *suspensi padanan* yang dibuat segar, setinggi 40 mm. Bandingkan kedua larutan di bawah cahaya yang terdifusi 5 menit setelah pembuatan suspensi padanan, dengan tegak lurus ke arah bawah tabung menggunakan latar belakang berwarna hitam. Difusi cahaya harus sedemikian rupa sehingga *suspensi padanan I* dapat dibedakan dari air dan *suspensi padanan II* dapat dibedakan dari *suspensi padanan I*. Larutan dianggap jernih apabila sama dengan air atau larutan yang digunakan dalam pengujian dengan kondisi yang dipersyaratkan, atau jika opalesen tidak lebih dari dari *suspensi padanan I.*

Larutan hidrazin sulfat Larutkan dan encerkan 1,0 g *hidrazin sulfat P* hingga 100 mL dengan air, biarkan selama 4-6 jam.

Larutan heksametilentetramin. Larutkan 2,5 g *heksametilentetramin P* dalam labu bersumbat kaca 100,0 mL dengan 25,0 mL air.

Suspensi opalesen primer (suspensi formazin) Dalam wadah yang berisi *Larutan heksametilen-tetramin* tambahkan 25,0 mL *Larutan hidrazin sulfat*. Aduk dan biarkan selama 24 jam. Larutan stabil selama 2 bulan, jika disimpan dalam wadah kaca bebas dari kerusakan permukaan. Suspensi tidak boleh menempel di kaca dan harus dikocok bila akan dipergunakan.

Baku opalesen Encerkan 15,0 mL *Larutan opalesen primer* dengan air sampai 1000,0 mL. Larutan harus dibuat baru dan dapat digunakan 24 jam setelah pembuatan.

Suspensi padanan Siapkan suspensi padanan seperti *Table 1*. Kocok dan aduk sebelum digunakan.

Tabel 1

	I (mL)	II (mL)	III (mL)	IV (mL)
Baku opalesen	5,0	10,0	30,0	50,0
Air	95,0	90,0	70,0	50,0

Baku kekeruhan Siapkan suspensi formazin dengan mencampurkan *Larutan hidrazin sulfat* dengan *Larutan heksametilentetramin* dalam jumlah yang sama dan ditetapkan sebagai baku padanan primer 4000 NTU (*nefelometri turbidity units*). *Larutan padanan I, II, II* dan *IV* masing-masing memiliki nilai 3 NTU, 6 NTU, 18 NTU dan 30 NTU. Penstabil suspensi formazin yang dapat digunakan, untuk menjaga kestabilan, baku kekeruhan encer tersedia secara komersial, dan dapat dipergunakan setelah dibandingkan dengan baku yang dibuat seperti yang telah dijelaskan. Formazin memiliki beberapa karakteristik yang diinginkan sebagai baku kekeruhan yang baik. Jika ingin mendapatkan pengulangan yang baik siapkan dari bahan baku uji. Karakteristik fisika membuatnya menjadi baku kalibrasi. Polimer formazin disusun dari rantai panjang yang berbeda yang berlipat menjadi susunan acak. Hasil ini berada dalam rentang uji yang lebar dari bentuk dan ukuran partikel, yang secara analitik cocok dengan kemungkinan ukuran dan bentuk partikel yang berbeda ditemukan dalam contoh nyata. Oleh karena reprodusibilitas formazin, karakteristik hamburan dan mampu telusur, maka algoritma kalibrasi instrumen dan kriteria kinerja sebagian besar didasarkan pada baku ini.

METODE INSTRUMENTAL

Pendahuluan

Tingkat dari opalesen dapat diterangkan dengan pengukuran menggunakan instrumental dari cahaya yang diserap atau disebarkan pada jumlah kepadatan optik submikroskopis yang tidak homogen dari larutan opalesen dan suspensi. Dua bagian dari teknik tersebut adalah nefelometri dan turbidimetri. Untuk pengukuran kekeruhan dari warna contoh, dapat digunakan pemilihan rasio turbidimetri dan nefelometri.

Efek dari penghamburan cahaya dari partikel suspensi dapat diukur dengan mengamati cahaya yang ditransmisikan (turbidimetri) atau cahaya yang dihamburkan (nefelometri). Perbandingan turbidimetri adalah kombinasi antara nefelometri dan turbidimetri. Turbidimetri dan nefelometri berguna untuk pengukuran dari sedikit suspensi opalesen. Pembuatan suspensi padanan haruslah dengan kondisi yang baik. Untuk pengukuran kuantitatif, perlu digunakan kurva kalibrasi, hubungan antara karakteristik optik dari suspensi dan kadar fase yang terdispersi pada semi-empirik terbaik.

Penentuan opalesen dari warna larutan dilakukan berdasarkan perbandingan turbidimeter atau nefelometer dengan cara pemilihan perbandingan, karena warna dapat menimbulkan gangguan negatif, melemahkan kedua kejadian, menghamburkan cahaya dan menurunkan nilai kekeruhan. Efeknya begitu besar untuk contoh berwarna dimana nefelometer konvensional tidak dapat digunakan.

Pengukuran kejernihan dan opalesen dengan instrumen memberikan lebih banyak uji pengecualian yang tidak akan muncul pada analisa secara visual. Hasil berupa angka lebih banyak dipakai dalam pengamatan kualitas dan proses pengawasan, terutama dalam stabilitas. Sebagai contoh, sebelum data angka dalam stabilitas diproyeksikan untuk penentuan apakah ukuran dari perumusan atau kandungan aktif akan melampaui batas *shelf-life* dari waktu kedaluarsa.

Nefelometri

Ketika larutan memberikan gambaran pada sudut kanan dari arah jatuhnya cahaya, sistem opalesen akan menghadap ke arah bayangan dari partikel larutan (efek *Tyndall*). Pastinya sebagian sorot cahaya masuk, sebagian dari kekeruhan larutan dipancarkan, sebagian lainnya diabsorpsi dan sebagian dihamburkan oleh partikel suspensi. Jika ukuran lebar cahaya dibuat 90^0 dari lebar cahaya, maka cahaya yang dihamburkan oleh partikel suspensi akan dipergunakan untuk menentukan kadar, penyajian angka dan ukuran partikel berpengaruh terhadap sisa tersebar. Suspensi padanan harus mempertahankan tingkat kekeruhan yang tetap konstan, contoh, dan suspensi padanan harus disiapkan dengan kondisi yang sama. Efek *Tyndall* tergantung pada jumlah dan ukuran partikel. Pengukuran nefelometri lebih dapat diandalkan pada jarak kekeruhan yang rendah, karena pada kondisi tersebut terdapat hubungan yang linear antara nilai *nefelometric turbidity unit* (NTU) dengan signal relatif detektor. Tingkat kekeruhan meningkat, tidak semua partikel terpapar bersama cahaya dan radiasi tersebar dari partikel lain menghalangi jalannya menuju ke detektor. Nilai terbesar dari nefelometri, dimana pengukuran dapat diandalkan dibuat pada batas 1750-2000 NTU. Linearitas ditunjukkan dengan membuat kurva kalibrasi menggunakan sekurang-kurangnya 4 titik konsentrasi.

B. KEKERUHAN

Sifat-sifat optik yang dinyatakan sebagai kekeruhan adalah interaksi antara cahaya dan partikel dalam cairan. Hal ini merupakan pernyataan dari peralatan optik yang menyebabkan cahaya lebih dihamburkan dan diserap daripada ditransmisikan secara lurus melalui contoh. Jumlah materi padat dalam suspensi dapat ditentukan dengan pengukuran cahaya yang ditransmisikan. Hubungan linear antara kekeruhan dan kadar diperoleh ketika di dalam suspensi terdapat ukuran partikel yang seragam dan homogen. Hal ini hanya berlaku di dalam suspensi yang sangat encer yang mengandung partikel kecil. Linearitas antara kekeruhan dan kadar didapatkan dengan membuat kurva kalibrasi menggunakan sekurang-kurangnya 4 titik konsentrasi.

Perbandingan kekeruhan

Dalam perbandingan kekeruhan, hubungan dari perhitungan transmisi untuk pengukuran cahaya yang dihamburkan sebesar 90° dapat ditentukan. Prosedur ini digunakan untuk cahaya yang berkurang oleh warna contoh. Pengaruh warna contoh harus dihilangkan dengan menggunakan *infrared light-emitted diode* (*IR LED*) pada 860 nm dari sumber cahaya alat. Instrumen dengan detektor fotodioda menerima dan mengukur hamburan cahaya pada sudut 90° dari contoh serta mengukur hamburan kedepan (cahaya yang dipantulkan) pada bagian depan contoh secara terus menerus dengan mengukur cahaya yang ditransmisikan langsung melalui contoh. Hasil pengukuran dinyatakan dalam satuan NTU (perbandingan) yang diperoleh dengan menghitung perbandingan hamburan cahaya pada sudut 90° cahaya dari hamburan cahaya yang diukur terhadap penjumlahan komponen dari hamburan ke depan dan nilai cahaya yang ditransmisikan. Pada perbandingan turbidimetri pengaruh cahaya menyimpang dapat ditiadakan. Nefelometer digunakan untuk mengukur tingkat opalesen dari warna larutan.

Pengukuran suspensi padanan I-IV dengan perbandingan turbidimeter ditunjukkan dalam hubungan linear antara kadar dan nilai NTU. Suspensi padanan I-IV dapat digunakan sebagai kalibrator untuk instrumen.

Tabel 2

Suspensi Formazin	Nilai opalesen (NTU)
Suspensi padanan I	3
Suspensi padanan II	6
Suspensi padanan III	18
Suspensi padanan IV	30
Baku opalesen	60
Suspensi opalesen primer	4000

Penentuan Opalesen dengan instrumen

Persyaratan dalam monografi dinyatakan dalam metode pemeriksaan visual dengan suspensi padanan. Metode instrumen akan dipergunakan untuk menentukan kepatuhan dengan persyaratan monografi, salah satunya adalah kesesuaian dari instrumen yang diuraikan di bawah antara tetapan dan kalibrasi dengan suspensi padanan I-IV dan dengan air atau dengan pelarut yang digunakannya.

Peralatan

Rasio turbidimeter atau nefelometer dengan pemilihan aplikasi rasio menggunakan sumber cahaya lampu tungsten dengan sensitivitas spektra antara 550 nm yang beroperasi pada filamen warna bersuhu 2700 K, atau IR LED yang memiliki emisi maksimal pada 860 nm dengan panjang gelombang spektra 60 nm. Dapat juga dipergunakan sumber cahaya lainnya yang sesuai. *Photodiode silicon* dan *photomultiplier* biasanya digunakan sebagai detektor dan pencatat perubahan di dalam hamburan cahaya atau tranmisi oleh contoh. Hamburan cahaya pada 90$\pm$2,5° dideteksi oleh detektor pertama. Detektor lainnya mendeteksi kembali dan meneruskan hamburan cahaya sebagai cahaya transmisi. Instrumen yang digunakan dikalibrasi lagi dengan baku untuk mengetahui kekeruhan dan mampu dengan segera menentukan kekeruhan. Hasil uji dinyatakan dalam NTU yang diperoleh dari instrumen dan membandingkan perinciannya dengan masing-masing monografi. Instrumen yang digunakan memiliki spesifikasi yang sesuai.

- Unit pengukuran: NTU adalah dasar kekeruhan dari baku padanan primer formazin. FTU (*Formazin Turbidity Units*) atau FNU (*Formazin Nephelometry Units*) juga dapat digunakan, dan equivalen dengan NTU pada daerah rendah (hingga 40 NTU). Satuan ini dipakai dalam semua metode yang dipergunakan (nefelometri, turbidimetri dan perbandingan kekeruhan)
- Batas pengukuran : 0.01 – 1100 NTU
- Resolusi : 0.01 NTU di dalam batas 0 – 10 NTU, 0,1 NTU di dalam batas 10-100 NTU, dan 1 NTU untuk batas > 100 NTU. Instrumen dikalibrasi dan dikontrol dengan baku padanan formazin.
- Akurasi: 0-10 NTU: ± (2 % dari pembacaan + 0,01) NTU. 10-1000 NTU: ± 5%.
- Keberulangan: 0-10 NTU: ± 0,01 NTU. 10-1000 NTU: ± 2 persen dari nilai perhitungan.
- Kalibrasi: menggunakan 4 suspensi padanan dari formazin dalam batas yang disesuaikan dengan tujuan. Suspensi padanan diuraikan dalam bab ini atau dilakukan kalibrasi ulang pada baku padanan yang sesuai dengan menggunakan suspensi padanan primer.
- Cahaya sesatan: adalah sumber kesalahan yang berarti dalam perhitungan kekeruhan tingkat rendah, cahaya sesatan mencapai detektor dari sistem optik, tetapi tidak sampai terhadap contoh, < 0,15 NTU untuk rentang 0-10 NTU, < 0,5 NTU untuk rentang 10-1000 NTU.

Karakteristik instrumen sesuai persyaratan di atas dan diverifikasi menggunakan suspensi padanan dan diuraikan dengan metode visual yang dapat digunakan sebagai pengganti pemeriksaan visual untuk penentuan ketepatan dengan persyaratan monografi. Peralatan dengan batas atau resolusi, akurasi dan kemampuan pengulangan selain dari yang disebutkan di atas dapat dipergunakan bila telah divalidasi dan mampu untuk penggunaan yang dimaksudkan. Metode pengujian untuk zat atau produk harus divalidasi untuk menunjukkan

kemampuan analisis. Peralatan dan metode harus konsisten dengan sifat dari produk yang diuji.

KERAPATAN SERBUK RUAHAN DAN SERBUK MAMPAT <891>

Kerapatan Serbuk Ruahan

Kerapatan serbuk ruahan adalah perbandingan antara massa serbuk yang belum dimampatkan terhadap volume termasuk kontribusi volume pori antarpartikel. Oleh karena itu, kerapatan serbuk ruahan tergantung pada kepadatan partikel serbuk dan susunan partikel serbuk. Satuan internasional kilogram per meter kubik (1 g/mL = 1000 kg/m^3), karena pengukuran dilakukan dengan menggunakan gelas ukur maka kerapatan serbuk ruahan dinyatakan dalam gram per mL (g/mL). Hal ini dapat juga dinyatakan dalam gram per sentimeter kubik (g/cm^3). Sifat dari kerapatan serbuk tergantung pada penanganannya seperti persiapan, perlakuan, dan penyimpanan. Partikel-partikel dapat dikemas untuk memiliki berbagai kerapatan serbuk ruahan, tetapi sedikit gangguan pada serbuk dapat menyebabkan perubahan pada kerapatan serbuk ruahan. Keberulangan pengukuran yang baik sering kali sulit diperoleh sehingga dalam pelaporan hasil harus dinyatakan secara rinci bagaimana pengukuran tersebut dilakukan. Kerapatan serbuk ruahan ditetapkan dengan mengukur volume contoh serbuk yang telah diayak dan diketahui bobotnya kemudian dimasukkan ke dalam gelas ukur (Metode I), atau menimbang massa serbuk yang telah diketahui volumenya menggunakan volumeter ke dalam sebuah cawan (Metode II) atau pengukuran dengan bejana pengukur (Metode III).

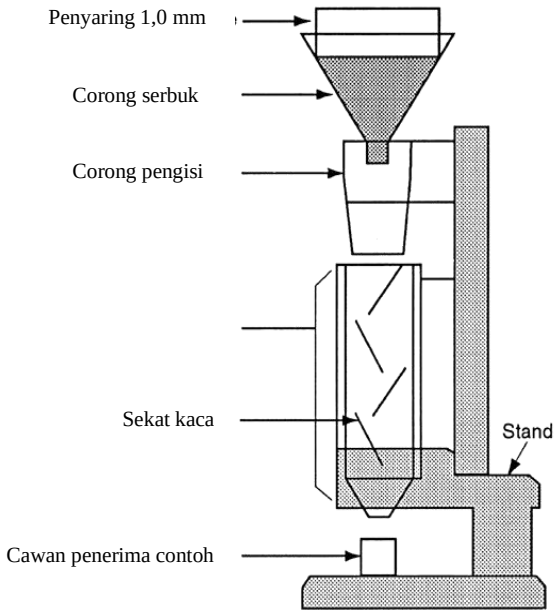
Metode I dan Metode III lebih disukai.

Metode I - Pengukuran Menggunakan Gelas Ukur

Prosedur Sejumlah serbuk yang mencukupi untuk pengujian jika perlu diayak dengan ayakan yang memiliki lubang ayakan yang lebih besar atau sama dengan 1,0 mm untuk memecah gumpalan yang mungkin terbentuk selama penyimpanan; hal ini harus dilakukan secara perlahan untuk mencegah perubahan sifat materi. Timbang saksama lebih kurang 100 g serbuk yang telah diayak, (M), dengan tingkat akurasi 0,1%, masukkan ke dalam gelas ukur 250 mL (dengan skala terkecil 2 mL), tanpa pemampatan. Ratakan permukaan serbuk dengan hati-hati tanpa dimampatkan, jika perlu, dan bacalah volume yang terlihat (V_O) ke skala terdekat. Hitung kerapatan ruahan dalam g/mL dengan rumus M/V_O. Lakukan pengukuran secara berulang. Jika kepadatan serbuk terlalu rendah atau terlalu tinggi, sehingga contoh uji memiliki volume yang belum dimampatkan lebih dari 250 mL atau kurang dari 150 mL, tidak dimungkinkan untuk menggunakan100 g contoh serbuk. Oleh karena itu, jumlah serbuk yang berbeda harus dipilih sebagai contoh uji, sehingga volume serbuk yang belum dimampatkan berada diantara 150 mL sampai 250 mL (volume lebih besar atau sama dengan 60% dari volume gelas ukur); bobot serbuk uji yang digunakan dicantumkan dalam hasil. Untuk serbuk yang memiliki volume antara 50 mL dan 100 mL, gunakan gelas ukur 100 mL dengan skala 1 mL; volume gelas ukur yang digunakan dicantumkan dalam hasil.

Metode II - Pengukuran Menggunakan Volumeter

Peralatan Alat (Gambar 1) terdiri dari corong pada bagian atas yang dilengkapi dengan ayakan 1,0 mm[1]. Corong yang terpasang di atas kotak penyekat berisi empat lempeng penyekat kaca dimana serbuk meluncur dan terpental saat melewatinya. Pada bagian bawah kotak penyekat terdapat corong yang mengumpulkan serbuk dan memungkinkan untuk dituang ke dalam cawan dengan kapasitas tertentu yang dipasang langsung di bawahnya. Cawan bisa berbentuk silinder (volume 25,00 ± 0,05 mL dengan diameter dalam 30,00 ± 2,00 mm) atau persegi (volume 16,39 ± 0,2 mL dengan dimensi dalam 25,4 ± 0,076 mm).



Gambar 1

Prosedur Alirkan serbuk dalam jumlah berlebih melalui alat tersebut ke dalam wadah penampung (yang telah ditara) sampai melimpah. Gunakan wadah penampung dengan volume minimum 25 cm^3 untuk bentuk persegi dan 35 cm^3 untuk bentuk silinder.

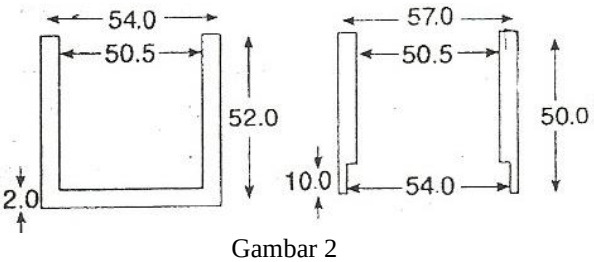
Hati-hati mengikis kelebihan serbuk dari atas wadah yaitu dengan cara gerakan perlahan pinggiran spatula yang tajam secara tegak lurus dengan permukaan atas wadah itu, pertahankan posisi spatula tegak lurus guna menjaga kemasan atau mengikis serbuk dari wadah. Bersihkan dinding luar wadah, dan tentukan bobot, M, dari serbuk dengan tingkat akurasi 0,1%. Hitung kerapatan ruahan, dalam g per mL, dengan rumus:

$$\frac{M}{V_0}$$

V_O adalah volume wadah dalam mL. Hitung rata-rata dari tiga pengukuran menggunakan tiga contoh serbuk yang berbeda.

Metode III Pengukuran Menggunakan Bejana Pengukur

Peralatan Alat terdiri dari sebuah bejana pengukur silinder tahan karat berukuran 100-mL dengan ukuran yang ditetapkan seperti pada Gambar 2.



Gambar 2

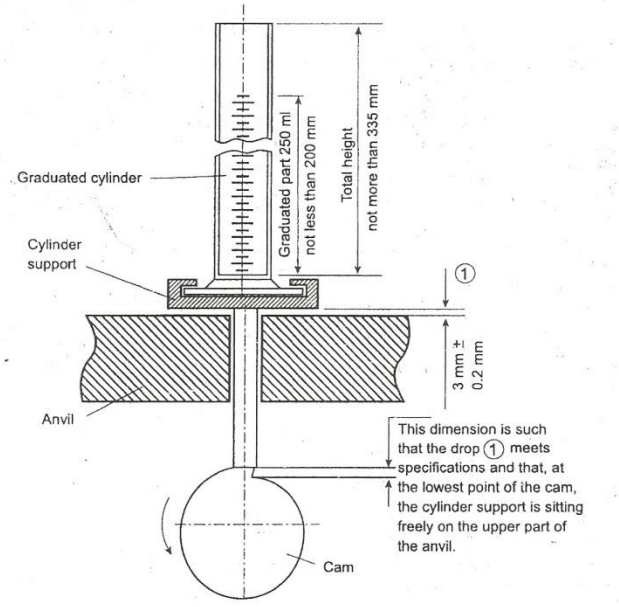
Prosedur Sejumlah serbuk yang mencukupi untuk pengujian jika perlu diayak dengan ayakan yang memiliki lubang ayakan yang lebih besar atau sama dengan 1,0 mm untuk memecah gumpalan yang mungkin terbentuk selama penyimpanan sehingga memungkinkan contoh mengalir bebas ke dalam bejana pengukur (yang telah ditara) sampai berlebih. Secara hati-hati kikis kelebihan serbuk dari bagian atas bejana pengukur seperti yang dijelaskan pada *Metode II*. Tentukan bobot (M_O) serbuk dengan pendekatan 0,1%. Hitung kerapatan serbuk ruahan (g/mL) dengan rumus $M_O/100$, dan catat rata-rata tiga pengukuran menggunakan tiga contoh serbuk yang berbeda.

Kerapatan serbuk mampat adalah tingkatan dari kerapatan serbuk mampat yang diperoleh dengan cara mengetuk secara mekanis gelas ukur atau bejana pengukur yang berisi serbuk. Setelah mengamati volume atau bobot serbuk awal, gelas ukur atau bejana pengukur diketuk secara mekanik, dan pembacaan volume atau bobot dilakukan setelah terjadi perubahan volume atau bobot. Pengetukan secara mekanik didapat dengan cara meninggikan gelas ukur atau bejana pengukur sehingga memungkinkan serbuk untuk turun karena pengaruh bobotnya sendiri sampai jarak tertentu, menurut salah satu dari tiga metode seperti dijelaskan dibawah. Alat yang memutar gelas ukur atau bejana pengukur selama pengetukan mungkin lebih disukai untuk meminimalkan kemungkinan pemisahan massa selama pengetukan.

Metode I

Peralatan Alat (Gambar 3) terdiri dari:

- Sebuah gelas ukur 250 mL (skala 2 mL dengan massa 220 ± 44g)
- Sebuah alat pemampat yang mampu menghasilkan 250±15 ketukan per menit dari ketinggian 3±0,2 mm atau 300±15 ketukan dari ketinggian 14±2 mm.
- Penyangga gelas ukur dengan massa 450±10 g.



Gambar 3

Prosedur Lakukan seperti yang dijelaskan di atas untuk penentuan volume ruah (V_O). Pasang gelas ukur pada penyangga. Lakukan 10, 500, dan 1250 ketukan pada contoh serbuk yang sama dan bacaV_{10},V_{500}, V_{1250} ke satuan gelas ukur terdekat. Jika perbedaan antara V_{500} dan V_{1250} kurang dari atau sama dengan 2mL, maka V_{1250} adalah volume pemampatan. Jika perbedaan antara V_{500} dan V_{1250} melebihi 2 mL, ulangi peningkatan seperti pengetukan 1250, hingga perbedaan antara pengukuran kurang dari atau sama dengan 2 mL. Mungkin diperlukan pengetukan yang lebih sedikit untuk beberapa jenis serbuk, saat divalidasi. Hitung kerapatan serbuk mampat (g/mL) dengan menggunakan rumus M/V_F, V_F adalah volume setelah pengetukan akhir. Lakukan pengukuran secara berulang. Tetapkan ketinggian jatuh serta hasilnya. Jika tidak mungkin untuk menggunakan 100-g contoh uji, gunakan contoh yang dikurangi jumlahnya dan gelas ukur 100-mL (skala 1mL) dengan berat 130 ± 16 g dan terpasang pada dudukan dengan berat 240 ±

12 g. Jika perbedaan antara V_{500} dan V_{1250} kurang dari atau sama dengan 1 mL, maka V_{1250} adalah volume pemampatan. Jika perbedaan antara V_{500} dan V_{1250} melebihi 1 mL, ulangi peningkatan seperti pengetukan 1250, hingga perbedaan antara pengukuran kurang dari atau sama dengan 1 mL. Modifikasi kondisi uji cantumkan dalam laporan hasil.

Metode II

Peralatan dan *Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Metode I* kecuali bahwa alat uji mekanik memberikan tetesan tetap sebesar 3 ± 0,2 mm pada kecepatan 250 ketukan per menit.

Metode III

Peralatan dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Metode III Pengukuran Menggunakan Bejana Pengukur* dalam *Kerapatan Serbuk Ruahan* untuk mengukur kerapatan serbuk mampat menggunakan perlengkapan bejana tertutup seperti *Gambar 2*. Bejana pengukur yang dilengkapi dengan penutup, diangkat 50-60 kali per menit menggunakan alat uji kerapatan serbuk mampat yang sesuai. Lakukan 200 kali pengetukan, buka penutup, dan secara hati-hati kikis kelebihan serbuk dari atas bejana pengukur seperti yang dijelaskan dalam *Metode III Pengukuran Menggunakan Bejana Pengukur* untuk mengukur kerapatan serbuk ruahan. Ulangi prosedur menggunakan 400 kali pengetukan. Jika perbedaan antara dua massa setelah 200 dan 400 pengetukan melebihi 2%, lakukan pengujian menggunakan tambahan 200 kali pengetukan lagi sampai diperoleh perbedaan antara kedua pengukuran kurang dari 2%. Hitung kerapatan serbuk mampat (g/mL) dengan rumus $M_F/100$, M_F adalah massa serbuk pada bejana pengukur. Hitung rata-rata dari tiga pengukuran menggunakan tiga contoh serbuk yang berbeda.

Pengukuran Kompresibilitas Serbuk

Karena interaksi antar partikel yang mempengaruhi sifat ruahan dari serbuk juga mempengaruhi aliran serbuk, perbandingan antara kerapatan serbuk ruahan dan kerapatan serbuk mampat menggambarkan nilai interaksi ini dalam serbuk. Perbandingan ini sering digunakan sebagai indeks kemampuan serbuk mengalir, misalnya *Indeks Kompresibilitas* atau *Perbandingan Hausner* seperti dijelaskan di bawah ini.

Indeks Kompresibilitas dan *Perbandingan Hausner* adalah ukuran dari kecenderungan serbuk yang akan dikompres seperti dijelaskan di atas, yang merupakan kemampuan serbuk untuk mantap dan relatif berguna untuk menetapkan interaksi antar partikulat. Pada serbuk yang mengalir bebas, interaksi tersebut kurang berarti dan nilai kerapatan serbuk ruahan dan serbuk mampat lebih dekat. Untuk bahan yang lebih sukar mengalir, interaksi antar partikel sering lebih besar, dan perbedaan antara kerapatan serbuk ruahan dan serbuk mampat juga besar. Perbedaan ini tercermin dalam *Indeks Kompresibilitas* dan *Perbandingan Hausner*.

Indeks Kompresibilitas Dihitung dengan rumus:

$$100\left(\frac{V_0 - V_F}{V_0}\right)$$

V_0 = volume sebelum dimampatkan
V_F = volume setelah pengetukan

Perbandingan Hausner Dihitung dengan rumus:

$$\frac{V_0}{V_F}$$

Tergantung pada serbuk, indeks kompresibilitas dapat diukur menggunakan V_{10} selain V_0. *[Catatan Jika V_{10} digunakan, harus dicantumkan pada laporan hasil.]*

KESEMPURNAAN MELARUT <901>

Masukkan sejumlah zat seperti tertera dalam masing-masing monografi ke dalam gelas ukur bersumbat kaca 10 mL dengan ukuran lebih kurang 13 mm x 125 mm, dan telah dibersihkan dengan cermat. Dengan menggunakan pelarut seperti tertera dalam masing-masing monografi atau pada etiket, isi gelas ukur hingga hampir ke leher gelas. Kocok hati-hati hingga larut: larutan harus sama jernihnya dengan sejumlah volume sama dari pelarut yang sama, dalam wadah yang serupa, dan diperlakukan dengan cara yang sama.

KESERAGAMAN SEDIAAN <911>

[Catatan Dalam bab ini, satuan dan satuan sediaan adalah sinonim.]

Untuk menjamin konsistensi satuan sediaan, masing-masing satuan dalam bets harus mempunyai kandungan zat aktif dalam rentang sempit yang mendekati kadar yang tertera pada etiket. Satuan sediaan didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang mengandung dosis tunggal atau bagian dari suatu dosis zat aktif pada masing-masing satuan.Persyaratan keseragaman sediaan tidak berlaku untuk suspensi, emulsi, atau gel dalam wadah satuan dosis yang ditujukan untuk penggunaan secara eksternal pada kulit.

Keseragaman sediaan didefinisikan sebagai derajat keseragaman jumlah zat aktif dalam satuan sediaan. Persyaratan yang ditetapkan dalam bab ini berlaku untuk masing-masing zat aktif yang terkandung

dalam satuan sediaan yang mengandung satu atau lebih zat aktif, kecuali dinyatakan lain dalam farmakope.

Keseragaman sediaan ditetapkan dengan salah satu dari dua metode, yaitu *Keragaman bobot* dan *Keseragaman kandungan* (*Tabel 1*). Uji *Keseragaman kandungan* berdasarkan pada penetapan kadar masing-masing kandungan zat aktif dalam satuan sediaan untuk menentukan apakah kandungan masing-masing terletak dalam batasan yang ditentukan. Metode *keseragaman kandungan* dapat digunakan untuk semua kasus.

Uji *Keragaman bobot* diterapkan pada bentuk sediaan berikut:

(B1) Larutan dalam wadah satuan dosis dan dalam kapsul lunak;

(B2) Sediaan padat (termasuk serbuk, granul dan sediaan padat steril) yang dikemas dalam wadah dosis tunggal dan tidak mengandung zat tambahan aktif atau inaktif;

(B3) Sediaan padat (termasuk sediaan padat steril) yang dikemas dalam wadah dosis tunggal, dengan atau tanpa zat tambahan aktif atau inaktif, yang disiapkan dari larutan asal dan dibeku-keringkan dalam wadah akhir dan pada etiket dicantumkan metode pembuatan; dan

(B4) Kapsul keras, tablet tidak bersalut atau tablet salut selaput, mengandung zat aktif 25 mg atau lebih yang merupakan 25% atau lebih terhadap bobot, satuan sediaan atau dalam kasus kapsul keras, kandungan kapsul, kecuali keseragaman dari zat aktif lain yang tersedia dalam bagian yang lebih kecil memenuhi persyaratan keseragaman kandungan.

Uji *Keseragaman kandungan* dipersyaratkan untuk semua bentuk sediaan yang tidak memenuhi kondisi di atas pada uji *Keragaman bobot*. Jika dipersyaratkan uji *Keseragaman kandungan*, industri dapat memenuhi persyaratan ini dengan melakukan uji *Keragaman bobot* jika simpangan baku relatif (SBR) kadar dari zat aktif pada sediaan akhir tidak lebih dari 2%. Penetapan SBR ini berdasarkan data validasi proses dan pengembangan produk industri. SBR kadar adalah simpangan baku relatif kadar per satuan sediaan (b/b atau b/v)dengan kadar tiap satuan sediaan setara dengan hasil penetapan kadar tiapsatuan sediaan dibagi dengan bobot masing-masing satuan sediaan (*Tabel 2*). Jika sediaan diuji *Keragaman bobo t*seperti di atas, *Keseragaman kandungan* harus memenuhi syarat.

Tabel 1 Penggunaan Uji Keseragaman kandungan dan Uji Keragaman bobot untuk sediaan

Bentuk sediaan	**Tipe**	**Sub tipe**	**Dosis dan perbandingan zat aktif**	
			≥ 25 mg dan ≥ 25 %	**< 25 mg atau < 25%**
Tablet	Tidak bersalut		Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
	Salut	Selaput	Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
		Lainnya	Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan
Kapsul	Keras		Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
	Lunak	Suspensi, emulsi, atau gel	Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan
		Larutan	Keragaman bobot	Keragaman bobot
Sediaan padat dalam wadah dosis tunggal	Komponen tunggal		Keragaman bobot	Keragaman bobot
	Multi komponen	Larutan beku kering dalam wadah akhir	Keragaman bobot	Keragaman bobot
		Lainnya	Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan
Larutan dalam wadah satuan dosis dan dalam kapsul lunak			Keragaman bobot	Keragaman bobot
Lainnya			Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan

Tabel 2

Variabel	Definisi	Kondisi	nilai
$\overline{X}$	Rata-rata dari masing-masing kandungan (X_1,X_2,...Xn) yang dinyatakan dalam persentase dari jumlah yang tertera pada etiket		
X_1, X_2, ..., X_n	Kandungan masing-masing satuan sediaan yang diuji, dinyatakan dalam persentase dari jumlah yang tertera pada etiket		
n	Jumlah contoh (jumlah satuan dalam contoh)		
k	Konstanta keberterimaan	Jika n = 10, maka k =	2,4
		Jika n = 30, maka k=	2,0
s	Simpangan baku contoh		$\left[\frac{\sum_{i=1}^{n}\left(x_i-\overline{X}\right)^2}{n-1}\right]^{1/2}$
SBR	Simpangan baku relatif (simpangan baku contoh yang dinyatakan dalam persentase rata-rata)		$\frac{100s}{\overline{X}}$
M (kasus 1) yang digunakan jika T≤101,5	Nilai rujukan	Jika 98,5%≤ $\overline{X}$ ≤101,5%, maka	M= $\overline{X}$ (NP =ks)
		Jika $\overline{X}$ <98,5%, maka	M = 98,5% (NP = 98,5 - $\overline{X}$ +ks)
		Jika $\overline{X}$ >101,5%, maka	M = 101,5% (NP = $\overline{X}$ -101,5% +ks)
M (kasus 2) yang digunakan jika T> 101,5	Nilai rujukan	Jika 98,5%≤ $\overline{X}$ ≤T maka	M= $\overline{X}$ (NP =ks)
		Jika $\overline{X}$ <98,5%, maka	M = 98,5% (NP = 98,5 - $\overline{X}$ +ks)
		Jika $\overline{X}$ >T maka	M = T % (NP = $\overline{X}$ -T+ks)
Nilai keberterimaan (NP)			Rumus umum $\left\|M-\overline{X}\right\|+ks$ (perhitungan diatas dinyatakan untuk kasus yang berbeda)
L1	Nilai keberterimaan maksimum yang diperbolehkan		L1 = 15,0 kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi
L2	Rentang deviasi maksimum dari tiap satuan sediaan yang diuji dari perhitungan nilai M	Pada bagian bawah, tidak ada satupun hasil satuan sediaan yang boleh kurang dari [1-(0,01)(L2)]M. Pada bagian atas tidak ada satupun hasil satuan sediaan yang boleh lebih besar dari [1+(0,01)(L2)]M (berdasarkan nilai L2= 25,0)	L2 = 25,0 kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi
T	Nilai kandungan tiap satuan sediaan pada saat diproduksi, dinyatakan sebagai persentase dari jumlah yang tertera pada etiket. Untuk penggunaan pada farmakope, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, T adalah 100,0%. Untuk tujuan produksi, T adalah nilai yang disetujui oleh industri pada saat produksi.		

Keseragaman Kandungan

Ambil tidak kurang dari 30 satuan dan lakukan seperti berikut untuk bentuk sediaan yang dimaksud. Jika prosedur yang digunakanuntuk penetapan kadar dan uji *Keseragaman kandungan* berbeda, diperlukan faktor koreksi yang akan digunakan untuk memperoleh hasil pengujian.

Sediaan padat Tetapkan kadar masing-masing 10 satuan menggunakan metode analisis yang sesuai. Hitung nilai keberterimaan. (*Tabel 2*).

Sediaan cair atau setengah padat Tetapkan kadar masing-masing 10 satuan menggunakan metode analisis yang sesuai. Lakukan penetapan kadar pada sejumlah tertentu bahan yang ditelah dikocok dan dipindahkan dari masing-masing wadah dalam kondisi penggunaan yang normal dan nyatakan hasil sebagai dosis terbagi. Hitung nilai keberterimaan. (*Tabel 2*).

Perhitungan Nilai Keberterimaan Hitung nilai keberterimaan dengan rumus:

$$\left|M - \overline{X}\right| + ks$$

Keterangan seperti tercantum pada *Tabel 2*.

Keragaman Bobot

Lakukan penetapan kadar zat aktif pada contoh bets yang mewakili menggunakan metode analisis yang sesuai. Nilai ini disebut hasil A, dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket (seperti tertera pada *Perhitungan nilai penerimaan*), dengan asumsi kadar (bobot zat aktif per bobot satuan sediaan) homogen. Ambil tidak kurang dari 30 satuan sediaan dan lakukan seperti berikut untuk bentuk sediaan yang dimaksud.

Tablet tidak bersalut atau bersalut selaput Timbang saksama 10 tablet satu per satu. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap tablet yang dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket darihasil *Penetapan kadar* masing-masing tablet. Hitung nilai keberterimaan.

Kapsul keras Timbang saksama 10 kapsul satu per satu, beri identitas masing-masing kapsul. Keluarkan isi masing-masing kapsul dengan cara yang sesuai. Timbang saksama tiap cangkang kapsul kosong, dan hitung bobot bersih dari isi tiap kapsul dengan cara mengurangkan bobot cangkang kapsul dari masing-masing bobot bruto. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap kapsul dari hasil *Penetapan kadar* masing-masing isi kapsul. Hitung nilai keberterimaan.

Kapsul lunak Timbang saksama 10 kapsul utuh satu per satu untuk memperoleh bobot kapsul, beri identitas tiap kapsul. Kemudian buka kapsul dengan alat pemotong bersih dan kering yang sesuai seperti gunting atau pisau tajam, keluarkan isi, dan bilas dengan pelarut yang sesuai. Biarkan sisa pelarut menguap dari cangkang kapsul pada suhu ruang dalam waktu lebih kurang 30 menit, lindungi terhadap penarikan atau kehilangan kelembaban. Timbang tiap cangkang kapsul, dan hitung bobot bersih isi kapsul. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap kapsul dari hasil *Penetapan kadar* masing-masing isi kapsul. Hitung nilai keberterimaan.

Sediaan padat selain tablet dan kapsul Lakukan seperti tertera pada *Kapsul keras,*. Hitung nilai keberterimaan.

Sediaan cair Timbang saksama sejumlah cairan yang dikeluarkan dari 10 wadah satu per satu seperti penggunaan normal. Jika perlulakukan perhitungan kesetaraan volume setelah penetapan bobot jenis. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap wadah dari hasil *Penetapan kadar*. Hitung nilai keberterimaan.

Perhitungan nilai keberterimaan Hitung nilai keberterimaan seperti pada uji *Keseragaman kandungan*, kecuali kandungan masing-masing satuan diganti dengan perkiraankandungan masing-masing sebagai berikut:

$X_1, X_2, ..., X_n$	=	Perkiraan masing-masing kandungan dari satuan yang diuji, dengan $X_i = w_i \times A/\overline{W}$
$w_1, w_2, ..., w_n$	=	Bobot masing-masing satuan yang diuji pada *Keragaman bobot*
A	=	kandungan zat aktif (persen terhadap jumlah yang tertera pada etiket) yang diperoleh menggunakan metode analisa yang sesuai
$\overline{W}$	=	rata-rata dari bobot masing-masing satuan ($w_1, w_2, ..., w_n$)

KRITERIA

Gunakan kriteria berikut kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

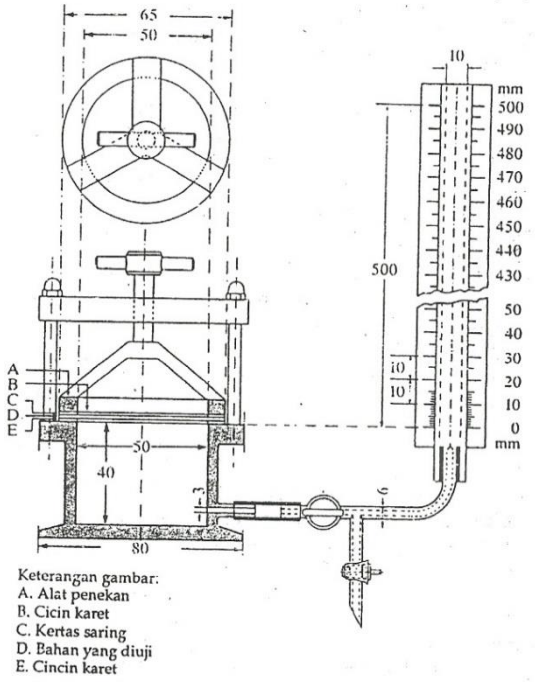
Sediaan padat, setengah padat dan cair Keseragaman sediaan memenuhi syarat jika nilai keberterimaan 10 unit sediaan pertama tidak kurang atau sama dengan L1%. Jika nilai keberterimaan lebih besar dari L1%, lakukan pengujian pada 20 unit sediaan tambahan, dan hitung nilai keberterimaan. Memenuhi syarat jika nilai keberterimaan akhir dari 30 unit sediaan lebih kecil atau sama dengan L1% dan tidak ada satu unitpun kurang dari [1 – (0,01)(L2)]M atau tidak satu unitpun lebih dari [1 + (0,01)(L2)]M seperti tertera pada *Perhitungan nilai keberterimaan* dalam *Keseragaman kandungan* atau *Keragaman bobot.* Kecuali dinyatakan lain L1 adalah 15,0 dan L2 adalah 25,0.

KETAHANAN TERHADAP AIR <921>

Air tidak boleh menembus paling sedikit lima contoh, jika diuji dengan cara berikut.

Alat

Alat yang sesuai (lihat gambar) terdiri dari sel yang dapat memberi tekanan hidrostatik 500 mm air kepada permukaan lingkaran lebih kurang 20 cm^2 air pada sisi tak berperekat dari bahan yang akan diuji. Contoh dijepit pada posisi horizontal menggunakan dua cicin, cincin bawah merupakan bagian dari sel. Permukaan cincin yang berhubungan langsung dengan contoh dilapis dengan bahan salut yang sesuai, seperti karet. Penjepit dikencangkan dengan memutar sekrup untuk mencegah kebocoran air atau bergeraknya contoh selama pengujian. Tekanan hidrostatik dibangkitkan dari tabung vertikal, berdiameter dalam lebih kurang 10 mm, dan dihubungkan dengan dasar sel.



Gambar Alat untuk Pengukuran Ketahanan Terhadap Air (ukuran dalam mm)

Prosedur

Siapkan contoh tanpa dilipat dan tanpa perlakuan tambahan. Isi sel dengan air suhu antara 19° hingga 21°.

Letakkan sampel, berbentuk lingkaran dengan diameter terbesar 5 cm, pada cicin bawah dengan cara menggeser horizontal sedemikian rupa untuk menghindari penyusupan udara antara permukaan air dan permukaan bawah contoh. Tutup permukaan atas dengan kertas saring kering berdiameter 45 mm, letakkan cicin atas dan kencangkan sekrup. Tuangkan air ke dalam tabung sampai diperoleh tinggi air yang dipersyaratkan di atas permukaan contoh. Pertahankan tekanan hidrostatik selama 5 menit kecuali dinyatakan lain dalam monografi, periksa kertas saring. Ulangi prosedur pada lima contoh berikutnya.

KONDUKTIVITAS AIR <925>

Konduktivitas elektrik air adalah pengukuran elektron melalui fasilitas ion yang mengalir. Molekul air berdisosiasi menjadi ion sebagai fungsi dari pH dan suhu, dan menghasilkan konduktivitas air yang dapat diperkirakan. Beberapa gas, khususnya karbon dioksida, mudah larut dalam air dan berinteraksi membentuk ion, mempengaruhi konduktivitas yang dapat diperkirakan, seperti halnya pada pH. Untuk tujuan diskusi ini, ion-ion tersebut dan nilai konduktvitasnya dapat dipertimbangkan sebagai sifat intrinsik air.

Konduktivitas air juga dipengaruhi adanya ion dari luar. Contoh konduktivitas dari ion luar adalah ion klorida dan natrium. Batasan cemaran utama yang diperbolehkan terdapat pada air adalah 0,47 bpj untuk ion klorida dan 0,3 bpj untuk ion amonium. Sebagai kesetimbangan jumlah kation, misal ion natrium, termasuk pada tingkat cemaran yang diperbolehkan untuk mempertahankan elektronetralitas. Ion luar seperti ini mempunyai pengaruh nyata pada kemurnian kimia air dan kesesuaian pada penggunaan di bidang farmasi.

Prosedur pada *Air Ruahan* dibuat untuk pengukuran konduktivitas air seperti *Air Murni*, *Air untuk Injeksi*, air untuk hemodialisis dan kondensat uap air murni. Prosedur dalam bagian *Air Steril* mempersyaratkan pengukuran konduktivitas air seperti pada *Air Murni*, *Air untuk Injeksi*, air untuk inhalasi dan air steril untuk irigasi.

Uji konduktivitas secara langsung memberi pengukuran pada saat yang sama dan kemungkinan untuk memantau proses, membuat keputusan dan mengintervensi pada saat yang sama. Tindakan pencegahan harus dilakukan pada saat pengumpulan contoh air untuk pengukuran konduktivitas. Contoh dapat dipengaruhi oleh metode pengambilan contoh, wadah contoh dan faktor lingkungan seperti konsentrasi karbon dioksida dan uap organik di udara sekitar.

SPESIFIKASI ALAT DAN PARAMETER KERJA

Konduktivitas air harus diukur secara tepat menggunakan peralatan terkalibrasi. Sel konduktivitas konstan, suatu faktor yang menunjukkan sifat geometrik sensor konduktivitas, diketahui memiliki ketelitian ±2%. Tetapan sel dapat diverifikasi secara langsung menggunakan suatu larutan yang diketahui atau dapat tertelusur

konduktivitasnya, atau secara tidak langsung dengan membandingkan pembacaan alat dari sensor konduktivitas yang diuji dengan sensor konduktivitas dari tetapan sel yang diketahui atau yang dapat tertelusur.

Kalibrasi dapat dilakukan dengan mengganti sensor konduktivitas dengan standar nasional dengan ketelitian resistor yang tertelusur dengan akurasi ±0,1% dari nilai tertera atau alat dengan resistivitas yang sesuai dengan tahanan yang dapat diatur misalnya Jembatan Wheatstone, hingga memberi respons seperti yang diinginkan. Skala pada alat ukur membutuhkan kalibrasi secara terpisah sebelum digunakan. Frekuensi rekalibrasi tergantung desain alat, derajat penggunaan dan lain-lain. Alat multi skala memerlukan pengaturan kalibrasi tunggal, rekalibrasi diperlukan diantara setiap penggunaan skala berbeda. Disamping akurasi tetapan secara sensor konduktivitas, akurasi alat harus ±0,1 µS/cm.

Untuk meningkatkan akurasi pengukuran pada jarak konduktivitas yang digunakan, yang mungkin cukup lebar, dan untuk menjamin peralatan kalibrasi yang lengkap, disarankan untuk melakukan verifikasi secara berkala kinerja alat secara keseluruhan. Hal ini dapat dilakukan dengan membandingkan nilai konduktivitas/resistivitas yang terbaca pada alat ukur dengan alat pengukur konduktivitas terkalibrasi secara eksternal. Perbedaan dua nilai konduktivitas atau resistivitas tanpa pengaruh suhu dilakukan tidak lebih dari ±20% atau perbedaan yang dapat diterima berdasarkan titik kritis produksi air dan atau rentang konduktivitas air yang diukur. Dua sensor konduktivitas seharusnya ditempatkan bersama dalam jarak cukup dekat untuk mengukur contoh air yang sama pada kondisi lingkungan yang sama.

Sebagai tambahan untuk metode verifikasi kinerja pada model pengganti tanpa pengaruh suhu, verifikasi kinerja yang mirip dapat dilakukan seperti pada model pengganti suhu untuk menjamin akurasi yang cukup dari alat jika model alat tersebut digunakan untuk analisis kecenderungan atau tujuan lain.

Suhu Pengganti dan Pengukuran Suhu

Suhu mempengaruhi pembacaan konduktivitas contoh. Banyak alat yang dapat mengoreksi secara otomatis pembacaan aktual untuk penunjukan nilainya, yang secara teroritis dapat diamati pada suhu nominal 25°. Hal ini khususnya dilakukan menggunakan sensor suhu yang ditempelkan pada sensor konduktivitas dan suatu algoritma pada sirkuit alat. Algoritma pengganti suhu ini mungkin tidak akurat untuk berbagai tipe air dan cemaran. Oleh sebab itu, milai konduktivitas yang digunakan pada *Tahap 1* untuk *Air ruahan* adalah pengukuran pengganti tanpa pengaruh suhu. Uji konduktivitas lin yang spesifik untuk pengukuran pada suhu 25° dapat menggunakan pengukuran pengganti dengan penguruh suhu atau tanpa pengaruh suhu.

Pengukuran suhu disyaratkan untuk kinerja pada uji Tahap 1. Uji ini menggunakan sensor suhu eksternal yang diletakkan di dekat sensor konduktivitas yang dapat diterima. Ketepatan pengukuran suhu harus ± 2°.

Prosedur berikut harus dilakukan menggunakan alat yang telah dikalibrasi yang memiliki sel sensor konduktivitas yang tetap yang telah ditetapkan secara akurat dan mempunyai fungsi kompensasi suhu tidak berfungsi. Untuk pengukuran langsung atau tidak langsung kesesuaian alat untuk uji pengendalian mutu juga tergantung pada tempat pengambilan contoh pada sistem pengolahan air. Pemilihan tempat pengambilan contoh pada alat pengolahan air harus menunjukkan kualitas air yang digunakan.

AIR RUAHAN

Prosedur dan uji batas pada bab ini dimaksudkan untuk menguji *Air Murni*, *Air untuk Injeksi*, air untuk hemodialisa, kondensat uap air murni dan monografi lain yang dinyatakan pada bab ini.

Konduktivitas gabungan ion intrinsik dan ion asing berbeda sebagai fungsi dari pH dan menjadi dasar spesifikasi konduktivitas yang digambarkan pada tabel *Tahap 3 – Persyaratan pH dan Konduktivitas* dan digunakan jika metode uji *Tahap 3* dilakukan. Dua tahap pendahuluan yang dilakukan termasuk dalam uji metode ini. Jika kondisi uji dan batas konduktivitas memenuhi pada tahap pendahuluan, air memenuhi syarat pada pengujian ini. Pengujian *Tahap 3* pada keadaan ini tidak diperlukan. Hanya jika pada tahap uji akhir gagal, contoh dinilai tidak memenuhi syarat uji.

Prosedur

TAHAP 1

Tahap 1 dimaksudkan untuk pengukuran langsung atau mungkin digunakan secara tidak langsung pada wadah yang sesuai.

1. Tetapkan suhu dan konduktivitas air menggunakan pembacaan konduktivitas tanpa pengaruh suhu.
2. Menggunakan tabel *Tahap 1 – Persyaratan Suhu dan Konduktivitas*, dapatkan nilai suhu yang tidak lebih besar dari suhu yang diukur misalnya suhu rendah berikutnya. Nilai konduktivitas yang sesuai dalam tabel ini adalah nilai batas *[Catatan Jangan lakukan interpolasi]*.
3. Jika pengukuran konduktivitas tidak lebih besar dari nilai pada tabel yang ditentukan pada langkah no. 2 di atas, air memenuhi syarat uji konduktivitas. Jika konduktivitas lebih besar dari nilai pada tabel, lanjutkan ke *Tahap 2*.

Tahap 1 − Persyaratan suhu dan konduktivitas

(hanya untuk pengukuran konduktivitas tanpa pengaruh suhu)

Suhu	Persyaratan Konduktivitas (µS/cm)
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9
100	3,1

Tahap 3 − Persyaratan pH dan Konduktivitas
(hanya untuk contoh pada kesetimbangan atmosfer dan suhu)

pH	Persyaratan Konduktivitas (µS/cm)
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6
5,3	3,3
5,4	3,0
5,5	2,8
5,6	2,6
5,7	2,5
5,8	2,4
5,9	2,4
6,0	2,4
6,1	2,4
6,2	2,5
6,3	2,4
6,4	2,3
6,5	2,2
6,6	2,1
6,7	2,6
6,8	3,1
6,9	3,8
7,0	4,6

TAHAP 2

4. Masukkan sejumlah air (100 mL atau lebih) ke dalam wadah yang sesuai, aduk. Jika perlu atur suhu, pertahankan pada 25±1°, kocok kuat ukur konduktivitas secara berkala. Jika terjadi perubahan konduktivitas (yang disebabkan penyerapan karbon dioksida dari udara) kurang dari 0,1 µS/cm per 5 menit, catat konduktivitas.

5. Jika konduktivitas tidak lebih besar dari 2,1 µS/cm, air memenuhi syarat uji konduktivitas. Jika konduktivitas lebih besar dari 2,1 µS/cm, lanjutkan ke Tahap 3.

TAHAP 3

6. Lakukan uji penetapan konduktivitas pada langkah 5 selama lebih kurang 5 menit, dengan mempertahankan suhu pada 25±1°. Tambahkan larutan kalium klorida jenuh ke dalam contoh air yang sama (0,3 mL per 100 mL zat uji), tentukan pH hingga 0,1 unit pH terdekat seperti pada *Penetapan pH* <1071>.

7. Mengacu pada tabel *Tahap 3 – Persyaratan pH dan Konduktivitas*, tetapkan batas konduktivitas pada nilai pH terukur. Jika konduktivitas terukur pada langkah 4 tidak lebih besar dari nilai pada tabel yang ditentukan pada langkah no. 6 di atas, air memenuhi syarat uji konduktivitas. Jika konduktivitas terukur lebih besar dari nilai tabel atau di luar rentang 5,0 hingga 7,0, air tidak memenuhi syarat uji konduktivitas.

AIR STERIL

Prosedur dan uji batas Air Murni Steril, Air Steril untuk Injeksi, Air Steril untuk Inhalasi dan Air Steril untuk Irigasi dan Monografi lain yang dicantumkan pada bab ini. Air steril dibuat dari Air Murni, Air untuk Injeksi yang diketahui memenuhi persyaratan *Air Ruahan* sebelum disimpan dalam wadah. Spesifikasi berisi batas maksimum nilai konduktivitas dengan mempertimbangkan keterbatasan metode pengukuran dan pengambilan dari wadah. Spesifikasi tersebut dan pemilihan volume pengambilan contoh harus ditetapkan dan divalidasi berdasarkan tujuan penggunaan air.

Prosedur

Masukkan sejumlah air ke dalam wadah yang sesuai, aduk. Jika perlu atur suhu, pertahankan pada 25±1°, kocok kuat ukur konduktivitas secara berkala. Jika terjadi perubahan konduktivitas (yang disebabkan penyerapan karbon dioksida dari udara) kurang dari 0,1 µS/cm per 5 menit, catat konduktivitas.

Untuk wadah dengan volume 10 mL atau kurang, jika konduktivitas tidak lebih besar dari 25 µS/cm, air memenuhi syarat. Untuk wadah dengan volume lebih besar dari 10 mL, jika konduktivitas tidak lebih dari 5 µS/cm, air memenuhi syarat.

KROMATOGRAFI <931>

PENDAHULUAN

Teknik pemisahan kromatografi adalah metode pemisahan multi tahap dimana komponen suatu sampel didistribusikan antara dua fase, yaitu fase diam dan fase gerak. Fase diam dapat berupa padatan atau cairan pendukung pada suatu padatan atau gel. Fase diam dapat dikemas dalam suatu kolom, menyebar sebagai suatu lapisan, didistribusikan sebagai suatu film, atau diaplikasikan oleh teknik lain. Fase gerak dapat berupa gas atau cairan atau fluida superkritikal. Proses pemisahan dapat berupa suatu adsorpsi, distribusi massa (partisi), atau pertukaran ion, atau berdasarkan perbedaan antara sifat fisika kimia suatu molekul, seperti ukuran, massa dan volume. Bagian ini mencakup tentang prosedur umum, definisi dan perhitungan dari parameter umum dan menjelaskan persyaratan umum untuk kesesuaian sistem. Jenis-jenis kromatografi yang digunakan dalam prosedur analisis kualitatif dan kuantitatif dalam Farmakope adalah kromatografi kolom, kromatografi gas, kromatografi kertas dan kromatografi lapis tipis (termasuk kromatografi lapis tipis kinerja tinggi/ KLTKT), dan kromatografi cairan yang diberi tekanan atau yang biasa dikenal dengan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT).

PROSEDUR UMUM

Bagian ini menggambarkan prosedur dasar yang digunakan ketika metode kromatografi terdapat dalam suatu monografi. Prosedur berikut ini harus diikuti kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

KROMATOGRAFI KERTAS

Fase diam Merupakan lembaran kertas dengan bentuk dan ketebalan yang sesuai. Proses eluasi dapat menaik, dimana fase gerak dibawa pada kertas oleh gaya kapiler, atau menurun, dimana fase gerak merambat dengan bantuan gaya gravitasi. Arah kertas sehubungan dengan rambatan fase gerak harus dipertahankan konstan dalam serangkaian kromatogram. (Alat pengatur arah biasanya disarankan oleh pabrikan.)

Peralatan Peralatan penting untuk kromatografi kertas terdiri dari bejana kromatografi kedap udara dengan *inlet* untuk memasukkan eluen dan rak dari bahan tahan korosi, 5 cm di bawah bagian dalam mulut bejana kromatografi. Rak berfungsi sebagai pendukung untuk palung pelarut dan batang untuk gantungan kertas kromatografi. Bagian bawah bejana kromatografi berisi fase gerak yang telah ditetapkan. Jenuhkan bejana dengan uap fase gerak dengan meletakkan kertas saring yang telah dibasahi fase gerak sepanjang dinding bagian dalam bejana.

Penotolan Zat atau campuran zat yang akan diuji dilarutkan dalam pelarut yang sesuai. Larutan biasanya mengandung 1-20 µg senyawa, ditotolkan dalam bentuk titik 6-10 mm, dengan jarak totolan tidak kurang dari 3 cm.

Prosedur Kromatografi Kertas Eluasi Menurun

1. Kertas kromatografi yang telah ditotolkan larutan uji, dimasukkan ke dalam bejana, digantung menggunakan batang untuk memegang ujung atas kertas dalam palung pelarut. *[Catatan Pastikan posisi kertas yang menggantung tidak menyentuh rak, dinding bejana kromatografi, ataupun larutan dalam bejana kromatografi].*
2. Bejana kromatografi ditutup rapat, masukkan fase gerak melalu *inlet*, biarkan sampai bejana kromatografi jenuh dengan uap fase gerak.
3. Kelebihan tekanan dapat dikurangi bila diperlukan, tutup *inlet* dan biarkan fase gerak merambat pada kertas secara menurun sesuai dengan jarak yang telah ditentukan.
4. Keluarkan kertas dari bejana kromatografi.
5. Tandai batas rambat dan keringkan kertas.
6. Amati kromatogram secara langsung atau dengan perlakuan lebih lanjut.

Prosedur Kromatografi Kertas Eluasi Menaik

1. Masukkan fase gerak ke dalam bejana kromatografi.
2. Tutup rapat bejana kromatografi hingga jenuh dengan uap fase gerak. Kelebihan tekanan dapat dikurangi bila diperlukan.
3. Celupkan tepi bawah kertas kromatografi ke dalam fase gerak.
4. Ketika eluasi sampai pada batas yang telah ditentukan, keluarkan kertas kromatografi, tandai batas rambat dan keringkan.
5. Amati kromatogram secara langsung atau dengan perlakuan lebih lanjut.

KROMATOGRAFI LAPIS TIPIS

Fase diam Berupa lapisan tipis, kering merata, terbuat dari bahan serbuk halus dilapiskan secara akurat pada suatu lempeng kaca, plastik, atau aluminium. Fase diam dari lempeng kromatografi lapis tipis (KLT) mempunyai ukuran partikel rata-rata 10-15 µm, dan kromatografi lapis tipis kinerja tinggi (KLTKT) mempunyai ukuran partikel rata-rata 5 µm. Lempeng siap pakai dengan zona *preadsorbent* dapat digunakan apabila spesifikasinya sesuai dengan monografi. Sampel ditotolkan pada daerah *preadsorbent*, dikembangkan dalam pita pendek yang tajam pada batas antara *sorbent* dan *preadsorbent*. Pemisahan dicapai berdasarkan adsorpsi, partisi, atau

kombinasi dari keduanya, tergantung pada jenis partikel dari fase diamnya.

Peralatan Bejana kromatografi harus *inert*, transparan, dengan spesifikasi sebagai berikut: bagian bawah datar atau "*twin trough"*, berpenutup rapat, dan ukurannya sesuai dengan lempeng. Bagian dalam bejana kromatografi dilapisi kertas saring pada paling tidak satu dindingnya. Fase gerak atau pelarut pengembang dalam jumlah yang sesuai ditambahkan ke dalam bejana kromatografi, setelah impregnasi kertas saring, gunakan lempeng dengan ukuran yang tepat. Bejana kromatografi ditutup dan dibiarkan jenuh *[Catatan Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, pemisahan kromatografi dilakukan pada kondisi bejana yang jenuh.]*

Deteksi Untuk pengamatan lakukan dengan lampu UV gelombang pendek (254 nm) dan UV gelombang panjang (365 nm). Berbagai penampak bercak dapat digunakan.

Penotolan Totolkan larutan pada permukaan lempeng dengan volume penotolan yang telah ditentukan untuk memperoleh totolan dengan diameter 2-5 mm (1-2 mm pada lempeng KLTKT) atau bentuk pita 10-20 mm x 1-2 mm (5-10 mm x 0,5-1 mm pada lempeng KLTKT) dengan jarak yang telah ditetapkan dari tepi bawah dan sisi samping lempeng. *[Catatan Selama proses eluasi, posisi penotolan harus sedikitnya 5 mm (KLT) atau 3 mm (KLTKT) di atas permukaan fase gerak]*.

Larutan ditotolkan secara paralel dari tepi bawah lempeng dengan jarak antara 2 titik pusat penotolan tidak kurang dari 10 mm untuk KLT (5 mm untuk KLTKT). Untuk penotolan berupa pita, jarak antara 2 ujung pita tidak kurang dari 4 mm untuk KLT (2 mm untuk KLTKT), kemudian biarkan kering.

Prosedur:

1. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi, pastikan titik atau pita hasil penotolan di atas permukaan fase gerak.
2. Tutup bejana kromatografi.
3. Biarkan fase gerak merambat hingga batas yang ditetapkan, tigaperempat tinggi lempeng atau jarak sesuai pada monografi.
4. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan.
5. Deteksi kromatogram sesuai prosedur.
6. Tentukan harga *Rf* bercak.
7. Identifikasi sementara dapat dibuat dengan mengamati harga *Rf* bercak dibandingkan dengan baku. Perbandingan visual dari ukuran atau intensitas bercak atau zona dapat digunakan untuk perkiraan semikuantitatif. Pengukuran kuantitatif dapat dilakukan secara densitometri (pengukuran absorbansi atau fluoresensi).

KROMATOGRAFI KOLOM

Penyangga padat Gunakan tanah silika yang telah dimurnikan. Pada kromatografi kolom partisi fase balik, gunakan tanah silika yang tersilanisasi untuk kromatografi.

Fase diam Gunakan pelarut atau larutan yang tertera dalam masing-masing monografi. Jika digunakan campuran cairan sebagai *fase diam*, campurkan cairan tersebut sebelum diadsorpsikan pada *penyangga padat*.

Fase gerak Gunakan *Fase gerak* yang tertera dalam masing-masing monografi. Jenuhkan dengan air, jika *fase diam* merupakan larutan dalam air, jika *fase diam* merupakan cairan organik polar, jenuhkan dengan cairan tersebut.

Alat Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, tabung kromatografi mempunyai diameter dalam lebih kurang 22 mm dan panjang 200 - 300 mm, tanpa cakram kaca berpori. Pada tabung ini dihubungkan tabung pengalir tanpa keran, dengan diameter dalam lebih kurang 4 mm dan panjang lebih kurang 50 mm.

Pembuatan Kolom Kromatografi Mampatkan segumpal wol kaca halus pada dasar tabung. Masukkan *fase diam* dengan volume tertentu, dalam gelas piala berukuran 100 mL sampai 250 mL. Tambahkan sejumlah tertentu *penyangga padat* dan campur hingga homogen. Masukkan campuran ini ke dalam tabung kromatografi dan mampatkan dengan tekanan sedang, agar diperoleh massa yang homogen. Jika jumlah *penyangga padat* ditentukan lebih dari 3 g, masukkan lebih kurang campuran 2 g ke dalam kolom, mampatkan kemudian tambahkan sedikit demi sedikit sambil dimampatkan setiap penambahan sampai habis. Jika untuk penetapan kadar atau pengujian diperlukan kolom bersegmen banyak dengan *fase diam* yang berlainan untuk masing-masing segmen, lakukan pemampatan tiap segmen, kemudian langsung ditambahkan segmen berikutnya. Mampatkan segumpal wol kaca halus di atas panyangga yang telah lengkap dimampatkan. *[Catatan Fase gerak mengalir melalui kolom dengan laju alir sedang atau menetes perlahan-lahan jika menggunakan kromatografi fase balik]*.

Jika larutan uji dicampurkan dengan *fase diam*, masukkan secara kuantitatif ke dalam tabung, dengan membilas gelas piala yang dipakai untuk membuat campuran yang akan diuji dengan suatu campuran yang terdiri dari lebih kurang 1 g *penyangga padat* dan beberapa tetes pelarut yang dipakai untuk membuat larutan uji, sebelum pemampatan wol kaca.

Prosedur

1. Masukkan *fase gerak* ke dalam ruang kosong di atas kolom dan biarkan mengalir melalui kolom oleh gaya gravitasi.
2. Bilas ujung kolom kromatografi dengan lebih kurang 1 mL *fase gerak* sebelum mengubah komposisi *fase gerak* dan sesudah selesai eluasi.
3. Jika zat uji ditambahkan pada kolom sebagai larutan dalam *fase gerak*, biarkan agar seluruhnya melalui isi kolom, kemudian tambahkan sejumlah kecil *fase gerak* beberapa kali, tiap kali biarkan pelarut mengalir seluruhnya melewati kolom, sebelum menambahkan sisa *fase gerak*.
4. Bila pada penetapan kadar atau pengujian, dikehendaki pemakaian kolom kromatografi bersegmen yang dihubungkan secara seri serta penambahan *fase gerak* dalam jumlah terbagi, biarkan tiap bagian tersebut seluruhnya melewati kolom, dan bilas ujungnya tiap kali dengan *fase gerak*, sebelum penambahan sisa pelarut berikutnya

KROMATOGRAFI GAS (KG)

Fase diam cair Jenis ini dipakai dalam kolom kemasan dan kolom kapiler.

Kolom Kemasan KG Fase diam cair disalutkan pada penyangga padat yang *inert* dan halus, seperti tanah diatomae, polimer berpori, atau karbon grafit, yang dikemas ke dalam kolom dengan diameter dalam 2-4 mm dan panjang 1-3 m.

Kolom Kapiler KG Dalam kolom kapiler tidak terdapat penyangga padat, fase diam cair disalutkan pada permukaan dalam kolom dan dapat berikatan secara kimia dengan permukaan kolom tersebut.

Fase diam padat Jenis ini dipakai hanya untuk kolom kemasan. Pada kolom ini fase padat sebagai adsorben aktif, seperti alumina, silika, atau karbon, dikemas ke dalam kolom. Resin poliaromatik berpori yang kadang-kadang digunakan pada kolom kemasan, tidak ditutupi dengan fase cair. *[Catatan Kolom kemasan dan kolom kapiler harus dikondisikan sebelum digunakan sampai garis dasar dan parameter lain telah stabil]*.

Peralatan Kromatografi gas terdiri dari sumber gas pembawa, injektor, kolom, detektor, dan perangkat perekam. Injektor, kolom dan detektor dikontrol suhunya dan berbeda untuk setiap analisis. Jenis gas pembawa yaitu helium, nitrogen, atau hidrogen, tergantung kolom dan detektor yang digunakan. Jenis detektor yang digunakan tergantung senyawa yang dianalisis dan ditentukan dalam masing-masing monografi. Luaran detektor dibaca sebagai fungsi waktu, sedangkan respons alat diukur sebagai luas puncak atau tinggi puncak dan dibaca sebagai fungsi dari jumlah.

Program Suhu Panjang dan mutu dari pemisahan KG dapat dikontrol dengan cara mengubah suhu pada kolom kromatografi. Jika diperlukan, program suhu tercantum pada masing-masing monografi dalam bentuk tabel. Pada tabel dicantumkan suhu awal, rentang perubahan suhu, suhu akhir, dan waktu retensi pada saat suhu akhir.

Prosedur

1. Lakukan kesetimbangan kolom, injektor, dan detektor dengan aliran gas pembawa sampai tercapai sinyal yang konstan.
2. Suntikkan sampel melalui septum injektor atau gunakan autosampler.
3. Lakukan program suhu.
4. Rekam kromatogram.
5. Lakukan analisis seperti tertera pada masing-masing monografi.

KROMATOGRAFI CAIR (KC)

Istilah kromatografi cair, yang digunakan dalam Farmakope Indonesia adalah kromatografi cair tekanan tinggi atau kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). KC merupakan teknik pemisahan berdasarkan fase diam berupa padatan dan fase gerak berupa cairan.

Fase diam Pemisahan dicapai melalui partisi, adsorpsi, atau proses pertukaran ion tergantung jenis fase diam yang digunakan. Fase diam yang paling umum digunakan adalah silika yang dimodifikasi atau butiran polimerik. Butiran dibuat dengan penambahan hidrokarbon rantai panjang. Jenis fase diam yang diperlukan dalam suatu pengujian dinyatakan dalam masing-masing monografi dan ditunjukkan oleh tanda "L" (lihat juga bagian *Kolom Kromatografi*, di bawah). Ukuran dari partikel sering disebutkan dalam monografi. Perubahan dalam jenis fase diam dan ukuran diatur dalam bagian *Kesesuaian Sistem*.

Kolom Kromatografi Yang dimaksud dengan kolom termasuk baja tahan karat, baja tahan karat berlapis dan kolom polimer dikemas dengan fase diam. Panjang dan diameter dalam kolom mempengaruhi pemisahan, oleh karena itu ukuran kolom dicantumkan dalam masing-masing monografi. Perubahan dalam ukuran kolom dibahas pada bagian *Kesesuaian Sistem* pada bab ini. Lihat bagian *Kolom Kromatografi* untuk informasi lebih lanjut.

Dalam prosedur KC, dapat digunakan suatu *guard column* dengan persyaratan berikut, jika tidak dinyatakan dalam monografi :

(a) panjang kolom pelindung tidak melebihi 15% dari panjang kolom analisis,
(b) diameter dalam harus sama atau lebih kecil dari diameter dalam kolom analisis,
(c) bahan kemasan harus sama dengan bahan kemasan dari kolom analisis (misalnya silika) dan mengandung *bonded phase* yang sama (misalnya C18).
(d) semua persyaratan kesesuaian sistem yang terdapat dalam prosedur resmi harus dipenuhi.

Fase gerak Fase gerak merupakan pelarut atau campuran pelarut seperti tertera dalam masing-masing monografi.

Peralatan Kromatografi cair terdiri dari wadah berisi fase gerak, pompa untuk mendorong fase gerak masuk ke dalam sistem dengan tekanan tinggi, injektor untuk memasukkan sampel ke dalam fase gerak, kolom kromatografi, detektor, dan perangkat pengumpul data.

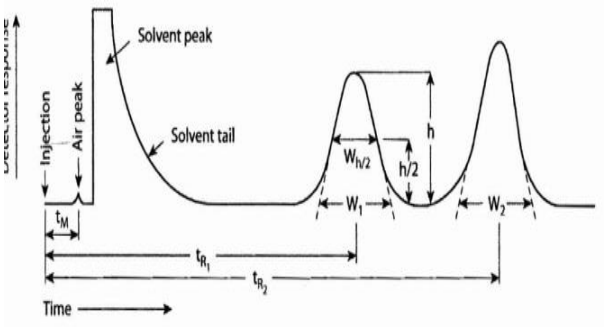
Eluasi Gradien Perubahan komposisi fase gerak selama proses kromatografi disebut eluasi gradien atau program pelarut. Profil eluasi gradien terdapat dalam masing-masing monografi pada tabel yang mengatur waktu dan perubahan komposisi fase gerak.

Prosedur :
1. Setimbangkan kolom dan detektor dengan fase gerak dengan laju alir tertentu sampai dicapai kondisi konstan.
2. Suntikkan sampel melalui injektor, atau gunakan autosampler.
3. Lakukan program gradien.
4. Rekam kromatogram
5. Lakukan analisis kromatogram seperti tertera pada monografi.

DEFINISI DAN INTERPRETASI KROMATOGRAM

Kromatogram Kromatogram adalah grafik yang menggambarkan respons detektor, kadar suatu analit dalam eluen, atau jumlah lain yang digunakan untuk menghitung kadar eluat terhadap volume eluen atau waktu. Pada kromatografi planar, kromatogram dapat berupa kertas atau lapisan yang memiliki bercak yang terpisah.

Gambar 1 Menggambarkan tipe pemisahan kromatografi dari dua senyawa, 1 dan 2. t_{R1} dan t_{R2} adalah waktu retensi (R_t), dan h adalah tinggi, h/2 adalah setengah tinggi, dan W*h/2* adalah lebar pada setengah tinggi, untuk puncak 1. W_1 dan W_2 adalah lebar puncak 1 dan 2 dihitung dari garis dasar. Puncak udara adalah ciri-ciri kromatogram gas dan berhubungan dengan batas pelarut di dalam kromatografi cair. Waktu retensi dari puncak udara atau komponen yang tidak tertahan, dilambangkan dengan t_M.



Gambar 1. Pemisahan kromatografi dua bahan

***Dwell Volume* (D)** Disebut juga *gradient delay volume* adalah volume antara titik awal fase gerak dan ujung kolom.

***Hold-Up Time* (t_M)** Adalah waktu yang diperlukan untuk eluasi senyawa yang tidak ditahan di kolom (lihat gambar 1, ditunjukkan sebagai udara atau puncak pelarut yang tidak ditahan, dengan skala garis dasar dalam menit.

***Hold-Up Volume* (V_M)** Volume fase gerak yang dibutuhkan untuk eluasi komponen yang tidak ditahan. Dapat dihitung dari *hold up time* dan laju alir F, dalam mL per menit:

$$V_M = t_M \times F$$

Jumlah Lempeng Teoritis (N) Adalah pengukuran efisiensi kolom. Untuk Puncak Gaussan, dihitung dengan rumus:

$$N = 16\left(\frac{t_R}{W}\right)^2$$

t_R adalah waktu retensi (R_t) suatu senyawa, dan *W* adalah lebar puncak dari dasar, diperoleh dari ekstrapolasi garis lurus disamping puncak ke garis dasar. Nilai *N* tergantung dari senyawa pada kromatogram sesuai dengan kondisi operasional, seperti laju alir dan suhu dari fase gerak atau gas pembawa, kualitas dari kemasan kolom, dan keseragaman pengemasan kolom, dan pada kolom kapiler, ketebalan dari film fase diam dan diameter internal serta panjang kolom.

Jika digunakan integrator elektronik untuk menentukan jumlah lempeng teoritis, dapat berdasarkan rumus:

$$N = 5{,}54\left(\frac{t_R}{W_{h/2}}\right)^2$$

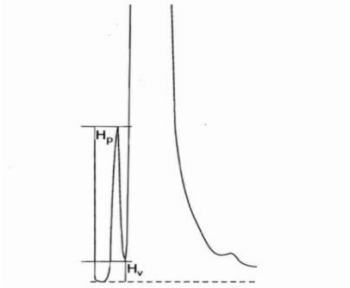
$W_{h/2}$ adalah lebar puncak pada setengah tinggi puncak. Jika ada perbedaan hasil perhitungan, hanya

rumus dengan lebar puncak dari garis dasar yang digunakan.

Puncak Puncak adalah bagian dari kromatogram dari respons detektor ketika senyawa tunggal dieluasi dari kolom. Apabila pemisahan tidak lengkap, dua atau lebih komponen bisa jadi tereluasi sebagai puncak yang tidak terpisah.

Perbandingan Puncak terhadap lembah (p/v) Nilai p/v digunakan sebagai kriteria kesesuaian sistem dalam pengujian untuk zat terkait jika garis dasar untuk pemisahan dua puncak tidak tercapai. Gambar 2 merupakan pemisahan sebagian dari dua zat, dimana H_p adalah tinggi dihitung dari tinggi puncak terkecil diatas garis dasar dan H_v adalah tinggi dihitung dari titik terendah antara dua puncak yang terpisah dari garis dasar.

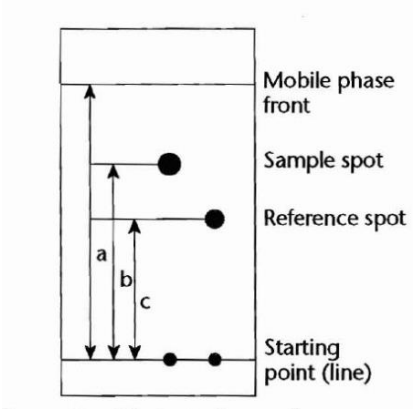
$$\frac{p}{V} = \frac{H_p}{H_v}$$



Gambar 2. Penetapan perbandingan puncak terhadap lembah

Hambatan relatif (R_{ret}) adalah perbandingan jarak yang ditempuh oleh analit terhadap jarak yang ditempuh oleh senyawa pembanding (lihat Gambar 3) dan digunakan dalam kromatografi planar.

$$R_{ret} = \frac{b}{c}$$



Gambar 3. Tipe kromatografi planar

Retensi relatif (r) Adalah perbandingan dari waktu retensi suatu komponen relatif terhadap komponen lainnya yang digunakan sebagai pembanding yang sesuai pada kondisi yang sama.

$$r = \frac{t_{R2} - t_M}{t_{R1} - t_M}$$

t_{R2} adalah waktu retensi diukur dari titik injeksi suatu senyawa target, t_{R1} adalah waktu retensi diukur dari titik injeksi senyawa yang digunakan sebagai pembanding, dan t_M adalah *hold-up time* pada kondisi percobaaan yang sama pada kolom yang sama.

Waktu Retensi Relatif Atau dikenal sebagai retensi relatif yang tidak diatur. Kecuali jika dinyatakan lain, di dalam FI biasanya dikenal dengan istilah retensi relatif yang tidak diatur.

$$Waktu\ retensi\ relatif = \frac{t_{R2}}{t_{R1}}$$

Simpangan Baku Relatif (SBR) dalam persentase

$$\%\ SBR = \frac{100}{\bar{x}} \left[\frac{\sum_{i=1}^{N}(x_i - \bar{x})^2}{N-1}\right]^{1/2}$$

Resolusi (R) Adalah pemisahan antara dua komponen dalam suatu campuran, dihitung dengan :

$$R = 2\frac{(t_{R2} - t_{R1})}{(W_1 + W_2)}$$

t_{R2} dan t_{R1} adalah waktu retensi dari komponen 2 dan 1, dan W_2 dan W_1 adalah lebar masing-masing puncak dari dasar, diperoleh dari ekstrapolasi garis lurus disamping puncak ke garis dasar.

Jika digunakan integrator elektronik untuk menentukan resolusi dapat dihitung dengan :

$$R = 1{,}18\frac{(t_{R2} - t_{R1})}{(W_{1,h/2} + W_{2,h/2})}$$

Faktor hambatan (R_F) Adalah perbandingan dari jarak yang ditempuh dari pusat bercak terhadap jarak keseluruhan yang ditempuh oleh fase gerak dan digunakan dalam kromatografi planar. Dengan menggunakan simbol dalam Gambar 3 :

$$R_F = \frac{b}{a}$$

Faktor retensi (k) : juga dikenal dengan sebutan faktor kapasitas (k'). Didefinisakan sebagai:

$$k = \frac{jumlah\ zat\ dalam\ fase\ diam}{jumlah\ zat\ dalam\ fase\ gerak}$$

Atau

$$k = \frac{waktu\ tempuh\ zat\ dalam\ fase\ diam}{waktu\ tempuh\ zat\ dalam\ fase\ gerak}$$

Faktor retensi suatu komponen dapat ditentukan dari kromatogram :

$$k = \frac{(t_R - t_M)}{t_M}$$

Waktu retensi (R_t) Pada kromatografi cair dan kromatografi gas, waktu retensi, R_t, didefinisikan sebagai waktu yang ditempuh antara proses injeksi sampel dan munculnya puncak maksimum sebagai respons dari zona sampel yang tereluasi. R_t dapat digunakan sebagai suatu parameter untuk identifikasi. Kromatogram waktu retensi merupakan karakterisitk suatu senyawa tapi tidak khas. Adanya waktu retensi suatu sampel dan baku pembanding dapat digunakan sebagai salah satu kriteria dalam pembuatan suatu profil identifikasi tapi tidak cukup untuk menentukan identitas. Waktu retensi absolut yang diberikan oleh satu senyawa dapat berbeda dari kromatogram satu dengan lainnya.

Volume Retensi (V_R) Adalah volume fase gerak yang dibutuhkan untuk mengeluasi suatu komponen. Dapat dihitung dari waktu retensi dan laju alir dalam mL per menit :

$$V_R = t_R \times F$$

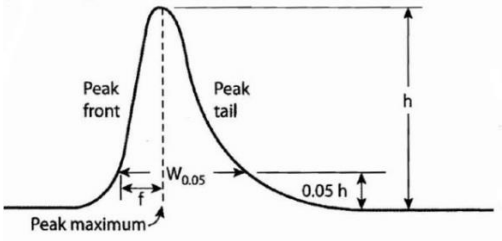
Faktor pemisahan (α) Adalah retensi relatif yang dihitung untuk dua puncak yang berdekatan (ketentuan, nilai faktor pemisahan selalu >1) :

$$\alpha = \frac{k_2}{k_1}$$

Faktor simetri (A_s) Faktor simetri dikenal juga dengan sebutan *faktor ikutan* suatu puncak (lihat gambar 4) dihitung dengan :

$$A_S = \frac{W_{0,05}}{2f}$$

$W_{0,05}$ adalah lebar puncak pada 5% tinggi dan *f* adalah jarak dari puncak maksimum terhadap tepi puncak, jarak diukur dari titik 5% tinggi puncak dari garis dasar.



Gambar 4. Puncak kromatografi asimetri

Faktor asimetri dapat dihitung dengan rumus :

$$faktor\ asimetri = \frac{W_{0,1} - f_{0,1}}{f_{0,1}}$$

Dalam FI, gunakan perhitungan faktor simetri.

Faktor ikutan (T) lihat faktor simetri.

KESESUAIAN SISTEM

Uji kesesuaian sistem adalah bagian integral dari metode kromatografi cair dan kromatografi gas. Uji ini digunakan untuk verifikasi bahwa sistem kromatografi memadai untuk analisis tersebut. Uji kesesuaian sistem ini didasarkan pada konsep bahwa peralatan, elektronik, operasi analitis dan sampel yang diuji, merupakan bagian dari sistem integral yang dapat dievaluasi.
Faktor yang dapat mempengaruhi kondisi kromatografi adalah seperti berikut ini :

- Komposisi, kekuatan ion, suhu, dan pH fase gerak
- Laju alir, ukuran kolom, suhu kolom, dan tekanan
- Karakteristik fase diam, termasuk tipe bahan pendukung kromatografi (berbasis partikel atau monolitik), partikel atau ukuran pori besar, porositas dan area permukaan spesifik.
- Fase balik dan modifikasi permukaan lain fase diam, tingkat modifikasi kimia (seperti *end-capping*, *carbon loading*, dll.)

Resolusi, *R*, adalah fungsi dari jumlah lempeng teoritis, *N* (disebut juga sebagai efisiensi), faktor pemisahan, α, dan faktor kapasitas, *k'*. *[*Catatan Semua istilah dan simbol didefinisikan pada bagian sebelumnya *Definisi dan Interpretasi Kromatogram.]* Untuk fase gerak dan fase diam tertentu, *N* dapat ditentukan untuk memastikan bahwa pemisahan saksama senyawa satu dan lainnya, untuk menetapkan kekuatan pemisahan secara umum dalam suatu sistem, dan untuk memastikan bahwa baku internal terpisah dari senyawa obat. Ini adalah cara yang kurang dapat diandalkan untuk memastikan resolusi/pemisahan daripada pengukuran langsung. Efisiensi kolom adalah bagian dari refleksi ketajaman suatu puncak, sangat penting untuk mendeteksi komponen renik.

Penyuntikan ulang larutan baku atau larutan lainnya perlu dilakukan untuk memastikan apakah persyaratan presisi terpenuhi. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, data dari 5 kali penyuntikan ulang suatu analit digunakan untuk menghitung Simpangan Baku Relatif (SBR), jika persyaratannya adalah 2,0% atau kurang; dan data dari 6 kali penyuntikan ulang digunakan jika persyaratan SBR lebih dari 2,0%.

Untuk *Penetapan Kadar* dalam monografi bahan obat, dengan kadar 100%, dan tidak ada simpangan baku relatif maksimum yang ditetapkan, %SBR dihitung dari penyuntikan ulang larutan baku dengan rumus:

$$\%SBR = \frac{KB\sqrt{n}}{t_{90\%,n-1}}$$

K adalah konstanta (0,349), didapat dari persamaan:

$$K = \left(\frac{0,6}{\sqrt{2}}\right)\left(\frac{t_{90\%,5}}{\sqrt{6}}\right)$$

$0,6/\sqrt{2}$ representasi persentase SBR setelah 6 kali penyuntikan untuk B=1,0%; B adalah persentase batas atas yang dinyatakan dalam definisi masing-masing monografi dikurangi 100%, n adalah jumlah penyuntikan ulang ($3 \leq n \leq 6$); dan $t_{90\%,n-1}$ adalah *Students* t pada probabilitas 90% (dua sisi) dengan derajat kebebasan *n-1*.

Kecuali dinyatakan lain, simpangan baku relatif maksimum tidak boleh melampaui nilai yang ditetapkan seperti tertera pada tabel persyaratan simpangan baku relatif (SBR). Persyaratan ini tidak diterapkan pada uji senyawa sejenis.

Persyaratan Simpangan baku Relatif (SBR)

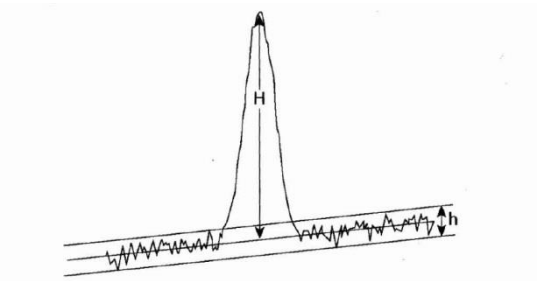
	Jumlah penyuntikan ulang			
	3	4	5	6
B(%)	Nilai SBR maksimum			
2,0	0,41	0,59	0,73	0,85
2,5	0,52	0,74	0,92	1,06
3,0	0,62	0,89	1,10	1,27

Faktor simetri, A_s, ukuran simetri suatu puncak, adalah satuan untuk puncak yang simetris sempurna, dan nilainya meningkat ketika *tailing* menjadi lebih jelas (lihat Gambar 4). Pada beberapa kasus, nilai yang kurang dari 1 dapat diamati. Ketika simetri suatu puncak menjauh dari angka 1, integrasi, dan oleh karena itu presisi menjadi kurang dapat dipercaya.

Perbandingan *signal to noise* (S/N) berguna untuk parameter kesesuaian sistem. S/N dapat dihitung sebagai berikut :

$$S/N = \frac{2H}{h}$$

H adalah tinggi puncak yang diukur dari pucak ke garis dasar yang diekstrapolasikan dengan jarak ≥ 5 kali lebar setengah tinggi puncak dan *h* adalah perbedaan antara noise tertinggi dengan noise terendah yang diamati pada jarak ≥ 5 kali lebar pada setengah tinggi puncak dan, apabila memungkinkan, noise tersebut terletak simetris disekitar puncak yang diinginkan (lihat Gambar 5).



Gambar 5. *Noise dan puncak kromatogram, Komponen dari rasio S/N*

Uji Kesesuaian Sistem ini dilakukan dengan cara mengumpulkan data dari penyuntikan ulang larutan baku atau larutan lainnya yang telah ditetapkan dalam masing-masing monografi.

Spesifikasi parameter di dalam monografi tidak membatasi penggunaan dari kondisi operasional yang sesuai lainnya.

Penyesuaian pada sistem kromatografi yang telah ditentukan diperlukan untuk pemenuhan persyaratan kesesuaian sistem. Penyesuaian pada sistem kromatografi yang dilakukan untuk memenuhi persyaratan kesesuaian sistem, tidak dilakukan jika terjadi kegagalan kolom atau sistem tidak berfungsi. Penyesuaian dibolehkan hanya jika:

- Baku yang sesuai (termasuk baku pembanding) tersedia untuk semua senyawa yang digunakan dalam uji kesesuaian sistem; dan
- Penyesuaian atau penggantian kolom dapat menghasilkan kromatogram yang memenuhi semua persyaratan kesesuaian sistem yang telah ditetapkan pada prosedur resmi

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, hal tersebut dibawah adalah variasi maksimum yang dapat dipertimbangkan. Perubahan ini dapat membutuhkan data verifikasi tambahan. Untuk melakukan verifikasi terhadap kesesuaian metode dengan kondisi baru, lakukan penilaian terhadap karateristik kinerja analitik relevan yang berpotensi dipengaruhi oleh perubahan. Banyaknya perubahan dapat mempengaruhi secara kumulatif kinerja sistem dan harus dipertimbangkan secara hati-hati sebelum diterapkan. Perubahan ini seperti, menggunakan kolom KCKT yang berbeda dimensi seperti yang ditentukan dalam prosedur resmi (berbeda panjang, diameter dalam, dan/atau ukuran partikel). Dalam hal lain, perubahan karakteristik

kimia (jenis "L") dari fase diam akan dianggap sebagai modifikasi pada metode dan akan memerlukan validasi penuh. Pengaturan terhadap komposisi fase gerak dalam eluasi gradien yang dapat menyebabkan perubahan selektivitas, tidak direkomendasikan. Jika penyesuaian diperlukan, perubahan yang diperbolehkan hanya kolom (mempertahankan karakteristik kimia sama), lama waktu awal tahap isokratis (yang ditetapkan pada monografi) dan/atau penyesuaian *dwell volume*. Penyesuaian gradien tambahan yang diperbolehkan dijelaskan dibawah ini.

pH Fase Gerak (KCKT) pH suatu larutan dapar yang digunakan dalam pembuatan fase gerak dapat disesuaikan ± 0,2 satuan nilai atau rentang yang ditentukan. Berlaku untuk pemisahan gradien dan isokratik.

Kadar garam dalam dapar (KCKT) Kadar garam yang digunakan dalam pembuatan larutan dapar untuk fase gerak dapat disesuaikan ±10% apabila variasi pH yang diperbolehkan tercapai. Berlaku untuk pemisahan gradien dan isokratik.

Perbandingan komponen dalam fase gerak (KCKT) Batas penyesuaian berikut berlaku untuk komponen kecil fase gerak (50% atau kurang). Jumlah komponen ini dapat disesuaikan ± 30% relatif tetapi tidak dapat melebihi ±10% absolut dari jumlah fase gerak. Penyesuaian dilakukan pada satu komponen minor dalam campuran terner. Contoh penyesuaian untuk campuran biner dan terner seperti dibawah ini.

Campuran Biner

Perbandingan 50*:50.* 30% dari 50 adalah 15% absolut, melebihi perubahan maksimal yang dibolehkan yaitu ±10% absolut. Oleh karena itu, perbandingan fase gerak dapat disesuiakan hanya pada rentang 40:60 - 60:40.

Perbandingan 2:98. 30% dari 2 adalah 0,6% absolut. Penyesuaian maksimal yang dibolehkan adalah pada rentang 1,4 : 98,6 - 2,6 : 97,4.

Campuran Terner

Perbandingan 60:35:5. Untuk komponen kedua, 30% dari 35 adalah 10,5% absolut, oleh karena itu penyesuaian maksimal yang dibolehkan ±10% absolut dari tiap komponen. Oleh karena itu komponen kedua dapat disesuaikan dalam rentang 25% - 45% absolut. Untuk komponen ketiga, 30% dari 5 adalah 1,5% absolut. Pada semua kasus, jumlah komponen utama disesuaikan untuk menghasilkan total 100%. Oleh karena itu rentang campuran adalah 50:45:5 - 70:25:5 atau 58,5: 35:6,5 - 61,5:35:3,5 akan memenuhi persyaratan.

Panjang gelombang pada detektor UV-Vis (KCKT) Penyimpangan panjang gelombang yang ditentukan dalam prosedur tidak dibolehkan. Prosedur ditentukan oleh pabrik pembuat detektor, atau prosedur validasi lainnya yang digunakan untuk memverifikasi kesalahan panjang gelombang detektor adalah paling banyak ±3 nm.

Fase diam

Panjang kolom (KG) Dapat disesuaikan ±70%.

Panjang kolom (KCKT) Lihat *Ukuran Partikel* di bawah.

Diameter internal kolom (KCKT) Dapat disesuaikan jika kecepatan linear dijaga konstan. Lihat *Laju Alir (KCKT)* dibawah.

Diameter internal kolom (KG) Dapat disesuaikan ± 50%

Ketebalan film (kolom kapiler KG) Dapat disesuaikan minimal 50% dan tidak lebih dari 100%.

Ukuran partikel (KCKT) Untuk pemisahan isokratik, ukuran partikel dan/atau panjang kolom dapat dimodifikasi jika perbandingan panjang kolom *(L)* dengan ukuran partikel (*dp*) tetap konstan atau dalam rentang minimal 25% dan tidak lebih dari 50% dari perbandingan *L/dp* yang ditentukan. Alternatif untuk penerapan penyesuaian ukuran partikel berpori, kombinasi lain L dan dp dapat digunakan jika jumlah lempeng teoritis (*N)* dalam rentang minimal 25% dan tidak lebih dari 50%, relatif terhadap kolom yang ditentukan. Harus diperhatikan jika penyesuaian menunjukkan jumlah lempeng teoritis lebih besar dari volume puncak yang lebih kecil, dengan meminimalkan perluasan pita ekstra-kolom oleh faktor pipa instrumen, detektor volume sel kecepatan dan volume penyuntikan. Jika ukuran partikel tidak disebutkan dalam monografi, perbandingan harus dihitung menggunakan ukuran partikel terbesar yang ada dalam definisi kolom. Untuk pemisahan gradien, perubahan panjang, diameter dalam kolom, dan ukuran partikel tidak diperbolehkan.

Ukuran partikel (KG) Perubahan ukuran partikel pendukung KG dari besar ke lebih kecil atau dari yang lebih kecil ke yang lebih besar dapat diterima jika kromatografi memenuhi persyaratan kesesuaian sistem dan kisaran ukuran partikel yang sama dipertahankan. Rasio perubahan ukuran partikel didefinisikan sebagai diameter partikel terbesar dibagi dengan diameter partikel terkecil.

Laju alir (KG) Laju alir dapat disesuaikan ±50%.

Laju alir (KCKT) Jika ukuran partikel diubah, laju alir memerlukan penyesuaian, karena kolom dengan partikel kecil membutuhkan kecepatan linear yang lebih tinggi untuk kinerja yang sama (yang ditunjukkan dengan pengurangan jumlah lempeng).

Perubahan laju alir baik untuk perubahan diameter kolom dan ukuran partikel dapat dihitung dengan rumus:

$$F2 = F1\frac{dc_2^2\ dp_1}{dc_1^2\ dp_2}$$

F_1 dan F_2 masing masing adalah laju alir; dc_1 dan dc_2 masing masing adalah diameter kolom; dan dp_1 dan dp_2 adalah ukuran partikel pada kondisi awal dan setelah modifikasi.

Jika perubahan partikel dari ≥3-µm menjadi <3-µm dalam pemisahan isokratik, tambahan peningkatan kecepatan linier (dengan menyesuaikan laju alir) diperbolehkan, jika efisiensi kolom tidak turun lebih dari 20%. Hal yang sama, jika perubahan partikel dari <3-µm menjadi ≥3-µm perlu pengurangan kecepetan linier (laju alir) untuk menghindari pengurangan efisiensi kolom lebih dari 20%. Untuk pemisahan gradien, perubahan dalam *F*, *dc*, dan *dp* tidak diperbolehkan.

Untuk isokratik, laju alir dapat disesuaikan ±50%. Contoh : Kombinasi penyesuaian panjang kolom, diameter internal, ukuran partikel dan laju alir dapat digunakan untuk memperoleh kondisi yang setara (*N* yang sama), tetapi berbeda dalam tekanan dan waktu kromatografi. Tabel dibawah ini mencantumkan beberapa konfigurasi kolom yang umum untuk memberikan efisiensi (*N*) yang setara dengan menyesuaikan variabel ini.

Panjang *(L, mm)*	Diamater kolom *(dc, mm)*	Ukuran partikel (*dp, µm*)	Nilai Relatif				
			L/dp	*F*	*N*	Tekanan	Waktu uji
250	4,6	10	25.000	0,5	0,8	0,2	3,3
150	4,6	5	30.000	1,0	1,0	1,0	1,0
150	2,1	5	30.000	2,0	1,0	1,0	1,0
100	4,6	3,5	28.600	1,4	1,0	1,9	0,5
100	2,1	3,5	28.600	0,3	1,0	4,0	0,3
75	4,6	2,5	30.000	2,0	1,0	4,0	0,3
75	2,1	2,5	30.000	0,4	1,0	4,0	0,3
50	4,6	1,7	29.400	2,9	1,0	8,5	0,1
50	2,1	1,7	29.400	0,6	1,0	8,5	0,1

Contoh, jika di dalam monografi disebutkan panjang kolom dengan ukuran 4,6-mm x 150-mm; ukuran partikel 5-µm dengan laju alir 1,5 mL per menit, diharapkan terjadi pemisahan yang sama dengan menggunakan kolom ukuran 2,1-mm x 75-mm; ukuran partikel 2,5 µm dengan laju alir 1,5 mL per menit x 0,4 = 0,6 mL menit, dengan peningkatan tekanan sekitar 4 kali dan pengurangan waktu kromatografi lebih kurang 30% dari yang tercantum dalam monografi.

Volume penyuntikan (KCKT) Volume penyuntikan dapat disesuaikan sejauh konsisten dengan keberterimaan presisi, linearitas dan batas deteksi. [*Catatan, volume penyuntikan yang berlebihan dapat menyebabkan pelebaran pita yang tidak dapat diterima, karena menyebabkan penurunan N dan resolusi. Hal ini berlaku untuk pemisahan gradien dan isokratik.]*

Volume penyuntikan dan Volume Split (KG) Volume penyuntikan dan volume split dapat disesuaikan apabila deteksi dan keberulangan dapat diterima.

Suhu kolom (KCKT) Suhu kolom dapat diatur ±10°. Termostat untuk kolom direkomendasikan untuk meningkatkan kontrol dan keberulangan waktu retensi. Hal ini berlaku untuk pemisahan gradien dan isokratik.

Suhu oven (KG) Suhu oven dapat diatur ± 10%.

Program suhu oven (KG) Program suhu oven (KG) Pengaturan suhu dapat disesuaikan. Jika suhu yang telah ditetapkan harus dipertahankan atau jika suhu harus diubah dari nilai satu ke nilai lainnya, diperbolehkan pengaturan ±20%.

Kecuali jika dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, parameter kesesuaian sistem ditentukan dari puncak analit.

Nilai yang diukur, R_r, R_f, atau R_t suatu zat tidak menyimpang dengan nilai yang diperoleh dari baku pembanding dan campuran zat-baku pembanding. Waktu retensi relatif yang tercantum dalam monografi hanya untuk tujuan informasi dalam membantu identifikasi puncak. Tidak ada kriteria keberterimaan yang dipakai dalam waktu retensi relatif.

Uji kesesuaian sistem digunakan untuk memastikan keefektifan sistem operasional yang harus dilakukan. Lakukan penyuntikan atau preparasi larutan yang memadai sesuai kebutuhan untuk menunjukkan kesesuaian sistem yang sesuai (seperti

yang ditetapkan pada *Sistem kromatografi* dalam monografi).

Preparasi dapat berupa larutan baku atau larutan yang mengandung sejumlah analit yang diketahui dan beberapa penambahan bahan (misalnya eksipien atau cemaran) yang digunakan dalam mengatur sistem analisis. Jika terjadi perubahan signifikan dalam sistem kromatografi (peralatan, komponen fase gerak, atau komponen lainnya) atau pereaksi kritikal, *Uji Kesesuaian sistem* harus dilakukan kembali. Tidak ada hasil pengujian yang dapat diterima kecuali telah dilakukan uji kesesuaian sistem.

KUANTITASI

Selama kuantitasi, abaikan puncak yang disebabkan oleh pelarut dan pereaksi atau yang muncul karena adanya fase gerak ataupun matriks sampel.

Dalam rentang linier, luas puncak dan tinggi puncak biasanya sebanding dengan kuantitasi elusi suatu senyawa. Luas puncak dan tinggi puncak biasanya diukur dengan cara integrator elektronik tapi dapat juga ditentukan dengan cara pendekatan manual. Luas puncak umumnya digunakan tapi kurang akurat jika terdapat puncak pengganggu. Komponen yang diukur dipisahkan dari beberapa komponen pengganggu. Puncak dengan ikutan dan "*fronting"* diminimalisasi dan pengukuran puncak pada ikutan puncak lainnya sebaiknya dihindari.

Walaupun perbandingan suatu puncak cemaran dengan puncak baku cemaran pada kromatogram dengan kadar yang sama lebih disukai, uji cemaran dapat didasarkan pada pengukuran respons puncak cemaran dan dinyatakan sebagai persentase area dari seluruh puncak dapat berupa obat itu sendiri pada kadar yang setara dengan misalnya 0,5% cemaran dengan asumsi memberikan respons puncak serupa. Jika cemaran harus ditetapkan, gunakan baku cemaran itu sendiri atau lakukan faktor koreksi berdasarkan respons relatif cemaran terhadap komponen utama.

Metode baku eksternal Kadar suatu komponen didapat dengan cara membandingkan respons yang dihasilkan oleh larutan uji dengan respons dihasilkan oleh larutan baku.

Metode baku internal Jumlah yang sama dari baku internal dimasukkan ke dalam larutan uji dan larutan baku. Baku internal yang dipilih tidak bereaksi dengan bahan yang diuji, stabil, terpisah dari komponen yang diukur (analit), dan tidak mengandung cemaran dengan waktu retensi yang sama seperti analit. Kadar analit didapat dengan cara membandingkan luas puncak atau tinggi puncak analit dan baku internal dalam larutan uji dengan perbandingan luas puncak atau tinggi puncak dan baku internal dalam larutan baku.

Prosedur normalisasi Persentase kandungan suatu komponen dihitung dengan cara menentukan luas puncak yang dimaksud sebagai persentase terhadap total luas semua puncak yang ada, tidak termasuk luas puncak yang disebabkan pelarut atau pereaksi atau yang timbul dari fase gerak atau matriks dan/atau puncak dibawah batas yang dapat diabaikan.

Prosedur kalibrasi Hubungan antara sinyal (y) yang diukur dan kuantitas (misalnya kadar, bobot) dari bahan *x* dapat ditentukan dan fungsi kalibrasi dapat dihitung. Hasil analisis dihitung dari sinyal analit yang diukur dan posisinya pada kurva kalibrasi.

Pada uji cemaran untuk *Metode Baku Eksternal*, jika pengenceran larutan uji digunakan untuk pembanding, dan *Prosedur Normalisasi*, diterapkan faktor koreksi yang tercantum dalam monografi (contoh ketika faktor respons relatif berada diluar rentang 0,8 – 1,2).

Jika pada uji cemaran ditetapkan total cemaran atau ada penetapan kuantitatif cemaran, penting untuk memilih pengaturan ambang batas dan kondisi yang tepat untuk integrasi puncak area. Umumnya batas puncak yang dapat diabaikan adalah ≤0,05%. Selanjutnya ambang batas dari sistem pengumpulan data sesuai dengan sekurang kurangnya setengah dari batas (0,05%). Integrasi luas puncak pada beberapa cemaran yang tidak sepenuhnya terpisah dari puncak utama, sebaiknya berdasarkan ekstrapolasi lembah terhadap lembah (*tangential skim*).

KOLOM KROMATOGRAFI

Daftar isi kolom (L), fase (G) dan penyangga (S) berikut ini merupakan acuan bagi pemakai kromatograf. *[Catatan Ukuran partikel dalam daftar ini merupakan ukuran yang umum digunakan. Apabila diperlukan ukuran partikel yang lain, umumnya yang lebih halus, maka ukuran tersebut dinyatakan pada masing-masing monografi. Untuk suatu kategori isi kolom atau fase yang tercantum dalam daftar dibawah ini, tersedia berbagai kolom. Apabila kondisi kromatografi perlu dinyatakan secara lebih spesifik maka hal itu dinyatakan pada masing-masing monografi.]*

Isi Kolom

L1 Oktadesil silana terikat secara kimiawi pada partikel mikro silika berpori atau partikel mikro keramik, dengan diameter 1,5 µm sampai 10 µm, atau batang silika monolitik.

L2 Oktadesil silana terikat secara kimiawi pada silika gel dengan porositas permukaan yang diatur dan

terikat pada suatu inti bulat padat diameter 30 μm sampai 50 μm.

L3 Partikel silika berpori, diameter 1,5 μm sampai 10 μm, atau batang silika monolitik.

L4 Silika gel dengan porositas permukaan yang diatur dan terikat pada suatu inti bulat padat, diameter 30 μm sampai 50 μm.

L5 Alumina dengan porositas permukaan yang diatur, dan terikat pada suatu inti bulat padat, diameter 30 μm sampai 50 μm.

L6 Penukar kation kuat berupa polimer fluoro karbon tersulfonasi dilapiskan pada suatu inti bulat padat, diameter 30 μm sampai 50 μm.

L7 Oktilsilana terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya atau berpori permukaan, diameter 1,5 μm sampai 10 μm, atau batang silika monolitik.

L8 Suatu lapisan monomolekuler aminopropil silana yang terikat secara kimiawi pada penyangga silika gel yang berpori seluruhnya, diameter 1,5 μm sampai 10 μm, atau batang silika monolitik.

L9 Silika gel tak beraturan, ukuran 3 μm sampai 10 μm, yang seluruhnya berpori dan diberi lapisan penukar kation yang bersifat asam kuat dan terikat secara kimiawi.

L10 Gugus nitril yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 1,5 μm sampai 10 μm, atau batang silika monolitik.

L11 Gugus fenil yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 1,5 μm sampai 10 μm, atau batang silika monolitik.

L12 Suatu penukar anion kuat untuk isi kolom yang dibuat dari amina kuartener yang terikat secara kimiawi pada inti silika bulat padat, diameter 30 μm sampai 50 μm.

L13 Trimetilsilana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 3 μm sampai 10 μm.

L14 Silika gel, diameter 5 μm sampai 10 μm, dengan lapisan penukar anion ammonium kuartener yang bersifat basa kuat dan terikat secara kimiawi.

L15 Heksilsilana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3 μm sampai 10 μm.

L16 Dimetilsilana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 5 μm sampai 10 μm.

L17 Resin penukar kation kuat yang terdiri dari kopolimer ikatan silang stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk hidrogen, diameter 6 μm sampai 12 μm.

L18 Gugus amino dan siano yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 3μm sampai 10 μm.

L19 Resin penukar kation kuat yang terdiri dari kopolimer ikatan silang stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk kalsium, diameter 5 μm sampai 15 μm.

L20 Gugus dihidroksipropan yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori atau partikel hibrid, diameter 1,5 μm sampai 10 μm, atau batang silika monolitik.

L21 Suatu kopolimer stirena-divinilbenzena ber bentuk bulat yang kaku, diameter 3 μm sampai 30 μm.

L22 Resin penukar kation terbuat dari gel poli stiren yang berpori dengan gugus asam sulfonat, diameter 5 μm sampai 15 μm.

L23 Resin penukar anion terbuat dari gel polimeta krilat atau poliakrilat berpori dengan gugus amonium kuartener, ukuran 7 μm sampai 12 μm.

L24 Polivinilalkohol yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 5 μm.

L25 Isi kolom dengan kemampuan untuk memisahkan senyawa-senyawa dengan bobot molekul 100 hingga 5000 (ditentukan sebagai polietilen oksida), yang dipakai untuk polimer larut air yang bersifat netral, anionik dan kationik. Yang sesuai untuk digunakan adalah resin polimetakrilat yang mempunyai ikatan silang dengan eter polihidroksil (permukaannya mengandung sedikit sisa gugus fungsi karboksil).

L26 Butil silana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya atau berpori permukaan, diameter 1,5 μm sampai 10μm.

L27 Partikel silika berpori, diameter 30 μm sampai 50 μm.

L28 Suatu penyangga multifungsi, yang terdiri dari substrat silika berbentuk bulat, dengan tingkat kemurnian tinggi, ukuran 100 Angstrom, yang terikat dengan gugus fungsi anion (amina) disamping fungsi fase balik C8 konvensional.

L29 Partikel polibutadiena-alumina berbentuk bulat (gamma alumina, fase balik, persen bobot karbon rendah), diameter 5 μm dengan volume pori 80 Angstrom.

L30 Etil silana yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3 μm sampai 10μm.

L31 Resin penukar anion kuat, amina kuarterner, selektif terhadap hidroksida, terikat pada partikel lateks pada inti partikel makro pori dengan diameter inti 8,5 μm dengan ukuran pori 2000 angstrom dan mengandung ikatan silang etil-vinil benzena dengan divinilbenzena 55%.

L32 Suatu penukar ligan kiral disalut dalam kompleks tembaga L-prolina yang terikat secara kovalen pada partikel silika tidak beraturan, diameter 5 μm sampai 10 μm.

L33 Kolom berisi silika berbentuk bulat dan diproses untuk memberikan stabilitas pH dengan kapasitas pemisahan molekul dekstran berukuran 4.000 sampai 500.000 Da.

L34 Resin penukar kation kuat yang terdiri dari ikatan silang kopolimer stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk garam Pb, diameter 7 μm sampai 9 μm.

L35 Silika berbentuk bulat yang distabilisasi dengan zirkonium dan disalut dengan satu fase lapisan molekul hidrofilik (tipe diol) berpori dengan ukuran 150Å.

L36 Turunan 3,5 dinitrobenzoil dari L-fenilglisin yang terikat secara kovalen pada aminopropil silika yang berukuran 5μm.

L37 Gel polimetakrilat dengan kapasitas pemisahan molekul protein berukuran 2.000 sampai 40.000 Da.

L38 Kolom eksklusi ukuran berisi metakrilat untuk zat uji yang larut dalam air.

L39 Gel polihidroksimetakrilat hidrofilik dari resin bulat yang berpori seluruhnya.

L40 Partikel silika berpori dengan diameter 3 μm sampai 20 μm yang dilapisi selulosa tris 3-5-dimetilfenilkarbamat.

L41 α_1 Asam glikoprotein yang tidak bergerak pada partikel silika bulat dengan diameter 5 μm.

L42 Gugus oktilsilana dan oktadesilsilana yang terikat secara kimia pada partikel silika berpori, diameter 5μm.

L43 Gugus pentafluorofenil yang terikat secara kimia pada partikel silika oleh propil“spacer”, diameter 1,5μm sampai 10μm.

L44 Penyangga multifungsional yang berisi substrat silika bulat dengan kemurnian tinggi 60 Å, yang terikat dengan penukar kation, asam sulfonat, dalam fase balik konvensional C8.

L45 Beta siklodekstrin, turunan R,S-hidroksipropil eter yang terikat pada partikel silika berpori, diameter 3μm sampai 10μm.

L46 Substrat polistirena/ divinilbenzena yang teraglomerasi pada butiran lateks amonium kuarterner, diameter lebih kurang 9 μm sampai 11μm.

L47 Substrat mikropori penukar anion berkapasitas tinggi yang dibuat berfungsi dengan gugus trimetilamina diameter 8μm.

L48 Polistirena dengan ikatan silang tersulfonasi dengan butiran mikro penukar anion berpori, dengan lapisan luar submikron, diameter 5μm sampai 15μm.

L49 Kolom fase balik yang berisi partikel zirkonia bulat berpori dengan lapisan tipis polibutadiena dengan diameter 3 μm sampai 10 μm.

L50 Resin multifungsional dengan penahan fase balik yang berfungsi sebagai penukar anion kuat, berisi 55% ikatan silang etilvinilbenzena dengan polimer divinilbenzena, diameter 3 μm sampai 15 μm, dan luas permukaan tidak kurang dari 350 m^2 per gram. Substrat disalut dengan partikel lateks yang difungsikan dengan ammonium kuarterner berisi ikatan silang stirena-divinilbenzena.

L51 Partikel silika bulat berpori, disalut dengan amilosa tris 3,5-dimetilfenilkarbamat, diameter 3μm sampai 10μm.

L52 Resin penukar kation kuat yang terbuat dari silika berpori dengan gugus sulfopropil, diameter 5μm sampai 10μm.

L53 Resin penukar kation lemah terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena 55% dengan kopolimer divinil benzena, diameter 3μm sampai 15 μm. Substrat merupakan permukaan dengan tambahan monomer difungsikan dengan asam karboksilat dan/atau asam fosfat. Kapasitas tidak kurang dari 500 μEq per kolom.

L54 Kolom eksklusi ukuran sedang yang terbuat dari ikatan kovalen dekstran dengan ikatan silang kuat butiran agarosa berpori, diameter 5μm sampai 15 μm.

L55 Resin penukar kation kuat yang terbuat dari silika berpori yang dilapisi dengan kopolimer asam maleat-polibutadiena, diameter lebih kurang 5 μm.

L56 Propilsilana yang terikat secara kimia pada partikel silika yang berpori seluruhnya atau berpori permukaan, diameter 3 μm sampai 10 μm.

L57 Ovomukoid yang diketahui sebagai protein kiral yang terikat secara kimia pada partikel silika, diameter lebih kurang 5 μm dan ukuran pori 120Å.

L58 Resin penukar kation kuat yang terdiri dari ikatan silang kopolimer stirena-divinilbenzena tersulfonasi dalam bentuk garam natrium, diameter lebih kurang 6 μm sampai 30 μm.

L59 Kolom ekslusi ukuran berisi silika (1,5μm sampai 10μm) atau kolom yang disalut dengan lapisan hidrofilik dan mempunyai kapasitas pemisahan protein dengan berat molekul 5 kDa sampai 7000 kDa.

L60 Silika gel bulat berpori dengan diameter 10μm atau kurang, yang permukaannya dimodifikasi dengan ikatan kovalen gugus alkil amida dan *endcapped*.

L61 Resin penukar anion kuat selektif terhadap hidroksida terdiri dari ikatan silang kuat pada inti partikel mikropori, ukuran 13 μm, pori berukuran tidak kurang dari 10Å unit dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena dengan lapisan lateks yang tersusun dari butiran mikro berukuran 85 nm, terikat dengan ion alkanol ammonium kuarterner 6%.

L62 Fase silana C30 terikat pada silika bulat yang berpori seluruhnya, diameter 3μm sampai 15μm.

L63 Glikopeptida teikoplanin terhubung melalui ikatan kovalen ganda pada partikel silika bulat dengan diameter 100 Å unit.

L64 Resin penukar anion basa kuat yang terbuat dari 8% ikatan silang kopolimer stirena-divinilbenzena dengan gugus amonium kuartener dalam bentuk klorida, dengan diameter 45 sampai 180 μm.

L65 Resin penukar kation asam kuat yang terbuat dari 2% ikatan silang kopolimer stirena-divinilbenzena tersulfonasi dengan gugus asam sulfonat dalam bentuk hidrogen dengan diameter 45µm sampai 250 µm.

L66 Eter mahkota berlapis subtrat gel silika dengan ukuran partikel 5 µm. Sisi aktif adalah (S)-18-mahkota-6-eter.

L67 Kopolimer vinil alkohol berpori dengan gugus alkil C18 terikat dengan gugus hidroksil polimer, dengan diameter 2 µm sampai 10 µm.

L68 Silika bulat berpori, dengan diameter 10 µm atau kurang, permukaan secara kovalen dimodifikasi dengan gugus alkil amida dan tidak *endcapped*.

L69 Substrat etilvinilbenzena/divinilbenzena yang teraglomerasi dengan partikel lateks ukuran 130nm yang difungsikan pada ammonium kuarterner, dengan diameter lebih kurang 6,5 µm.

L70 Silika dengan diameter 5 µm berlapis selulosa tris(fenil karbamat).

L71 Polimetakrilat bulat dan kaku dengan diameter 4 µm sampai 6 µm.

L72 (S)-fenilglisin dan urea 3,5-dinitroanilin terikat secara kovalen dengan silika.

L73 Partikel polidivinilbenzena bulat dan kaku, dengan diameter 5 sampai 10 µm.

L74 Resin penukar anion kuat terbuat dari inti dengan ikatan silang tinggi partikel makropori diameter 7 µm, ukuran pori rata-rata 100 Å terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena dan lapisan pertukaran anion pada permukaan, yang difungsikan dengan ion alkil amonium kuartener.

L75 Bovine Serum Albumin (BSA) yang diketahui sebagai protein kiral, terikat secara kimia pada partikel silika, diameter lebih kurang 7 µm dan ukuran pori 300Å.

L76 Basis silika, bahan penukar kation lemah, dengan diameter 5 µm. Substrat adalah asam maleat-polibutadiena terpolimer di permukaan untuk menghasilkan asam karboksilat fungsional. Kapasitas tidak kurang dari 29 µEq per kolom.

L77 Resin penukar kation lemah terdiri dari etilvinilbenzena, 55% terikat silang dengan kopolimer divinilbenzena, dengan diameter 6 µm sampai 9 µm. Substrat adalah permukaan dengan penambahan gugus asam karboksilat fungsional. Kapasitas tidak kurang dari 500 µEq per kolom (4 mm × 25 cm).

L78 Ligan silan yang terdiri dari fase balik (rantai alkil yang lebih panjang dari C8) dan gugus fungsional penukar anion (gugus amino primer, sekunder, atau tersier) terikat secara kimiawi pada silika berpori atau tidak berpori atau mikropartikel keramik, dengan diameter 1,0 µm sampai 50 µm, atau batang monolitik.

L79 Human Serum Albumin (HSA) yang diketahui sebagai protein kiral, terikat secara kimia pada partikel silika, diameter lebih kurang 5 µm.

L80 Partikel silika bulat berpori berlapis selulosa tris(4-metilbenzoat), diameter 5 µm sampai 20 µm.

L81 Resin penukar anion kuat selektif terhadap hidroksida terbuat dari inti dengan ikatan silang tinggi partikel berpori diameter 9 µm, ukuran pori 2000 Å dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena dengan lapisan lateks mengandung butiran mikro dengan diameter 70 nm (6% ikatan silang) yang terikat dengan ion alkanol amonium kuartener.

L82 Poliamina yang terikat secara kimia pada ikatan silang polimer polivinil alkohol, diameter 5µm.

L83 Resin penukar anion kuat, amina kuarterner, selektif terhadap hidroksida, terikat pada partikel lateks pada inti partikel mikro pori dengan diameter 10,5 µm, ukuran pori 10 Angstrom dan mengandung ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena.

L84 Resin penukar kation lemah terdiri dari etilvinilbenzena, 55% terikat silang dengan kopolimer divinilbenzena, dengan diameter 5 µm. Substrat adalah permukaan dengan penambahan gugus asam karboksilat fungsional. Kapasitas tidak kurang dari 8400 µEq per kolom (5 mm × 25 cm).

L85 Ligan silan yang terdiri dari fase balik (rantai alkil yang lebih panjang dari C8) dan gugus fungsional penukar kation lemah (gugus karboksil) terikat secara kimia pada partikel berpori atau tidak berpori, dengan diameter 1,0 µm sampai 50 µm.

L86 Partikel inti gabungan berdiameter 5 µm dengan ligan sangat polar yang memiliki 5 gugus hidroksil yang ditambatkan ke lapisan luar silika gel.

L87 Dodesil silana yang terikat secara kimia pada partikel silika berpori, diameter 1,5 µm sampai 10 µm.

L88 Glikopeptida vankomisin yang terhubung melalui ikatan kovalen ganda dengan silika bulat ukuran 100 Angstrom.

L89 Resin polimetakrilat yang mempunyai ikatan silang dengan eter polihidroksil (permukaannya mengandung sedikit sisa gugus fungsi kationik), memiliki kemampuan untuk memisahkan senyawa-senyawa dengan bobot molekul 100 sampai 3000 (ditentukan sebagai polietilen oksida), yang dipakai untuk polimer larut air yang bersifat netral dan anionik.

L90 Partikel silika bulat berpori disalut dengan amilosa tris-[(S)-alfa-metilbenzilkarbamat], diameter 3µm sampai 10µm.

L91 Resin penukar anion kuat terdiri dari butiran polistirena/divinilbenzena monodispersi yang digabungkan dengan amina kuarterner. Ukuran butiran adalah 10 µm.

L92 Resin penukar anion kuat terbuat dari inti dengan ikatan silang tinggi partikel makropori diameter 5 µm sampai 9 µm, ukuran pori rata-rata 100 Å dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena dan lapisan pertukaran

anion pada permukaan, yang difungsikan dengan ion alkanol amonium kuartener.

L93 Fase balik dengan fase diam kiral berisi selulosa tris(3,5-dimetilfenilkarbamat) yang disalut pada partikel silika gel, ukuran 3 µm sampai 5 µm.

L94 Resin penukar anion kuat terdiri dari partikel mikropori ukuran 15 µm dengan ikatan silang tinggi yang difungsikan dengan lateks ikatan silang sangat rendah (0,5%) untuk menyediakan situs pertukaran ion pada alkanol amonium kuarterner.

L95 Suatu ligan alkil sangat polar terdiri dari 5 gugus hidroksil yang terikat secara kimia pada silika yang berpori seluruhnya atau berpori permukaan, atau batang silika monolitik.

L96 Fase balik, rantai alkil yang terikat seluruhnya atau hanya permukaan pada silika berpori dengan diameter 1,5 µm sampai 10 µm dirancang untuk menahan senyawa hidrofilik dan senyawa polar lainnya saat menggunakan fase gerak berair tinggi, termasuk 100% berair.

L97 Resin penukar kation lemah terbuat dari inti dengan ikatan silang tinggi partikel berpori diameter 5,5 µm, ukuran pori 2000 Å unit dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena. Substrat adalah permukaan dengan penambahan gugus asam karboksilat fungsional. Kapasitas tidak kurang dari 2400 µEq per kolom (4 mm × 25 cm).

L98 Resin penukar kation lemah terbuat dari inti dengan ikatan silang tinggi partikel mikropori diameter 8 µm, ukuran pori 10 Å unit dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzena dengan 55% divinilbenzena. Substrat adalah permukaan dengan penambahan gugus asam karboksilat fungsional. Kapasitas tidak kurang dari 46 µEq per kolom (4 mm × 5 cm).

L101 Gugus kolesteril yang terikat pada partikel mikro silika berpori atau tidak berpori atau partikel mikro keramik, dengan diameter 1,5 µm sampai 10 µm, atau batang monolitik.

Fase

G1 Minyak dimetilpolisiloksan

G2 Gom dimetilpolisiloksan

G3 Fenil 50%- metilpolisiloksan50%

G4 Poliester dietilen glikol suksinat

G5 3-sianopropilpolisiloksan

G6 Trifluoropropilmetilpolisiloksan

G7 3-sianopropil 50%- fenilmetilsilikon 50%

G8 bis (3-sianopropil) 80% - 3-sianopropil fenil polisiloksan 20% (persen menyatakan substitusi molar)

G9 Metilvinilpolisiloksan

G10 Poliamida yang dibentuk dengan mereaksikan C_{36} asam dikarboksilat dengan 1,3-di-4-piperidilpropan dan piperidin dalam perbandingan molekul 1,00: 0,90: 0,20.

G11 Poliester bis(2-etilheksil)sebakat.

G12 Poliester fenildietanolamina suksinat.

G13 Sorbitol

G14 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 950 sampai 1050)

G15 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 3000 sampai 3700)

G16 Senyawa polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 15.000). Suatu senyawa berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari polietilen glikol dengan suatu ikatan diepoksida.

G17 Fenil 75% - metilpolisiloksan 25%

G18 Polialkilen glikol

G19 Fenil 25% - sianopropil 25% - metilsilikon 50%.

G20 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 380 sampai 420).

G21 Neopentil glikol suksinat.

G22 Bis(2-etilheksil)ftalat.

G23 Polietilen glikol adipat.

G24 Diisodesil ftalat.

G25 Senyawa polietilen glikol TPA. Suatu senyawa berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari suatu polietilen glikol dan suatu diepoksida yang diesterkan dengan asam tereftalat.

G26 2-sianoetil 25% - metilpolisiloksan75%

G27 Fenil 5% - metilpolisiloksan 95%

G28 Fenil 25% - metilpolisiloksan75%

G29 3,3'-Tiodipropionitril

G30 Tetraetilen glikol dimetil eter

G31 Nonilfenoksipoli(etilenoksi)etanol (panjang rantai etilenoksi rata-rata 30); Nonoksinol 30.

G32 Fenilmetil 20% - dimetilpolisiloksan 80%

G33 Karboran 20% - metilsilikon 80%

G34 Poliester dietilen glikol suksinat yang dibuat stabil dengan asam fosfat.

G35 Suatu senyawa berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari suatu polietilen glikol dan suatu diepoksida yang diesterkan dengan asam nitrotereftalat.

G36 Vinil 1% - fenilmetilpolisiloksan 5%

G37 Poliimida

G38 Fase *G1* yang mengandung sejumlah kecil persentase penghambat pembentukan faktor ikutan.

G39 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 1500)

G40 Etilenglikol adipat

G41 Fenilmetildimetilsilikon (tersubsitusi fenil sebanyak 10%)

G42 Fenil 35%- dimetilpolisiloksan 65% (persen menyatakan substitusi molar)

G43 Sianopropilfenil 6% - dimetilpolisiloksan 94% (persen menyatakan substitusi molar).

G44 Petrolatum hidrokarbon berbobot molekul rendah 2% dan 1% larutan kalium hidroksida .

G45 Divinilbenzena-etilen glikol-dimetilakrilat

G46 Sianopropilfenil 14% - metilpolisiloksan 86%

G47 Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 8000)

G48 Sianopolisiloksan berikatan silang sebagian dan bersifat sangat polar.

Penyangga

[Catatan jika tidak disebutkan lain, ukuran yang dimaksud adalah 80 mesh sampai 100 mesh atau sebagai alternatif 100 mesh sampai 120 mesh.]

S1A Tanah silika untuk kromatografi gas, yang telah diflukskalsinasikan dengan jalan mencampurkan diatomit dengan natrium karbonat serta dikalsinasikan di atas suhu 900°. Tanah silika tersebut dicuci dengan asam, kemudian dicuci dengan air sampai netral, tetapi tidak dicuci dengan basa. Tanah silika itu dapat disilanisasikan dengan jalan diberi perlakuan dengan suatu pereaksi, seperti dimetildiklorosilan, untuk menutupi gugus silanol yang terdapat pada permukaan. Jika tidak disebutkan lain dalam monografi, yang dimaksudkan adalah penyangga yang tersilanisasi.

S1AB Tanah silika seperti yang disebutkan di atas dicuci dengan asam dan basa. Jika tidak disebutkan lain dalam monografi, yang dimaksudkan adalah penyangga yang tersilanisasi.

S1C Penyangga yang terbuat dari bata tahan api yang dihancurkan serta dikalsinasikan atau dibakar dengan pengikat tanah liat diatas suhu 900°, diikuti pencucian memakai asam, dan dapat disilanisasikan.

SID Penyangga yang terbuat dari bata tahan api yang dihancurkan serta dikalsinasikan atau dibakar dengan pengikat tanah liat diatas suhu 900°, tidak dicuci dengan asam dan dan dapat disilanisasikan.

S1NS Tanah silika tanpa perlakuan.

S2 Kopolimer stirena-divinilbenzena dengan luas permukaan nominal kurang dari 50 m^2 per g dan diameter pori rata-rata 0,3 μm sampai 0,4 μm.

S3 Kopolimer dari etildivinilbenzena dan divinilbenzena dengan luas permukaan nominal 500 m^2 sampai 600 m^2 per g dan diameter pori rata-rata 0,0075 μm

S4 Kopolimer stirena-divinilbenzena dengan gugus -O- dan -N aromatik, yang mempunyai luas permukaan nominal 400 m^2 sampai 600 m^2 per g dan diameter pori rata-rata 0,0076 μm.

S5 Polimer tetrafluoroetilen dengan bobot molekul tinggi dan ukuran 40 mesh sampai 60 mesh.

S6 Kopolimer stirena-divinilbenzena dengan luas permukaan nominal 250 m^2 sampai 350 m^2 per g dan diameter pori rata-rata 0,0091μm

S7 Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 12 m^2 per g.

S8 Kopolimer 4-vinil-piridin dan stirenadivinil benzena.

S9 Polimer berpori dari 2,6-difenil-p-fenilen oksida.

S10 Kopolimer berikatan silang akrilonitril dan divinilbenzena yang bersifat sangat polar.

S11 Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 100 m^2 per g, yang dimodifikasi dengan sedikit vaselin dan senyawa polietilen glikol.

S12 Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 100 m^2 per g.

OSMOLALITAS DAN OSMOLARITAS <941>

Tekanan osmotik memegang peran penting dalam semua proses biologi yang melibatkan difusi zat terlarut atau transfer cairan melalui membran. Osmosis terjadi ketika pelarut, bukan molekul zat terlarut melewati membran semipermiabel dari bagian yang konsentrasinya lebih rendah ke bagian yang konsentrasinya lebih tinggi sehingga terjadi kesetimbangan. Pengetahuan mengenai tekanan osmotik penting bagi para praktisi kesehatan untuk menentukan suatu larutan parenteral bersifat hipo-osmotik, iso-osmotik atau hiper-osmotik. Pengukuran kuantitatif tekanan osmotik akan memudahkan perhitungan pengenceran yang diperlukan untuk membuat suatu larutan relatif iso-osmotik terhadap darah.

Tekanan Osmotik

Tekanan Osmotik dari larutan tergantung pada jumlah partikel dalam larutan, sesuai dengan sifat koligatif larutan. Suatu partikel dapat berupa spesi molekul atau ion atau agregat (seperti dimer) yang dapat terpisah dari larutan. Suatu larutan menunjukan sifat ideal jika tidak ada interaksi antara zat terlarut dan pelarut, kecuali jika molekul pelarut terikat pada zat terlarut oleh ikatan hidrogen atau kovalen koordinat. Untuk larutan seperti ini yang mengandung zat terlarut tidak terdisosiasi, tekanan osmotik (π) sebanding dengan molalitasnya (jumlah mol zat terlarut per kg pelarut):

$$\pi = (\rho RT/1000)\, m$$

ρ adalah kerapatan pelarut pada suhu T (dalam skala absolut, °K); R adalah tetapan gas dan m adalah molalitas larutan.

Untuk suatu larutan nyata yang mengandung lebih dari satu zat terlarut, tekanan osmotik dinyatakan dengan rumus:

$$\pi = \left(\frac{\rho RT}{1000}\right) \Sigma v_i m_i \Phi_{m,i}$$

v_i adalah jumlah partikel hasil disosiasi satu molekul zat terlarut yang ke-i; $v_i = 1$ untuk zat terlarut non-ionik (tidak terdisosiasi); m_i adalah molalitas zat terlarut ke-i; dan Φ_{mi} adalah koefisien osmotik molal dari zat terlarut ke-i. Koefisien osmotik molal dihitung terhadap sifat ideal larutan. Nilainya

tergantung pada konsentrasi zat terlarut dalam larutan, sifat kimia dan karakteristik ion. Nilai koefisien osmotik molal dari zat terlarut dapat ditentukan secara eksperimen dengan mengukur penurunan titik beku pada konsentrasi molal yang berbeda. Untuk keperluan farmasi, nilai koefisien osmotik adalah kurang dari 1. Koefisien osmotik molal menurun dengan meningkatnya kadar zat terlarut, seperti tertera pada *Tabel 1*.

Osmolalitas

Osmolalitas larutan (ξ_m) dinyatakan dengan rumus:

$$\xi_m = \Sigma v_i \, m_i \, \Phi_{mi}$$

Osmolalitas larutan nyata berkaitan dengan molalitas larutan ideal yang mengandung zat terlarut yang tidak terdisosiasi dan dinyatakan dalam osmol atau miliosmol per kg pelarut (Osmol per kg atau mOsmol per kg). Suatu satuan yang mirip dengan molalitas larutan Osmolalitas merupakan satuan dari molalitas larutan. Jadi, osmolalitas adalah ukuran tekanan osmotik yang disebabkan oleh suatu larutan nyata yang melewati membran semipermiabel. Seperti halnya tekanan osmotik, sifat koligatif lain dari suatu larutan seperti penurunan tekanan uap, peningkatan titik didih dan penurunan titik beku berkaitan langsung dengan osmolalitas larutan. Osmolalitas suatu larutan dapat ditentukan secara lebih akurat dan mudah dengan mengukur penurunan titik beku (ΔT_b):

$$\Delta T_b = k_b \, \xi_m$$

k_b adalah tetapan molal krioskopik, yang merupakan sifat dari pelarut. Untuk air, nilai k_b adalah 1,860° per Osmol. Artinya 1 Osmol zat terlarut yang ditambahkan ke dalam 1 kg air menurunkan titik beku sebesar 1,860°.

Osmolaritas

Osmolaritas larutan secara teoritis dinyatakan dalam osmol per liter (Osmol per L) larutan dan banyak digunakan secara luas dalam praktek klinis karena osmol dinyatakan dalam osmol sebagai fungsi volume. Osmolaritas tidak dapat diukur, tetapi dihitung secara teoritis dari pengukuran osmolalitas secara eksperimen.

Kadang-kadang osmolaritas (ξ_c) dihitung secara teoritis dari konsentrasi molar:

$$\xi_c = \Sigma v_i \, c_i$$

v_i adalah jumlah partikel hasil disosiasi satu molekul zat terlarut yang ke-i; c_i adalah konsentrasi molar zat terlarut yang ke-i dalam larutan. Sebagai contoh, osmolaritas larutan yang dibuat dengan melarutkan 1 g vankomisin dalam 100 mL larutan natrium klorida 0,9 % dapat dihitung sebagai berikut:

$$\left[\left(\frac{3 \times 10 g/liter}{1449{,}25}\right) + \left(\frac{2 \times 9 g/liter}{58{,}44}\right)\right] \times 1000 = 329 mOsmol/liter$$

1449,25 adalah BM vankomisin dan 58,44 adalah BM natrium klorida.

Hasil menunjukkan bahwa larutan tersebut agak hiper-osmotik karena osmolalitas darah berada diantara 285 dan 310 mOsmol per kg. Apabila larutan yang ditentukan secara eksperimen mempunyai nilai osmolalitas sebesar 255 mOsmol per kg, maka larutan tersebut bersifat hipo-osmotik. Contoh tersebut di atas menggambarkan bahwa nilai osmolaritas yang dihitung secara teoritis dari konsentrasi larutan sebaiknya diinterpretasikan secara hati-hati dan mungkin tidak mewakili sifat osmotik larutan infus.

Ketidaksesuaian antara hasil teoritis (osmolaritas) dan eksperimen (osmolalitas) sebagian disebabkan oleh kenyataan bahwa tekanan osmotik berkaitan dengan osmolalitas dan bukan osmolaritas. Secara lebih signifikan, ketidaksesuaian antara hasil eksperimen dan perhitungan teoritis disebabkan oleh kenyataan bahwa tekanan osmotik suatu larutan nyata lebih kecil daripada tekanan osmotik suatu larutan ideal karena adanya interaksi antar molekul zat terlarut atau antara molekul zat terlarut dengan molekul pelarut dalam larutan. Interaksi-interaksi tersebut mengurangi tekanan yang didesak oleh molekul zat terlarut pada membran semipermiabel, mengurangi nilai osmolalitas eksperimental dibandingkan nilai teoritis. Perbedaan ini berhubungan dengan koefisien molal osmotik (Φ_{mi}). Contoh tersebut juga menggambarkan pentingnya penentuan osmolalitas suatu larutan secara eksperimen, daripada perhitungan nilai osmolalitas secara teoritis.

PENGUKURAN OSMOLALITAS

Osmolalitas larutan secara umum ditentukan dengan cara mengukur penurunan titik beku larutan.

Alat Osmometer digunakan untuk pengukuran penurunan titik beku, terdiri dari: wadah pendingin yang digunakan untuk pengukuran; tahanan yang sensitif terhadap perubahan suhu (termistor), alat pengukur perbedaan arus atau potensial yang ditunjukan dalam perubahan suhu atau osmolalitas; dan alat pengaduk sampel. Osmometer yang digunakan untuk mengukur tekanan uap larutan, jarang digunakan. Alat ini memerlukan volume zat uji yang lebih kecil (umumnya lebih kurang 5 µl), tetapi akurasi dan presisi hasil penetapan osmolalitasnya sebanding dengan hasil yang diperoleh apabila menggunakan osmometer yang berdasarkan pengamatan titik beku larutan.

Larutan baku Buat larutan baku seperti tertera pada *Tabel 1*.

Larutan uji Untuk padatan pro injeksi, larutkan dengan pelarut yang sesuai dengan instruksi seperti tertera pada etiket. Untuk larutan, gunakan sampel sebagai berikut *[Catatan Jika perlu larutan dapat diencerkan hingga masuk dalam rentang pengukuran osmometer tetapi hasil harus dinyatakan dalam larutan yang encer tersebut dan tidak dihitung dengan mengalikan faktor pengenceran untuk mendapatkan osmolalitas larutan awal, kecuali jika dinyatakan lain dalam monografi. Koefisien osmotik molal adalah fungsi dari konsentrasi, oleh karena itu koefisien osmotik molal akan berubah dengan dilakukannya pengenceran]*.

Prosedur Diawali dengan kalibrasi alat sesuai dengan petunjuk pabrik. Konfirmasikan hasil kalibrasi alat dengan sekurang-kurangnya satu larutan dari *Tabel 1* sehingga osmolalitas *Larutan baku* berada di rentang 50 mOsmol/kg dari nilai perkiraan osmolalitas *Larutan uji* atau nilai tengah dari nilai perkiraan osmolalitas *Larutan uji.*
Pembacaan alat sebaiknya dalam ± 4 mOsmol/kg dari *Larutan baku*. Masukkan sejumlah volume masing-masing *Larutan baku* ke dalam sel pengukuran sesuai petunjuk pabrik dan jalankan sistem pendinginan. Biasanya alat pencampur diprogram di bawah suhu terendah yang diharapkan dari penurunan titik beku. Alat akan memberikan hasil ketika kesetimbangan dicapai. Kalibrasi osmometer menggunakan alat pengatur yang memadai sehingga pembacaan sesuai dengan nilai osmolalitas atau penurunan titik beku dari *Larutan baku* yang ditunjukkan pada *Tabel 1*. *[Catatan Beberapa alat yang menunjukkan osmolalitas dan ada yang menunjukkan penurunan titik beku]*. Ulangi prosedur dengan masing-masing *Larutan uji*. Baca osmolalitas *Larutan uji* secara langsung, atau hitung dari pengukuran penurunan titik beku.

Dengan asumsi nilai koefisien osmotik sama, baik dinyatakan dalam molalitas maupun dalam molaritas, osmolalitas suatu larutan yang ditetapkan secara eksperimen dapat dikonversikan ke dalam osmolaritas dengan cara yang sama seperti konversi molalitas ke molaritas. Kecuali dinyatakan lain, jika konsentrasi larutan sangat pekat, osmolaritas suatu larutan (ξ_c) dapat dihitung dari hasil penetapan osmolalitas (ξ_m) secara eksperimen:

$$\xi_c = \frac{1000\xi_m}{(1000/\rho)+\sum w_i v_i}$$

w_i adalah bobot dalam g; v_i adalah volume spesifik parsial dari zat terlarut yang ke-i, dalam mL per g. Volume spesifik parsial suatu zat terlarut adalah perubahan volume apabila ada penambahan 1 g zat terlarut dalam larutan tersebut. Volume ini dapat ditetapkan dengan pengukuran kerapatan larutan sebelum dan sesudah penambahan zat terlarut. Volume spesifik parsial garam pada umumnya sangat kecil, sekitar 0,1 mL per g. Tetapi untuk zat terlarut lain pada umumnya mempunyai volume spesifik parsial yang lebih tinggi. Contohnya: volume spesifik parsial asam amino berada dalam rentang 0,6 – 0,9 mL per g. Ini dapat ditunjukan dari persamaan di atas yang menghubungkan osmolaritas dengan osmolalitas.

$$\xi_c = \xi_m(\rho - c)$$

ρ adalah kerapatan larutan dan c adalah konsentrasi zat terlarut total, keduanya dinyatakan dalam g per mL. Jadi, sebagai alternatif, osmolaritas dapat juga dihitung dari penetapan osmolalitas secara eksperimen, dari metode yang sesuai untuk menetapkan kerapatan larutan dan bobot total zat terlarut per mL larutan setelah dikoreksi terhadap kadar air.

Tabel 1. Larutan Baku untuk Kalibrasi Osmometer

Larutan baku (bobot dalam g NaCl per kg air)	Osmolalitas (mOsmol/kg) (ξ_m)	Koefisien osmotik molal NaCl ($\Phi_{m\ NaCl}$)	Penurunan titik beku (°K) (ΔT_b)
3,087	100	0,9463	0,186
6,260	200	0,9337	0,372
9,463	300	0,9264	0,558
12,684	400	0,9215	0,744
15,916	500	0,9180	0,930
19,147	600	0,9157	1,116
22,380	700	0,9140	1,302

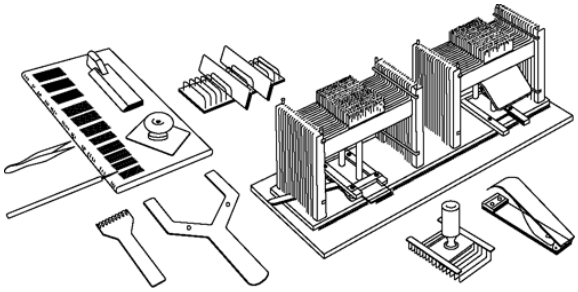
PANJANG SERAT <951>

Penetapan panjang dan penyebaran panjang serat kapas dalam kapas murni, gunakan metode sebagai berikut :

Kondisikan bahan yang akan ditetapkan panjang serat dari kapas murni pada suhu 21° ± 1,1° dengan kelembaban relative 65% ± 2%.

Alat Alat pemilah (lihat gambar) terdiri dari 2 lekukan sisir yang dipasang secara kaku bersebelahan pada sisi alas yang sama. Tiap lekukan sisir terdiri tidak kurang dari 12 sisir berjarak 3,2 mm,berurutan

dan dipasang dalam alur sehingga pada saat sisir-sisir didekatkan pada waktu proses pemilahan dan tidak dibutuhkan lagi, sisir-sisir tersebut dapat diturunkan dibawah alat kerja. Tiap sisir mempunyai satu jajaran yang benar-benar lurus dan gigi yang sangat tajam dengan panjang 12 mm, terdiri dari jarum-jarum dengan diameter 0,38 mm. Gigi berjarak 62 mm hingga 25 mm sepanjang lebih kurang 50 mm.



Gambar Alat Pemilah Serat Katun

Bagian dari alat terdiri atas alat berbentuk pinset untuk memilah, kisi penekan serat, lempeng licin penekan serat dan beludru penutup lempeng. Pinset pemilah serat terdiri dari 2 keping kuningan dengan panjang lebih kurang 75 mm, digantung pada pada satu ujung dan garis tipis pada ujung penjepit untuk menjepit serat yang menonjol pada permukaan sisir. Biasanya salah satu ujung penjepit mempunyai kulit atau lapisan benang lainnya. Lebar ujung penjepit lebih kurang 19 mm.

Kisi penekan serat terdiri dari satu seri tangkai kuningan berjarak 3,2 mm ditempatkan diantara sisir pada penekan serat berada diantara gigi. Lempeng licin penekan serat terdiri dari lempeng kuningan yang telah digosok berukuran lebih kurang 25 mm x 50 mm dengan tombol atau gagang pada permukaan atas lempeng yang licin, letakkan serat diatas permukaan beludru dari susunan lempeng. Lempeng ditutupi beludru yang diatasnya diletakkan serat dalam bentuk susunan lempeng merupakan lembaran aluminium berukuran lebih kurang 100 mm x 225 mm x 2,4 mm, tertutup pada 2 sisi dengan beludru berkualitas tinggi, sebaiknya berwarna hitam.

Pemilahan kapas buka gulungan kapas, lakukan pengujian menggunakan 250 g hingga 500 g, 32 jumputan (lebih kurang 75 mg tiap jumputan). Ambil bagian yang baik dari gulungan, 16 jumputan yang mewakili dari setengah gulungan arah membujur. Jangan memotong ujung gulungan dan ambil secara khusus bagian yang tertutup sepanjang tebal gulungan. Hindari serat yang panjang atau pendeknya tidak sama, ganti semua serat dan jaga agar tidak meleset dari jari. Dari contoh dengan bobot kurang dari 125 g, ambil 8 jumputan dan dari contoh dengan bobot lebih dari 125 g dan kurang 250 g, ambil 16 jumputan, pilih yang baik.

Campur semua bahan yang diambil dan gabungkan hati-hati tiap pasang dengan menarik dan menggulung pada jari. Kemudian bagi tiap pasang dengan pembelahan membujur dibagi menjadi 2 bagian yang sama dan gunakan 1 bagian dalam pencampuran lebih lanjut. (Bagian lain dibuang atau disimpan untuk pengujian selanjutnya).

Ulangi proses yang tertera diatas dengan setengah bagian dari seri yang sudah dibagi dua sampai dihasilkan 1 jumputan, yaitu bagian uji gabungan akhir. Dengan hati-hati, sejajar dan luruskan serat pada uji bagian gabungan akhir dengan menarik dan melilitkan pada tangan. Simpan semua serat, termasuk juga serat yang kusut dan gumpalan serat kusut, buang serat-serat dengan fragmen biji yang masih hijau dan bahan asing seperti tangkai, daun dan fragmen biji.

Dari bagian gabungan akhir seperti tertera diatas, pisahkan secara membujur untuk bahan uji, timbang saksama 75 mg ± 2 mg. Bila perlu simpan sisa untuk pengujian selanjutnya.

Prosedur Gunakan kisi penekan serat, masukkan hati-hati bahan uji yang telah ditimbang kedalam satu lekukan sisir dengan lebih kurang sudut tegak lurus.

Dengan pinst pemilah, ambil sebagian kecil ujung bebas serat, masukkan pada gigi sisir yang paling dekat dengan operator; hati-hati dan perlahan tarik sisir kedepan, pindahkan pada gigi lekukan sisir kedua, letakkan sejajar, lurus dan lebih kurang pada sudut siku-siku terhadap permukaan sisir, lepaskan ujung kisi dekat permukaan bagian depan sisir. Dengan kisi penekan, tekan hati-hati serat yang dipindahkan kebawah gigi sisir. Ulangi hingga semua serat masuk kedalam lekukan sisir yang kedua. Selama pemindahan serat, keluarkan lekukan sisir pertama berturut-turut dan hilangkan semua serat yang menonjol .

Putar mesin 180^{o} dan masukkan serat kapas kenbali pada lekukan pertama sisir dengan cara yang sama seperti tertera diatas.

Hati-hati dalam meratakan ujung serat selama kedua pemindahan diatas,susun dengan teliti kepermukaan depan sisir terdekat. Perataan ujung serat dapat meliputi penarikan, penguraian serat dari depan kebelakang sisir,mengembalikannya kedalam dan keatas gumpalan utama sisir.

Putar lagi mesin 180^{o}, bila perlu keluarkan sisir secukupnya untuk membuka ujung serat yang paling panjang dan kembalikan beberapa serat yang terurai. Tarik sebagian kecil serat yang menonjol dengan pinset. Dengan cara ini lanjutkan penarikan sisa serat yang menonjol kembali ke bagian depan permukaan sisir. Turunkan sisir dan ulangi pengujian dengan cara yang sama sampai semua serat tertarik keluar. Agar tidak mengganggu bagian yang diuji,dan dengan demikian tidak merusak panjang menjadi panjang

kelompok, buat beberapa tarikan (sebanyak 8 hingga 10) antara setiap pasangan sisir.

Letakkan tarikan pada lempeng yang dilapisi beludru sepanjang sisi yang satu dengan lain selurus mungkin dengan ujung yang jelas dan jarak terakhir tersusun dalam garis lurus, tekan kebawah hati-hati dan halus menggunakan lempeng licin penekan serat sebelum melepaskan tarikan dari jepitan. Gunakan tidak kurang dari 50 dan tidak lebih dari 100 tarikan untuk memecah bagian yang diuji.

Kelompokkan semua serat berukuran panjang 12.5 mm (lebih kurang 0,5 inci) atau lebih, dan timbang lebih kurang 0,3 mg. Dengan cara yang sama, kumpulkan semua serat dengan panjang 6,25 mm (lebih kurang 0,25 inci) atau kurang dan timbang. Terakhir, kumpulkan sisa serat dari panjang rata-rata dan timbang. Jumlah dari 3 penimbangan tidak berbeda lebih dari 3 mg dari bobot awal. Persentase bobot serat dalam kedua rentang panjang adalah bobot tiap 2 kelompok pertama dibagi dengan bobot zat uji yang ditimbang.

PELEPASAN OBAT <961>

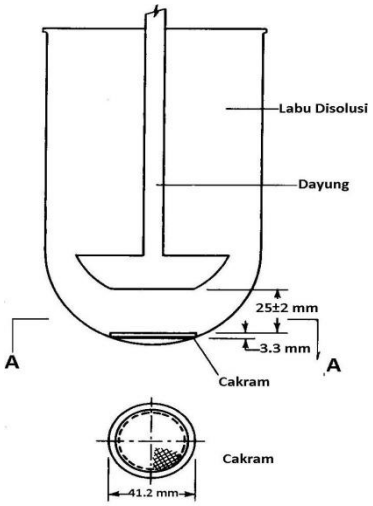
Pengujian ini bertujuan untuk menentukan kesesuaian pelepasan obat dengan persyaratan yang tercantum pada masing-masing monografi. Gunakan alat yang tercantum pada monografi.

RUTE TRANSDERMAL – PELEPASAN OBAT SECARA UMUM

Alat 5 (Dayung di atas Cakram)

Gunakan dayung dan labu dari Alat 2 seperti tertera pada *Uji Disolusi* <1231> dengan penambahan suatu cakram baja tahan karat yang dirancang untuk menahan sediaan transdermal pada dasar labu. Cakram untuk menahan sediaan transdermal dirancang agar volume tak terukur antara dasar labu dengan cakram minimal. Cakram menahan sediaan secara datar ditempatkan sedemikian rupa sehingga permukaan pelepasan sejajar dengan bilah dayung (Lihat Gambar 1). Jarak 25 mm ± 2 mm antara bilah dayung dengan permukaan cakram dipertahankan selama penetapan. Alat-alat yang sesuai lainnya dapat digunakan asalkan tidak menyerap, tidak bereaksi dengan zat aktif atau tidak mengganggu cuplikan yang diuji.

Gambar 1. Dayung di atas cakram (Semua pengukuran dinyatakan dalam mm kecuali jika dinyatakan lain).



Gambar 1 Dayung di atas Cakram

Verifikasi kinerja dan Media Disolusi Lakukan seperti tertera pada *Alat 2* dalam *Uji Disolusi* <1231>.

Prosedur

Masukkan sejumlah volume media disolusi ke dalam labu, pasang alat tanpa cakram dan biarkan media hingga mencapai suhu 32° ± 0,5°.

Lekatkan sediaan uji pada cakram, pastikan agar permukaan pelepasan sediaan serata mungkin. Sediaan dapat dilekatkan pada cakram dengan menggunakan perekat yang sesuai pada cakram. Keringkan selama 1 menit. Tekan sediaan, permukaan pelepasan menghadap ke atas pada sisi cakram yang dilapisi perekat. Jika digunakan suatu membran sebagai penyangga sediaan, tidak boleh terdapat gelembung antara membran dan permukaan pelepasan. Letakkan cakram secara mendatar pada dasar labu dengan permukaan pelepasan menghadap ke atas dan sejajar dengan ujung bilah dayung dan permukaan media disolusi.

Ujung dayung bagian bawah berjarak 25 mm ± 2 mm dari permukaan cakram. Labu dapat ditutup selama penetapan untuk mengurangi penguapan. Segera jalankan alat pada kecepatan seperti tertera pada masing-masing monografi.

Pada setiap interval waktu pengambilan cuplikan, ambil cuplikan dari bagian tengah antara permukaan media disolusi dan bagian atas bilah dayung, tidak kurang 1 cm dari dinding labu. Lakukan penetapan kadar tiap cuplikan seperti tertera pada masing-masing monografi, jika perlu lakukan koreksi terhadap setiap kehilangan volume. Ulangi pengujian dengan sediaan transdermal lainnya.

Waktu Waktu pengambilan cuplikan umumnya tiga titik, dinyatakan dalam satuan jam. Cuplikan harus diambil dalam batas toleransi ± 15 menit atau ± 2 % dari waktu yang tertera pada masing-masing

monografi. Pilih toleransi yang menghasilkan interval waktu paling sempit.

Interpretasi Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi jika jumlah bahan aktif yang dilepas dari sediaan dan larut dalam media disolusi memenuhi kriteria Tabel keberterimaan 1 untuk rute transdermal. Lakukan penetapan hingga tahap 3 kecuali hasil pada tahap sebelumnya telah memenuhi syarat L_1 atau L_2.

Tabel Keberterimaan 1

Level	Jumlah uji	Kriteria
L1	6	Tidak ada satu nilaipun yang terletak di luar rentang keberterimaan yang dinyatakan.
L2	6	Nilai rata-rata dari 12 unit sediaan (L1 + L2) terletak dalam rentang keberterimaan yang dinyatakan. Tidak satu nilaipun yang terletak di luar rentang keberterimaan lebih dari 10% dari rata-rata rentang keberterimaan yang dinyatakan.
L3	12	Nilai rata-rata dari 24 unit sediaan (L1 + L2 + L3) terletak dalam rentang keberterimaan yang dinyatakan. Tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang diuji terletak di luar rentang keberterimaan yang dinyatakan lebih dari 10 % dari rata-rata keberterimaan yang dinyatakan; tidak ada satu unitpun sediaan yang terletak di luar rentang keberterimaan yang dinyatakan lebih dari 20 % dari rata-rata rentang keberterimaan yang dinyatakan.

Alat 6 (Silinder)

Gunakan labu dari Alat 1 seperti tertera pada *Uji Disolusi* <1231>, kecuali keranjang dan tangkai pemutar diganti dengan elemen pemutar silinder yang terbuat dari baja tahan karat, dengan spesifikasi seperti tertera pada *Gambar 2*.
Sediaan uji ditempatkan pada silinder pada permulaan tiap penetapan. Jarak antara bagian dalam labu dan silinder dipertahankan pada 25 mm ± 2 mm selama penetapan.

Media Disolusi Gunakan media seperti tertera pada *Uji Disolusi* <1231>.

Prosedur

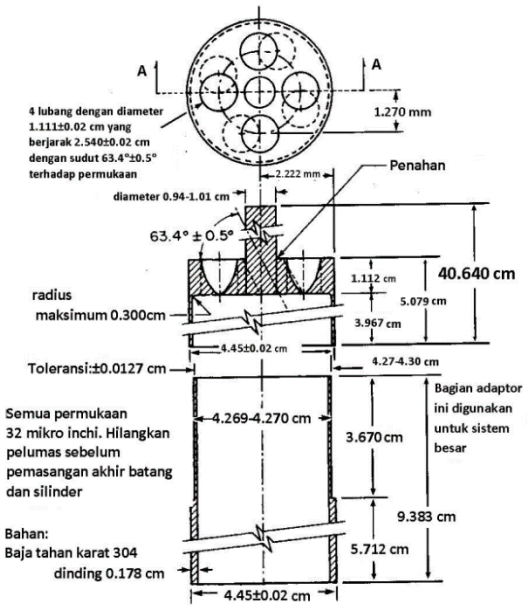
Masukkan sejumlah volume media disolusi ke dalam labu dari alat yang ditentukan dalam tiap monografi, pasang alat dan panaskan *Media disolusi* hingga mencapai suhu $32° \pm 0{,}5^0$. Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, siapkan sistem uji sebagai berikut. Ambil garis pelindung dari sistem dan tempatkan sisi perekat pada sepotong Curophan yang lebih besar, tidak kurang 1 cm pada semua sisi sistem. *[Catatan Gunakan Curophan tipe 150 pm, tebal 11 ± 0,5 µm, inert, bahan selulosa berpori yang tersedia dari Medicell International Ltd 230 Liverpool Road, London]*. Tempatkan sistem dan Curophan (menutup sisi bawah) pada permukaan yang bersih dan gunakan bahan perekat yang sesuai pada batas Curophan yang terpapar. Keringkan selama 1 menit. Gunakan sisi sistem yang terlapisi perekat secara hati-hati pada bagian luar silinder sehingga sumbu axis yang panjang tetap di sekeliling silinder. Tekan lapisan/Curophan untuk menghilangkan gelembung udara yang terperangkap. Tempatkan silinder dalam alat dan dengan segera putar pada kecepatan seperti tertera pada masing-masing monografi.

Dalam interval waktu yang dinyatakan, ambil sejumlah *Media disolusi* untuk analisis dari daerah tengah antara permukaan media disolusi dan ujung silinder yang berputar, tidak kurang 1 cm dari dinding labu.

Lakukan analisis seperti tertera pada masing-masing monografi, jika perlu lakukan koreksi kehilangan volume. Jika perlu ulangi pengujian menggunakan sediaan tambahan.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Alat 5*.

Interpretasi Kecuali dinyatakan lain dalam masing- masing monografi, persyaratan dipenuhi jika jumlah bahan aktif yang dilepas dari sediaan dan larut dalam media disolusi memenuhi kriteria Tabel keberterimaan 1 untuk rute transdermal. Lakukan penetapan hingga tahap 3 kecuali hasil pada tahap sebelumnya telah memenuhi syarat L_1 atau L_2.



Gambar 2 Elemen Silinder Stirrer Magnetik

Alat 7 (Penyangga Bolak-balik)

Catatan Alat ini terutama digunakan untuk sediaan transdermal, tetapi dapat juga digunakan untuk berbagai bentuk sediaan lain.

Alat Terdiri dari 1 set wadah larutan yang terkalibrasi secara volumetri atau tertara, terbuat dari kaca atau bahan inert[1] lain yang sesuai, motor dan kemudi yang dipasang untuk menggerakkan sistem turun naik secara vertikal dan mengarahkan sistem secara horizontal secara otomatis ke deret labu yang berbeda jika diinginkan, dan satu set penyangga cuplikan yang sesuai (Lihat Gambar 3 dan Gambar 4a – 4d).

Wadah larutan sebagian dicelupkan dalam tangas air dengan ukuran yang sesuai sehingga memungkinkan terpeliharanya suhu, T, di dalam wadah pada 32° ± $0{,}5^0$ atau dalam rentang yang diinginkan, seperti dinyatakan dalam tiap monografi, selama uji. Tidak ada satupun bagian alat termasuk lingkungan di mana alat dipasang yang berkontribusi pada pergerakan, agitasi atau getaran yang bermakna yang mempengaruhi kehalusan, gerakan turun naik penyangga cuplikan secara vertikal. Alat yang memungkinkan pengamatan sistem dan penyangga selama uji lebih disukai. Gunakan ukuran wadah dan tempat sampel sebagaimana ditentukan pada masing-masing monografi.

Media Disolusi Gunakan seperti tertera pada monografi, lihat *Uji Disolusi* <1231>.

Penyiapan Sampel A (Sediaan Tablet Bersalut) Pasang tiap sistem yang harus diuji ke pegangan sampel yang sesuai (misalnya dengan merekatkan ujung sistem dengan perekat 2-siano akrilat ke ujung tali plastik atau dengan menempatkan sediaan ke dalam tas/kantong jaring nilon kecil pada ujung tali plastik atau dalam gulungan logam yang dipasangkan pada tali logam).

Penyiapan Sampel B (Sediaan Rute Transdermal) Tekan sistem ke dalam selembar Curophan kering yang belum pernah digunakan, jaring nilon atau yang setara dengan sisi perekat menghadap substrat terpilih dengan berhati-hati untuk mengurangi gelembung udara antara permukaan substrat dengan permukaan pelepasan. Pasang sistem pada penyangga sampel yang ukurannya sesuai dengan cincin-O yang sesuai sehingga bagian belakang sistem berdekatan/berbatasan dan di tengah-tengah dasar penyangga sampel berbentuk cakram atau berpusat mengelilingi lingkaran luar penyangga sampel berbentuk silinder. Buang kelebihan substrat dengan pisau yang tajam.

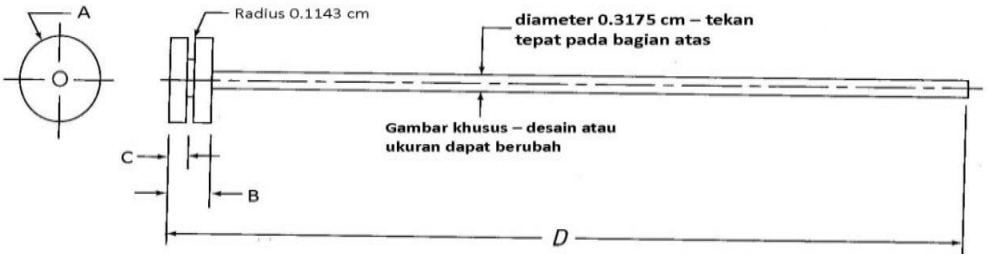
Penyiapan sampel C (Sediaan lain selain jenis sampel A dan B) Tempatkan sediaan uji pada penyangga yang sesuai seperti tertera pada monografi.

Prosedur Lekatkan penyangga sampel pada pengaduk yang bergerak turun naik sehingga tiap sistem terendam secara terus menerus dalam sejumlah volume *Media disolusi* yang terukur saksama dalam suatu wadah terkalibrasi yang sebelumnya telah dipanaskan hingga mencapai suhu T (lihat pengaturan pada subjudul **ALAT).**

Turun naikkan pada kecepatan lebih kurang 30 kali per menit dengan amplitudo lebih kurang 2 cm, atau seperti tertera pada masing-masing monografi, untuk waktu tertentu dalam media yang ditentukan pada tiap titik pengambilan cuplikan. Angkat wadah larutan dari tangas, dinginkan pada suhu ruang dan tambahkan larutan secukupnya (biasanya air) untuk mengoreksi kehilangan volume karena penguapan. Lakukan penetapan kadar seperti tertera pada masing-masing monografi. Jika perlu ulangi pengujian menggunakan sediaan tambahan.

Interpretasi Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, uji memenuhi syarat jika jumlah bahan aktif yang dilepaskan dari sistem dan larut dalam *Media disolusi* memenuhi kriteria *Tabel keberterimaan 3* untuk tablet bersalut pada *Uji Disolusi* <1231>; *Tabel keberterimaan 6* untuk sediaan transdermal. Lakukan penetapan hingga tahap 3 kecuali hasil pada tahap sebelumnya telah memenuhi syarat L_1 atau L_2.

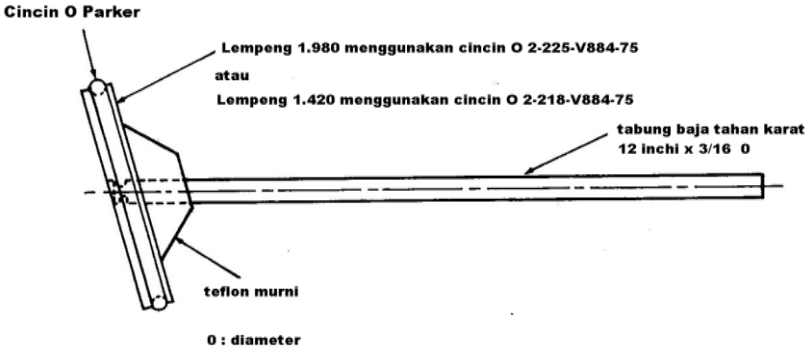
[1] Bahan tidak boleh mengabsorbsi, bereaksi dengan atau mengganggu cuplikan yang diuji



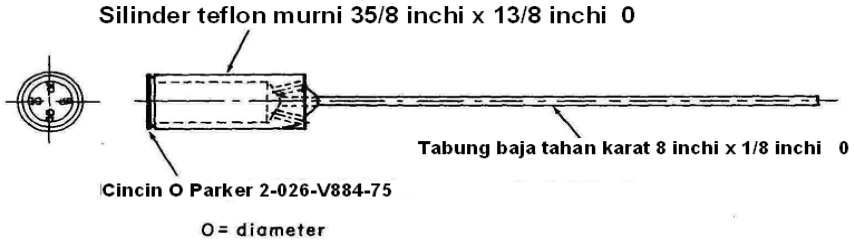
Gambar 3 Penyangga Cuplikan Cakram Turun-Naik

Sistem[a]	Kepala			Tangkai		Cincin O	
	A (diameter) (cm)	B (cm)	C (cm)	Bahan[b]	D (cm)	Bahan[c]	Tidak terlihat
1,6 cm^2	1,428	0,9525	0,4750	SS/VT	30,48	SS/P	Parker 2-311-V884-75
2,5 cm^2	1,778	0,9525	0,4750	SS/VT	30,48	SS/P	Parker 2-016-V884-75
5 cm^2	2,6924	0,7620	0,3810	SS/VT	8,890	SS/P	Parker 2-022-V884-75
7 cm^2	3,1750	0,7620	0,3810	SS/VT	30,48	SS/P	Parker 2-124-V884-75
10 cm^2	5,0292	0,6350	0,3505	SS/VT	31,01	SS/P	Parker 2-225-V884-75

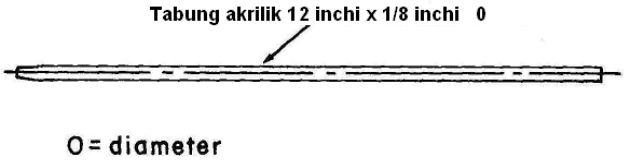
[a]ukuran sistem khas [b]SS/VT: dapat baja tahan karat atau teflon murni [c]SS/P: dapat baja tahan karat atau kaca pleksi



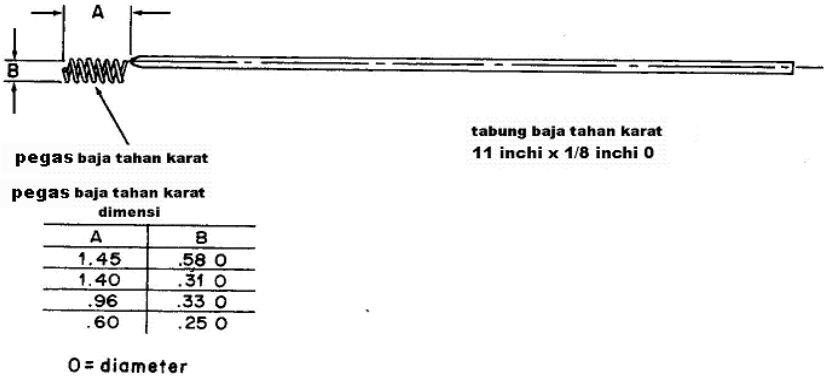
Gambar 4a Sistem Penyangga Transdermal - Lempeng Bersudut



Gambar 4b Sistem Penyangga Transdermal – Silinder



Gambar 4c Sistem Penyangga Tablet Lepas Lambat –Batang dengan Ujung untuk Melekatkan



Gambar 4d Sistem Penyangga Transdermal – Penyangga

PENETAPAN BATAS FLOKULASI VAKSIN DAN TOKSIN DIFTERI <971>

Batas flokulasi (Lf) toksin difteri ditetapkan dengan melakukan inkubasi sediaan uji bersama dengan sediaan baku antitoksin difteri untuk uji flokulasi dengan kadar yang sesuai. Bila kadar toksin atau vaksin tetap dan kadar antitoksin bervariasi dalam campuran dengan volume tetap, maka campuran yang menunjukkan terjadinya flokulasi pertama adalah campuran yang mengandung jumlah toksin atau vaksin yang mendekati setara dengan antitoksin.

Baku pembanding *Antitoksin Difteria untuk Flokulasi BPFI.*

Penetapan potensi Lakukan uji pendahuluan terlebih dahulu untuk menetapkan rentang kadar yang digunakan, tambahkan volume tetap *Larutan uji* (misalnya 1 mL) ke dalam masing-masing dari 1 seri tabung kecil yang berisi volume sama *Larutan baku* dengan kadar meningkat. Di dalam tabung, yang berurutan kadar antitoksin meningkat tidak lebih 10% dari kadar tengah pada rentang kadar. Rentang kadar dipilih sedemikian rupa sehingga flokulasi optimum campuran terletak di tengah rentang kadar. Bila waktu yang diperlikan untuk flokulasi antitoksin 1 Lf setara dengan 1 Lf toksin terlalu lama, sebaiknya lakukan uji pada tingkat 50 Lf. Panaskan semua tabung di dalam tangas air pada suhu 45° sampai 50°, hingga setengah tabung terendam hingga diperoleh arus konveksi dan amati terus-menerus hingga campuran yang menunjukkan flokulasi tercepat dapat ditentukan. Harga Lf dalam sediaan uji setara dengan Lf antitoksin dalam campuran. Kesalahan penetapan tunggal diperkirakan kurang dari lebih kurang 5%.

PENETAPAN BOBOT JENIS <981>

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, penetapan bobot jenis digunakan hanya untuk cairan, dan kecuali dinyatakan lain, didasarkan pada perbandingan bobot zat di udara pada suhu 25° terhadap bobot air dengan volume dan suhu yang sama. Bila suhu ditetapkan dalam monografi, bobot jenis adalah perbandingan bobot zat di udara pada suhu yang telah ditetapkan terhadap bobot air dengan volume dan suhu yang sama. Bila pada suhu 25° zat berbentuk padat, tetapkan bobot jenis pada suhu yang telah tertera pada masing-masing monografi, dan mengacu pada air pada suhu 25°.

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, densitas didefinisikan sebagai masa dari satu unit volume zat pada suhu 25° dalam kilogram per meter kubik atau gram per sentimeter kubik (kg/m^3 atau g/cm^3).

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan *Metode I*.

Metode I

Prosedur Gunakan piknometer bersih, kering dan telah dikalibrasi dengan menetapkan bobot piknometer dan bobot air yang baru dididihkan, dinginkan hingga suhu 25°. Atur suhu zat uji hingga lebih kurang 20°, masukkan cairan ke dalam piknometer. Atur suhu piknometer yang telah diisi hingga suhu 25°, buang kelebihan zat uji dan timbang. Jika pada monografi tertera suhu yang berbeda dari 25°, piknometer yang telah diisi harus diatur hingga mencapai suhu yang diinginkan sebelum ditimbang. Kurangkan bobot piknometer kosong dari bobot piknometer yang telah diisi.

Bobot jenis suatu zat adalah hasil yang diperoleh dengan membagi bobot zat dengan bobot air, dalam piknometer. Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, keduanya ditetapkan pada suhu 25°.

Metode II

Prosedur berikut meliputi penggunaan "*Oscillating transducer density meter"*. Alat terdiri atas:

- tabung berbentuk U, umumnya berupa gelas borosilikat, berisi cairan uji
- sistem eksitasi elektrik magneto atau elektrik piezo yang menyebabkan tabung berosilasi sebagai osilator *cantilever* pada frekuensi tertentu tergantung densitas cairan zat uji
- alat untuk mengukur periode osilasi (T), yang akan dikonversi oleh alat untuk memberi pembacaan langsung densitas atau menghitung densitas dengan menggunakan konstanta A dan B seperti diuraikan di bawah ini; dan
- alat untuk mengukur dan atau mengontrol suhu *oscilating transducer* yang berisi zat uji.

Periode osilasi merupakan fungsi dari konstanta (c) dan sistem masa; ρ adalah densitas zat uji; M adalah massa tabung dan V volume tabung yang terisi.

$$T^2 = \left(\frac{M}{c} + \frac{\rho \times V}{c}\right) \times 4\pi^2$$

$$\text{Konstanta } A = \left(\frac{c}{4\pi^2 xV}\right) \text{ dan B} = \left(\frac{M}{V}\right),$$

persamaan untuk *oscillating transducer*:

$$\rho = A \times T^2 - B$$

Bobot jenis spesifik zat uji menggunakan persamaan:

$$\frac{\rho_{(L)}}{\rho_{(W)}}$$

$\rho_{(L)}$ dan $\rho_{(W)}$ berturut-turut adalah densitas zat uji dan air pada suhu 25°, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Kalibrasi Konstanta A dan B diperoleh dengan cara mengoperasikan alat dengan tabung U yang diisi oleh dua sampel berbeda yang diketahui densitasnya (misal air yang sudah diawaudarakan dan udara). Lakukan kontrol pengukuran setiap hari, menggunakan air yang diawaudarakan; hasil pengukuran kontrol menggunakan air yang diawaudarakan menunjukkan bahwa densitas tidak berbeda dari nilai pembanding (ρ_{25} = 0,997043 g/cm^3). Presisi merupakan fungsi keterulangan dan stabilitas frekuensi osilator. *Density meter* dapat melakukan pengukuran dengan nilai kesalahan 1x10^{-3} g/cm^3 sampai 1x10^{-5} g/cm^3 dan keterulangan 1x10^{-4} g/cm^3 sampai 1x10^{-6} g/cm^3. Contoh, alat dengan spesifikasi 1x10^{-4} g/cm^3 harus menunjukkan 0,9970 ± 0,0001 g/cm^3 agar dapat digunakan untuk mengukur, kecuali diperlukan penyesuaian kembali. Kalibrasi hendaknya dilakukan secara teratur dengan menggunakan bahan yang sudah disertifikasi.

Prosedur Menggunakan instruksi dari pabrik, lakukan pengukuran menggunakan prosedur seperti pada *Kalibrasi*. Jika perlu lakukan kesetimbangan cairan uji pada 25° sebelum dimasukkan untuk menghindari pembentukan gelembung dan mengurangi waktu pengukuran. Faktor yang mempengaruhi akurasi pengukuran adalah :

- keseragaman suhu pada tabung
- rentang densitas nonlinier
- efek "*parasitic resonants"*
- kekentalan, jika "*oscillating transducer density meter"* yang digunakan tidak memiliki pengkompensasi otomatis terhadap pengaruh viskositas sampel.

PENETAPAN BOBOT PER MILILITER <991>

Bobot per mililiter suatu cairan adalah bobot dalam g per mL cairan yang ditimbang di udara pada suhu 20º, kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

Bobot per mL zat cair ditetapkan dengan membagi bobot zat cair di udara yang dinyatakan dalam g, dari sejumlah cairan yang mengisi piknometer pada suhu yang telah ditetapkan dengan kapasitas piknometer yang dinyatakan dalam mL, pada suhu yang sama. Kapasitas piknometer ditetapkan dari bobot di udara dari sejumlah air yang dinyatakan dalam g, yang mengisi piknometer pada suhu tersebut. Bobot 1 liter air pada suhu yang telah ditetapkan bila ditimbang terhadap bobot kuningan di udara dengan kerapatan 0,0012 g per mL seperti tertera dalam tabel berikut. Penyimpangan kerapatan udara dari harga tersebut di atas, yang diambil sebagai harga rata-rata, tidak mempengaruhi hasil penetapan yang dinyatakan dalam Farmakope Indonesia.

Suhu (º)	Bobot per liter air (g)
20	997,18
25	996,02
30	994,62

PENETAPAN INDEKS BIAS <1001>

Indeks bias suatu zat (*n*) adalah perbandingan kecepatan cahaya dalam udara dengan kecepatan cahaya dalam zat tersebut. Indeks bias berguna untuk identifikasi zat dan deteksi ketakmurnian.

Walaupun menurut Farmakope suhu pengukuran adalah 25º, tetapi pada banyak monografi indeks bias ditetapkan pada suhu 20º. Suhu pengukuran harus benar-benar diatur dan dipertahankan, karena sangat mempengaruhi indeks bias.

Harga indeks bias dalam Farmakope ini dinyatakan untuk garis D cahaya natrium pada panjang gelombang dublet 589,0 nm dan 589,6 nm. Umumnya alat dirancang untuk digunakan dengan cahaya putih, tetapi dikalibrasi agar memberikan indeks bias untuk garis D cahaya natrium.

Refraktometer Abbe' digunakan untuk mengukur rentang indeks bias dari bahan-bahan yang tercantum dalam Farmakope Indonesia, berikut harga indeks biasnya. Refraktometer lain dengan ketelitian yang setara atau lebih dapat digunakan.

Untuk mencapai ketelitian teoritis ±0,0001 perlu dilakukan kalibrasi alat terhadap baku yang disediakan oleh pabriknya dan lakukan pengecekan secara berkala terhadap pengendali suhu dan kebersihan alat dengan menetapkan indeks bias air destilasi adalah 1,3330 pada suhu 20º dan 1,3325 pada suhu 25º.

PENETAPAN JARAK DESTILASI <1011>

Untuk penetapan jarak suhu suatu cairan terdestilasi, atau presentase dari bahan yang terdestilasi antara dua suhu tertentu, gunakan *Metode I* atau *Metode II* seperti tertera pada masing-masing monografi. *Batas terendah* dari jarak suhu, adalah suhu yang ditunjukkan oleh termometer pada saat tetesan pertama kondensat meninggalkan ujung kondensor, dan *batas tertinggi* adalah titik kering, yaitu suhu pada saat tetesan terakhir cairan menguap dari titik terendah dalam labu destilasi, tanpa

memperhatikan adanya cairan yang tersisa pada dinding labu, atau pada suhu yang teramati saat bagian tertentu yang tertera dalam masing-masing monografi telah terkumpul.

[Catatan Dinginkan semua cairan yang terdestilasi di bawah suhu 80º sampai suhu antara 10º dan 15º, sebelum cuplikan diukur untuk destilasi].

Metode I

Alat Gunakan alat yang sama seperti ditetapkan pada *Metode II*, kecuali labu destilasi berkapasitas 50 hingga 60 mL, panjang leher labu 10 hingga 12 cm dan diameter dalam 14 hingga 16 mm. Jika digunakan papan asbes yang bagian atanya berlubang sedemikian rupa hingga, apabila labu diletakkan, bagian labu di bawah permukaan atas asbes mempunyai kapasitas 3 mL hingga 4 mL.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Metode II*, menggunakan 25 mL cairan yang akan diuji.

Metode II

Alat Gunakan alat yang terdiri dari bagian-bagian berikut:

Labu destilasi Labu destilasi alas bundar, terbuat dari kaca tahan panas dengan kapasitas 200 mL dan mempunyai panjang keseluruhan 17 hingga 19 cm serta diamater dalam leher labu 20 hingga 22 mm. Lebih kurang pertengahan leher kira-kira 12 cm dari dasar labu ada lengan samping dengan panjang 10 hingga 12 cm dan diamater dalam 5 mm, yang membentuk sudut 70º hingga 75º dengan bagian bawah leher.

Pendingin Pendingin kaca yang lurus, panjang 55 hingga 60 cm dilengkapi jaket air, dengan panjang lebih kurang 40 cm, atau pendingin bentuk lain yang mempunyai kapasitas pendinginan yang setara. Ujung bawah pendingin dapat dibengkokkan sebagai pipa pengalir, atau dapat dihubungkan dengan adaptor bengkok yang bertindak sebagai pipa pengalir.

Papan asbes Dua buah papan asbes bujur sangkar dengan sisi 14 hingga 16 cm, dan ketebalan 5 hingga 7 mm, sesuai untuk menahan panas pada bagian bawah labu. Masing-masing papan berlubang di bagian tengah dan kedua papan berbeda hanya pada diameter lubang, satu berdiameter 4 cm dan yang lain 10 cm. Pada penggunaannya papan diletakkan bersusun satu di atas yang lainnya dengan papan yang mempunyai lubang lebih besar di atas, dan diletakkan di atas kaki tiga atau penyangga lain yang sesuai.

Penampung Gelas ukur 100 mL dengan pembagian skala 1 mL.

Termometer Untuk menghindari koreksi batang termometer, disarankan penggunaan termometer yang terstandar secara akurat dengan tercelup sebagian dan mempunyai pembagian skala praktis paling kecil (tidak lebih dari 0,2º). Termometer yang sesuai dari seri nomor 37C sampai dengan 41C, dan 102C sampai dengan 107C (seperti yang tertera pada *Termometer* <31>). Jika ditempatkan pada posisi dengan batang berada di bagian tengah leher dan bagian atas ruang kontraksi (atau pencadang raksa, jika digunakan termometer seri nomor 37C atau 38C) sama tinggi dengan bagian bawah lubang ke lengan samping.

Sumber panas Api Bunsen kecil atau pemanas elektrik atau mantel listrik yang dapat diatur sama seperti api Bunsen.

Prosedur Pasang alat, dan masukkan 100 mL cairan uji ke dalam labu dengan hati-hati agar cairan tidak masuk ke dalam lengan samping. Sisipkan termometer, lindungi api dan rangkaian labu terhadap aliran udara luar dan lakukan pemanasan yang diatur sedemikian rupa sehingga waktu 5 hingga 10 menit berlalu sebelum tetesan pertama destilat keluar dari pendingin. Lanjutkan destilasi pada kecepatan 4 sampai 5 mL destilat per menit; kumpulkan destilat dalam penampung. Catat suhu pada saat tetesan pertama destilat keluar dari pendingin, dan juga saat tetesan terakhir cairan menguap dari dasar labu atau jika presentase yang telah ditetapkan telah terdestilasi. Jika tidak dinyatakan lain dalam monografi, laporkan suhu yang telah disesuaikan dengan tekanan udara dengan melakukan koreksi terhadap batang termometer menggunakan rumus:

$$t = t_0 + [(t_0 10^{-4} + 0{,}033)(760 - p)]$$

t adalah suhu didih terkoreksi dalam skala *Celcius*; t_0 adalah suhu didih terukur dalam skala *Celcius*; dan *p* adalah tekanan udara pada saat pengukuran dalam mm Hg.

PENETAPAN JARAK LEBUR ATAU SUHU LEBUR <1021>

Dalam Farmakope, jarak lebur atau suhu lebur zat padat didefinisikan sebagai rentang suhu atau suhu pada saat zat padat mulai mencair dan melebur sempurna, kecuali didefinisikan lain untuk *Kelas II dan Kelas III* di bawah ini. Untuk bahan dengan kemurnian tinggi dapat melebur seketika, namun pada umumnya suatu rentang diamati dari awal melebur hingga melebur seluruhnya. Faktor yang mempengaruhi perubahan fase meliputi ukuran sampel, ukuran partikel, efisiensi difusi panas dan kecepatan pemanasan, variabel lain, yang dikendalikan dalam prosedur. Kondisi berikut harus ditetapkan agar diperoleh konsistensi dan keberulangan selama penetapan titik lebur:

- Gunakan bahan kering yang dihaluskan dengan baik, masukkan ke dalam pipa kapiler setinggi 3 mm

- Lakukan penetapan jarak atau suhu lebur dengan kecepatan pemanasan 1° per menit.

Untuk beberapa zat, proses melebur diikuti bersamaan dengan dekomposisi, yang secara visual dapat terlihat berwarna gelap, mengarang, terbentuk gelembung atau lainnya. Dekomposisi dapat mempengaruhi visualisasi proses akhir melebur sehingga penetapannya tidak akurat. Dalam hal itu, hanya permulaan melebur dapat ditetapkan secara akurat dan dilaporkan sebagai suhu lebur. Ketelitian harus sering diperiksa dengan menggunakan satu atau lebih *Baku Pembanding Suhu Lebur BPFI*, lebih baik digunakan satu baku yang melebur paling dekat dengan suhu lebur senyawa *yang* ditetapkan seperti tertera pada *Baku Pembanding* <*11*>. Baku pembanding suhu lebur BPFI dimaksudkan untuk memastikan akurasi peralatan dan tidak sesuai untuk kalibrasi.

Delapan prosedur untuk penetapan jarak lebur atau suhu lebur berikut ini bervariasi tergantung pada keadaan sifat dasar senyawa yang diuji. Jika tidak dinyatakan lain dalam monografi, gunakan prosedur *Kelas Ia* untuk zat berbentuk kristal atau amorf dan prosedur *Kelas II* untuk zat berlemak.

Prosedur untuk penetapan suhu lebur campuran, dengan jarak lebur atau suhu lebur suatu zat padat yang diuji dibandingkan dengan campuran yang sama antara zat padat tersebut dan senyawa aslinya, seperti: *Baku Pembanding Fl* yang sesuai, dapat digunakan untuk konfirmasi uji identifikasi. Kesesuaian dari hasil pengamatan contoh asli dan campuran menunjukkan identitas kimia yang jelas dan dapat dipercaya.

ALAT

Dapat digunakan alat yang dilengkapi kamera atau peralatan komputer lainnya dengan keunggulan akurasi, sensitivitas, atau presisi.

Alat I Contoh alat penetapan jarak lebur yang sesuai terdiri dari wadah gelas untuk tangas cairan transparan, alat pengaduk yang sesuai, termometer yang akurat (seperti tertera pada *Termometer* <31>) dan sumber panas yang terkendali. Cairan dalam tangas dipilih dengan melihat suhu yang dikehendaki, tetapi umumnya digunakan parafin cair dan silikon cair yang baik untuk rentang suhu yang lebih tinggi. Cairan dalam tangas mempunyai kedalaman yang cukup sehingga termometer dapat tercelup dengan pencadang raksa tetap berada lebih kurang 2 cm di atas dasar tangas. Panas didapat dari api bebas atau listrik. Pipa kapiler berukuran panjang lebih kurang 10 cm dan diameter dalam 0,8 sampai 1,2 mm dengan ketebalan dinding 0,2 sampai 0,3 mm.

Alat II Alat yang dapat digunakan untuk prosedur I, Ia dan Ib. Sebagai contoh, alat yang sesuai untuk penetapan jarak lebur, alat II terdiri dari potongan logam yang dapat dipanaskan dengan kecepatan yang dapat dikendalikan dan suhu ini dapat diamati melalui sensor. Pada potongan logam terdapat lubang untuk menempatkan kapiler yang berisi zat uji dan dapat untuk mengamati proses peleburan, yang secara khusus terdiri dari seberkas cahaya dan detektor. Sinyal detektor dapat diproses oleh komputer untuk menetapkan dan menunjukkan titik atau jarak lebur, sinyal detektor dapat diplotkan untuk memperoleh estimasi visual dari titik atau jarak lebur.

PROSEDUR

K**elas I, alat 1** Gerus senyawa uji menjadi serbuk sangat halus, dan kecuali dinyatakan lain, jika mengandung air hidrat ubah menjadi anhidrat dengan pengeringan pada suhu yang tertera pada monografi, atau, jika senyawa tidak mengandung air hidrat, keringkan di atas bahan pengering yang sesuai selama tidak kurang dari 16 jam (atau pada kondisi yang tertera dalam *Susut pengeringan* <1121>).

Isi pipa kapiler kaca yang salah satu ujungnya tertutup, dengan serbuk kering secukupnya hingga membentuk kolom di dasar tabung dengan tinggi 3 mm setelah diisi semampat mungkin dengan cara mengetukkan secukupnya pada permukaan padat. Sesuai dengan desain alat, alternatif ukuran sampel disesuaikan dengan instruksi petunjuk penggunaan alat yang diterbitkan oleh pabrik.

Panaskan tangas hingga suhu lebih kurang 10° di bawah suhu lebur yang diperkirakan. Angkat termometer dan secepatnya tempelkan tabung kapiler pada termometer dengan membasahi keduanya dengan tetesan cairan dari tangas atau sebaliknya, dan atur hingga tinggi bahan dalam kapiler setinggi pencadang raksa. Tempatkan kembali termometer, dan lanjutkan pemanasan dengan pengadukan tetap secukupnya, hingga menyebabkan suhu naik lebih kurang 3° per menit. Pada saat suhu lebih kurang 3° di bawah dari batas bawah jarak lebur yang diperkirakan, kurangi pemanasan sehingga suhu naik lebih kurang 1° per menit. Lanjutkan pemanasan sampai melebur sempurna.

Suhu pada saat kolom zat uji yang diamati terlepas sempurna dari dinding kapiler didefinisikan sebagai permulaan melebur, dan suhu pada saat zat uji mencair seluruhnya didefinisikan sebagai akhir peleburan atau “suhu lebur”. Kedua suhu tersebut berada dalam batas jarak lebur. Jika melebur disertai penguraian, suhu lebur sesuai dengan awal melebur pada rentang yang ditetapkan.

Kelas Ia, alat 1 Siapkan zat uji dan masukkan ke dalam kapiler seperti pada *Kelas I, alat 1*. Panaskan

tangas hingga suhu lebih kurang 10° di bawah suhu lebur yang diperkirakan, dan naikkan suhu dengan kecepatan 1° per menit. Masukkan kapiler seperti *Metode I*, bila suhu mencapai 5° di bawah suhu terendah yang diperkirakan, lanjutkan pemanasan hingga melebur sempurna. Catat jarak lebur seperti pada *Kelas I, alat 1*.

Kelas Ib, alat 1 Letakkan zat uji dalam wadah tertutup, dinginkan hingga suhu 10° atau lebih rendah selama tidak kurang dari 2 jam. Tanpa diserbukkan sebelumnya, isikan bahan yang sudah dingin ke dalam pipa kapiler seperti pada *Kelas I, alat 1*, kemudian segera letakkan kapiler yang telah diisi ke dalam desikator hampa, keringkan pada tekanan tidak lebih dari 20 mmHg selama 3 jam. Segera keluarkan dari desikator, lebur tutup ujung terbuka kapiler, dan sesegera mungkin lanjutkan penetapan jarak lebur seperti berikut: Panaskan tangas hingga suhu 10° di bawah rentang lebur yang diperkirakan. Kemudian masukkan kapiler yang berisi zat uji, dan panaskan dengan kenaikan suhu 1° per menit hingga melebur sempurna. Catat jarak lebur seperti tertera pada *Kelas I, alat 1*.

Jika ukuran partikel terlalu besar untuk kapiler, dinginkan lebih dulu zat uji seperti di atas, gerus partikel hati-hati dengan tekanan rendah hingga sesuai dengan kapiler dan segera isikan ke dalam kapiler.

Kelas I, alat 2 Siapkan bahan dan masukkan zat uji ke dalam pipa kapiler sesuai petunjuk prosedur untuk *Kelas I, alat 1*. Operasikan alat sesuai dengan petunjuk pabrik. Panaskan potongan logam sampai suhu kira-kira 10° di bawah titik lebur yang diharapkan. Masukkan pipa kapiler ke dalam potongan logam dan lanjutkan pemanasan hingga suhu meningkat lebih kurang 1° per menit sampai melebur sempurna.

Suhu pada saat sinyal detektor pertama kali didefinisikan sebagai awal peleburan dan suhu pada saat sinyal detektor mencapai nilai akhir dinyatakan sebagai akhir peleburan atau disebut titik lebur. Kedua suhu tersebut merupakan batas jarak lebur. Jika melebur disertai dekomposisi, suhu lebur sesuai dengan awal melebur pada rentang yang ditetapkan.

Kelas Ia, alat 2 Siapkan zat uji dan kapiler seperti tertera pada prosedur untuk *Kelas I, alat 1* Operasikan alat sesuai dengan instruksi pabrik. Panaskan lempeng hingga suhu lebih kurang 10° dibawah suhu lebur yang diperkirakan dan naikkan suhu dengan kecepatan lebih kurang 1° per menit. Masukkan kapiler seperti pada prosedur untuk *Kelas I, alat 1*, bila suhu mencapai lebih kurang 5° dibawah suhu terendah yang diperkirakan, lanjutkan pemanasan hingga melebur sempurna. Catat jarak lebur seperti pada prosedur untuk *Kelas I, alat 1*. Jika melebur disertai dekomposisi, suhu lebur sesuai dengan awal melebur pada rentang yang ditetapkan.

Kelas Ib, alat 2 Letakkan zat uji dalam wadah tertutup, dinginkan hingga suhu 10° atau lebih rendah selama tidak kurang dari 2 jam. Tanpa diserbukkan sebelumnya, isikan bahan yang sudah dingin ke dalam pipa kapiler seperti pada *Kelas I, alat 1*, kemudian segera letakkan kapiler yang telah diisi ke dalam desikator hampa, keringkan pada tekanan tidak lebih dari 20 mmHg selama 3 jam. Segera keluarkan dari desikator, lebur tutup ujung terbuka kapiler, dan sesegera mungkin lanjutkan penetapan jarak lebur seperti berikut: Panaskan lempeng hingga suhu 10° di bawah rentang lebur yang diperkirakan. Kemudian masukkan kapiler yang berisi zat uji, dan panaskan dengan kenaikan suhu 1° per menit hingga melebur sempurna. Catat jarak lebur seperti tertera pada *Kelas I, alat 1*.

Jika ukuran partikel terlalu besar untuk kapiler, dinginkan lebih dulu zat uji seperti di atas, gerus partikel hati-hati dengan tekanan rendah hingga sesuai dengan kapiler dan segera isikan ke dalam kapiler.

Kelas II Lebur hati-hati senyawa yang akan ditetapkan pada suhu serendah mungkin, masukkan ke dalam pipa kapiler, yang kedua ujungnya terbuka, hingga kedalaman 10 mm. Dinginkan kapiler yang telah berisi zat uji pada suhu 10° atau lebih rendah selama 24 jam, atau tempelkan pada es selama tidak kurang dari 2 jam. Kemudian tempelkan tabung pada termometer dengan cara yang sesuai, atur dalam tangas air sehingga ujung atas dari zat uji 10 mm di bawah permukaan air dan panaskan seperti pada *Kelas I, alat 1* kecuali, sampai 5° dari suhu lebur yang diperkirakan, atur kenaikan suhu sampai 1,0° per menit. Suhu pada saat senyawa yang diamati dalam pipa kapiler menaik adalah suhu lebur.

Kelas III Lebur perlahan-lahan sejumlah zat uji, sambil diaduk, hingga mencapai suhu 90° sampai 92°. Pindahkan sumber panas dan biarkan leburan senyawa mendingin hingga 8° sampai 10° di atas suhu lebur yang diperkirakan. Dinginkan pencadang raksa (seperti tertera pada *Termometer* <31>) hingga suhu 5°, bersihkan hingga kering, dan sewaktu masih dingin celupkan ke dalam leburan senyawa hingga lebih kurang setengah bagian bawah pencadang terendam. Ambil secepatnya, dan tahan secara vertikal dari panas hingga permukaan zat uji menjadi buram, kemudian celupkan selama 5 menit ke dalam tangas air pada suhu tidak lebih dari 16°.

Lekatkan erat termometer dalam tabung reaksi sehingga ujung terendah 15 mm di atas dasar tabung reaksi. Celupkan tabung reaksi dalam tangas air yang telah diatur pada suhu-lebih kurang 16°,dan naikkan

suhu tangas 2° per menit hingga suhu 30°, kemudian turunkan hingga suhu 1° per menit, dan catat suhu pada saat tetesan pertama senyawa meleleh lepas dari termometer. Ulangi penetapan dua kali menggunakan senyawa yang baru dilelehkan. Jika variasi tiga kali penetapan kurang dari 1°, gunakan hasil rata-rata ketiga penetapan tersebut sebagai suhu lebur. Jika variasi tiga kali penetapan 1° atau lebih besar dari 1°, lakukan dua penetapan tambahan dan gunakan hasil rata-rata dari lima penetapan sebagai suhu lebur.

PENETAPAN KADAR AIR <1031>

Sebagian besar bahan yang tercantum dalam farmakope berupa senyawa hidrat atau mengandung air dalam bentuk terserap, karena itu penetapan kadar air penting untuk memenuhi standar farmakope. Umumnya salah satu metode tersebut di bawah ini disebut dalam masing-masing monografi, tergantung dari sifat bahan. Dalam hal tertentu, diperbolehkan memilih salah satu dari tiga metode. Jika bahan mengandung air hidrat dapat digunakan *Metode I (Titrimetri)*, *Metode II (Azeotropi)*, atau *Metode III (Gravimetri)*, seperti tertera pada masing-masing monografi dan persyaratan kadar air tercantum pada subjudul *Air*.

Subjudul *Susut Pengeringan* <1121> digunakan untuk bahan yang pada pemanasan tidak hanya kehilangan air.

METODE I (TITRIMETRI)

Tetapkan air dengan *Metode Ia*, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Metode Ia (Titrasi Langsung)

Prinsip Penetapan kadar air secara titrimetri berdasarkan atas reaksi secara kuantitatif air dengan larutan anhidrat belerang dioksida dan *iodum* dengan adanya dapar yang bereaksi dengan ion hidrogen.

Dalam larutan titrimetri asli, yang dikenal sebagai pereaksi Karl Fisher, belerang dioksida dan *iodum* dilarutkan dalam *piridina P* dan *metanol P*. Zat uji dapat dititrasi dengan *Pereaksi* secara langsung, atau analisis dapat dilakukan dengan titrasi kembali. Stokiometri reaksi tersebut tidak tepat, dan keberulangan penetapan bergantung pada beberapa faktor seperti kadar relatif komponen *Pereaksi*, sifat pelarut iner yang digunakan untuk melarutkan zat uji, dan teknik yang digunakan pada penetapan tertentu. Karena itu, untuk mencapai akurasi yang diinginkan harus digunakan suatu teknik yang dibakukan secara empirik. Presisi dalam metode ini sebagian besar bergantung pada sejauh mana kelembaban udara dihilangkan dari sistem. Titrasi air biasanya dilakukan menggunakan *metanol mutlak P* sebagai pelarut zat uji; tetapi, pelarut lain yang sesuai dapat digunakan untuk zat uji khusus. Pada kasus ini direkomendasikan penambahan tidak kurang 20% *metanol P* atau alkohol primer lain.

Alat Dapat digunakan alat yang mencegah masuknya kelembaban udara dan penetapan titik akhir yang memadai. Untuk larutan tidak berwarna, yang dititrasi langsung, titik akhir dapat diamati secara visual sebagai perubahan warna kuning kenari menjadi kuning kecoklatan. Kebalikannya diamati pada titrasi kembali zat uji. Tetapi pada umumnya titik akhir ditetapkan secara elektrometrik menggunakan alat dengan sirkuit listrik sederhana yang berfungsi untuk memberikan lebih kurang potensial 200 mV yang digunakan, antara sepasang elektroda platina yang dicelupkan dalam larutan yang akan dititrasi. Pada titik akhir titrasi sedikit pereaksi berlebih menaikkan aliran arus sampai antara 50 dan 150 mikroampere selama 30 detik hingga 30 menit bergantung pada larutan yang dititrasi. Waktu paling pendek terjadi untuk zat yang larut dalam pereaksi. Beberapa jenis titrator otomatik, perubahan arus atau potensial yang tiba-tiba pada titik akhir akan menutup katup solenoid pada buret yang mengendalikan penetesan titran. Umumnya alat yang diperoleh dalam perdagangan terdiri atas sistem tertutup yang mempunyai satu atau dua buret otomatik dan labu titrasi tertutup rapat dilengkapi dengan elektrode yang diperlukan dan pengaduk magnetik. Udara dalam sistem dipertahankan kering dengan zat pengering yang sesuai dan labu titrasi dapat dibersihkan dengan aliran nitrogen kering atau arus udara kering.

Pereaksi Buat Pereaksi Karl Fischer sebagai berikut: Tambahkan 125 g *iodum P* ke dalam larutan yang mengandung 670 mL *metanol P* dan 170 mL *piridina P*, dan dinginkan. Masukkan 100 mL *piridina P* ke dalam silinder berskala 250 mL,dan dinginkan dalam tangas es, alirkan belerang dioksida kering sampai volume mencapai 200 mL. Perlahan-lahan tambahkan larutan ini, sambil dikocok, ke dalam campuran larutan *iodum* yang didinginkan. Kocok baik-baik untuk melarutkan *iodum*. Biarkan semalam sebelum dibakukan. Satu mL larutan ini jika dibuat segar setara dengan lebih kurang 5 mg air, tetapi larutan ini terurai secara bertahap; karena itu bakukan dalam waktu 1 jam sebelum digunakan, atau tiap hari jika digunakan terus-menerus. Selama digunakan lindungi dari cahaya. Simpan larutan pereaksi induk dalam wadah bersumbat kaca tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. Untuk penentuan kadar air kurang dari 1%, lebih dianjurkan menggunakan pereaksi dengan faktor kesetaraan air tidak lebih dari 2,0, hal tersebut menyebabkan konsumsi volume titran yang lebih signifikan.

Dapat digunakan larutan Pereaksi Karl Fischer yang telah distabilkan yang ada dalam perdagangan. Pereaksi yang ada dalam perdagangan yang

mengandung pelarut atau bahan dasar selain dari piridina dan/ atau alkohol-alkohol selain metanol dapat juga digunakan. Ini merupakan larutan tunggal atau pereaksi yang dibuat langsung dengan mencampur komponen pereaksi yang ada dalam dua larutan pereaksi yang berbeda. *Pereaksi* yang diencerkan yang tercantum dalam beberapa monografi harus diencerkan menurut petunjuk pabrik. Baik metanol maupun pelarut lain yang sesuai, seperti etilen glikol monometil eter dapat digunakan sebagai pengencer.

Larutan uji Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan sejumlah zat uji yang ditimbang atau diukur saksama yang diperkirakan mengandung 2 mg sampai 250 mg air.

Jika zat uji berupa aerosol dengan propelan, masukkan dalam lemari pembeku selama tidak kurang dari 2 jam, buka wadah, dan uji 10,0 mL zat uji yang dicampur baik. Pada titrasi zat uji, tetapkan titik akhir pada suhu 10^0 atau lebih tinggi.

Jika zat uji berupa kapsul, gunakan sejumlah isi kapsul yang telah dicampur, dari tidak kurang dari 4 kapsul.

Jika zat uji berupa tablet, gunakan serbuk tablet dari tidak kurang dari 4 tablet yang diserbuk sampai halus dalam atmosfir dengan suhu dan kelembaban relatif yang diketahui tidak mempengaruhi hasil.

Jika dalam monografi tercantum bahwa zat uji higroskopis, gunakan alat suntik kering, masukkan sejumlah volume metanol atau pelarut lain yang sesuai, yang diukur saksama ke dalam wadah yang telah ditara, dan kocok untuk melarutkan zat uji. Dengan menggunakan alat suntik yang sama, pindahkan larutan dari wadah, ke dalam labu titrasi yang disiapkan seperti tertera pada *Prosedur*. Ulangi prosedur dengan porsi kedua metanol atau pelarut lain yang sesuai yang diukur saksama, masukkan bilasan ke dalam labu titrasi, dan titrasi segera. Tetapkan kadar air, dalam mg, dari jumlah pelarut dengan jumlah total volume yang sama seperti yang digunakan untuk melarutkan zat uji dan untuk mencuci wadah dan alat suntik, seperti tertera pada *Pembakuan larutan air untuk titrasi kembali* dan kurangkan harga ini dari kadar air, dalam mg, yang diperoleh dalam titrasi zat uji. Keringkan wadah dan sumbat pada suhu 100^0 selama 3 jam, dinginkan dalam desikator dan timbang. Tetapkan bobot zat uji dari perbedaan bobot dari bobot wadah semula.

Pembakuan pereaksi Masukkan sejumlah *metanol P* atau pelarut lain yang sesuai ke dalam labu titrasi hingga elektrode terendam, dan tambahkan *Pereaksi* secukupnya untuk memberikan warna titik akhir yang spesifik, atau 100 ± 50 mikroamper arus searah pada lebih kurang 200 mV potensial yang digunakan.

Untuk penetapan sejumlah kecil air (kurang dari 1 %), dapat digunakan natrium tartrat sebagai baku pembanding air yang sesuai. Tambahkan segera 150 mg sampai 350 mg natrium tartrat ($C_4H_4Na_2O_6.2H_2O$), yang ditimbang saksama dari perbedaan bobot, dan titrasi sampai titik akhir. Hitung faktor kesetaraan air, *F*, dalam mg air per mL pereaksi, dengan rumus:

$$2\left(\frac{18{,}02}{230{,}08}\right)\left(\frac{W}{V}\right)$$

18,02 dan *230,08* berturut-turut adalah bobot molekul air dan natrium tartrat dihidrat; *W* adalah bobot, dalam mg, natrium tartrat dihidrat; *V* adalah volume, dalam mL, pereaksi yang digunakan pada titrasi kedua.

Untuk ketepatan penetapan sejumlah air (lebih dari 1 %), gunakan *Air Murni* yang diperoleh dari destilasi sebagai baku pembanding. Tambahkan segera antara 25 dan 250 mg air, yang ditimbang saksama dengan perbedaan bobot, dari pipet timbang atau dari alat suntik atau dari mikropipet yang telah dikalibrasi, jumlah yang digunakan ditentukan oleh kekuatan pereaksi dan ukuran buret, seperti tercantum pada *Peralatan Volumetrik* <21>. Titrasi sampai titik akhir. Hitung faktor kesetaraan air, *F*, dalam mg air per mL pereaksi, dengan rumus:

$$\left(\frac{W}{V}\right)$$

W adalah bobot air dalam mg, dan *V* adalah volume pereaksi yang dibutuhkan dalam mL.

Prosedur Kecuali dinyatakan lain, masukkan 35 mL hingga 40 mL *metanol P* atau pelarut lain yang sesuai ke dalam labu titrasi, dan titrasi dengan *Pereaksi* sampai titik akhir secara elektrometrik atau visual untuk menetapkan kelembaban yang mungkin ada (Abaikan volume pereaksi yang digunakan karena tidak termasuk dalam perhitungan). Tambahkan segera *Larutan Uji*, campur dan titrasi dengan *Pereaksi* sampai titik akhir secara elektrometrik atau visual. Hitung kadar air dalam zat uji, dalam mg, dengan rumus:

$$S \times F$$

S adalah volume *Pereaksi*, yang digunakan pada titrasi kedua, dalam mL dan *F* adalah faktor kesetaraan air dari *Pereaksi.*

Metode Ib (Titrasi kembali)

Prinsip Lihat keterangan pada *Prinsip* dalam *Metode Ia*. Pada titrasi kembali, sejumlah *Pereaksi* berlebih ditambahkan pada zat uji, dibiarkan beberapa lama sampai reaksi sempurna dan kelebihan *Pereaksi* dititrasi dengan larutan baku air dalam pelarut seperti metanol. Prosedur titrasi kembali lebih umum digunakan dan menghindarkan kesulitan yang

mungkin terjadi pada titrasi langsung suatu zat yang melepaskan air secara perlahan-lahan.

Alat, pereaksi dan larutan uji Gunakan *Metode Ia*.

Pembakuan larutan air untuk titrasi kembali Buat *Larutan air* dengan mengencerkan 2 mL air dalam metanol atau pelarut lain yang sesuai hingga 1000 mL. Bakukan larutan ini dengan mentitrasi 25,0 mL dengan *Pereaksi*, yang sebelumnya telah dibakukan seperti tertera pada *Pembakuan pereaksi*. Hitung kadar air, dalam mg per mL, *Larutan air* dengan rumus:

$$\left(\frac{V'F}{25}\right)$$

V' adalah volume *Pereaksi* yang digunakan; *F* adalah faktor kesetaraan air dari *Pereaksi*. Tetapkan kadar air dari *Larutan air* tiap minggu dan bakukan *Pereaksi* secara berkala sesuai penggunaan terhadap *Larutan air*.

Prosedur Bila dalam monografi tercantum kadar air harus ditetapkan dengan *Metode Ib*, masukkan 35 hingga 40 mL metanol atau pelarut lain yang sesuai ke dalam labu titrasi, dan titrasi dengan *Pereaksi* sampai titik akhir secara elektrometrik atau visual. Secara cepat tambahkan *Larutan uji*, campur dan tambahkan sejumlah berlebih *Pereaksi* yang diukur saksama. Biarkan beberapa waktu sampai reaksi sempurna, dan titrasi pereaksi yang tidak digunakan dengan *Larutan air* yang telah dibakukan sampai titik akhir secara elektrometrik atau visual. Hitung kadar air dalam zat uji, dalam mg, dengan rumus:

$$F(X' - XR)$$

F adalah faktor kesetaraan air dari *Pereaksi*; *X'* adalah volume *Pereaksi* yang ditambahkan setelah zat uji, dalam mL; *X* adalah volume dari *Larutan air* yang telah dibakukan untuk menetralkan *Pereaksi* yang tidak digunakan, dalam mL; *R* adalah rasio V'/25 (mL *Pereaksi*/ mL *Larutan air*), yang ditetapkan dari *Pembakuan larutan air untuk titrasi kembali*.

Metode Ic (Titrasi "Coulometri")

Prinsip Reaksi Karl Fischer digunakan dalam penetapan kadar air secara "coulometri". *Iodum* tidak ditambahkan dalam bentuk larutan volumetrik tetapi dihasilkan dalam larutan yang mengandung iodida oleh oksidasi anoda. Sel reaksi umumnya terdiri dari kompartemen besar anoda dan kompartemen kecil katoda yang dipisahkan oleh suatu diafragma. Tipe sel reaksi lainnya yang sesuai (misalnya, tanpa diafragma) dapat juga digunakan. Setiap kompartemen mempunyai elektroda platina yang menyalurkan arus melalui sel. *Iodum* yang dihasilkan pada elektroda anoda, segera bereaksi dengan air yang ada dalam kompartemen tersebut. Ketika seluruh air telah digunakan, *iodum* berlebih yang terjadi menunjukkan titik akhir yang umumnya dideteksi secara elektrometrik. Kelembaban dieliminasi dari sistem dengan pre-elektrolisis. Penggantian larutan Karl Fischer setiap selesai penetapan tidak diperlukan karena penetapan berikutnya dapat dilakukan dalam larutan pereaksi yang sama. Persyaratan pada metode ini, setiap komponen zat uji harus dapat digunakan bersama komponen lain dan tidak mengalami reaksi samping. Contoh biasanya dimasukkan ke dalam bejana sebagai larutan dengan menyuntikkan melalui septum. Gas dapat dimasukkan ke dalam sel melalui pipa inlet gas yang sesuai. Presisi dalam metode ini sebagian besar bergantung pada sejauh mana kelembaban udara dihilangkan dari sistem. Pemasukan zat padat ke dalam sel tidak disarankan kecuali dilakukan tindakan pencegahan seperti bekerja dalam "glove-box" yang berisi gas iner kering. Pengendalian sistem dapat dimonitor dengan pengukuran jumlah "drift" pada garis dasar. Metode ini khususnya sesuai untuk zat iner secara kimia seperti hidrokarbon, alkohol dan eter. Dibandingkan dengan titrasi Karl Fischer volumetrik, "Coulometri" merupakan metode mikro.

Alat Setiap alat yang tersedia di perdagangan mempunyai sistem yang tertutup kedap dilengkapi dengan elektroda yang diperlukan dan pengaduk magnetik yang sesuai. Mikroprosesor dapat mengendalikan prosedur analitik dan menunjukkan hasil. Kalibrasi alat tidak diperlukan karena arus yang diperlukan dapat diukur secara tepat.

Pereaksi Lihat *Pereaksi* pada *Metode Ia* tanpa *iodum P*.

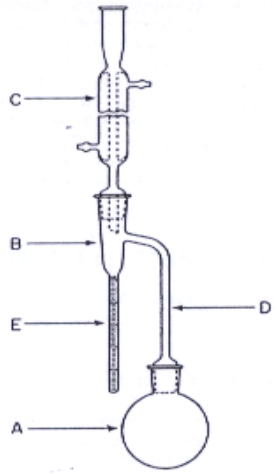
Larutan Uji Jika zat uji berupa zat padat yang larut, timbang saksama sejumlah zat dan larutkan dalam metanol anhidrat atau pelarut lain yang sesuai dalam jumlah yang tepat. Cairan dapat langsung digunakan atau diencerkan secara saksama dalam pelarut anhidrat yang tepat.

Jika zat uji berupa zat padat yang tidak larut, air dapat diekstraksi menggunakan pelarut anhidrat yang sesuai dalam jumlah yang tepat, ditimbang saksama dan disuntikkan ke dalam kompartemen anoda. Sebagai alternatif dapat digunakan teknik penguapan, air dilepas dan diuapkan dengan pemanasan zat uji dalam tabung yang dialiri gas iner kering, kemudian gas ini dimasukkan ke dalam sel.

Prosedur Gunakan alat suntik kering, suntikkan dengan cepat larutan uji yang telah diukur saksama dan diperkirakan mengandung 0,5 hingga 5 mg air atau sesuai dengan yang disarankan oleh pembuat alat, ke dalam kompartemen anoda, campur dan lakukan titrasi coulometri hingga titik akhir yang dideteksi secara langsung pada alat secara elektrometrik. Baca kadar air larutan uji yang ditunjukkan oleh alat dan hitung persentase yang ada dalam zat. Lakukan penetapan blangko dan buat koreksi jika perlu.

METODE II AZEOTROPI (DESTILASI TOLUENA)

Alat Gunakan sebuah labu kaca *A* 500 mL yang dihubungkan melalui sebuah perangkap *B* kepada pendingin refluks *C* dengan sambungan kaca asah (lihat *Gambar*).



Alat Kelembaban Toluena

Dimensi kritis bagian-bagian peralatan adalah sebagai berikut: Diameter dalam tabung penghubung *D* adalah 9 mm sampai 11 mm. Tabung perangkap, dengan panjang 235 mm sampai 240 mm. Pendingin, bila dari jenis tabung lurus, panjang lebih kurang 400 mm dan diameter lubang tidak kurang dari 8 mm. Tabung penerima *E* mempunyai kapasitas 5 mL dan bagian silindris, panjang 146 sampai 156 mm, berskala 0,1 mL, sehingga kesalahan pembacaan tidak lebih besar dari 0,05 mL untuk volume yang ditunjukkan. Sumber panas sebaiknya pemanas listrik dengan pengatur rheostat atau tangas minyak. Bagian atas labu dan tabung penghubung dapat diisolasi dengan asbes.

Bersihkan tabung penerima dan pendingin dengan campuran pencuci asam kromat, bilas sampai bersih dengan air, dan keringkan dalam oven. Siapkan toluena yang akan digunakan dengan mula-mula mengocok dengan sejumlah kecil air, pisahkan kelebihan air dan destilasi toluena.

Prosedur Masukkan ke dalam labu kering sejumlah zat yang ditimbang saksama sampai paling dekat dengan sentigram yang diperkirakan menghasilkan 2 mL sampai 4 mL air. Bila zat dalam bentuk pasta, timbang dalam wadah lemberan logam dengan ukuran yang dapat melewati leher labu. Bila zat dapat menimbulkan gejolak, tambahkan dalam jumlah cukup pasir yang telah dicuci dan kering untuk menutup dasar labu, atau sejumlah tabung kapiler untuk penentuan suhu lebur dengan panjang lebih kurang 100 mm, yang dileburkan pada bagian ujung atas. Masukkan lebih kurang 200 mL *toluena P* ke dalam labu, hubungkan alat, dan isi tabung penerima E dengan toluena yang dituangkan melalui puncak pendingin. Panaskan labu perlahan-lahan selama 15 menit dan bila toluena mulai mendidih, suling dengan kecepatan lebih kurang 2 tetes per detik sampai sebagian besar air tersuling. Kemudian naikkan kecepatan penyulingan hingga lebih kurang 4 tetes per detik. Bila semua air tersuling, bilas bagian dalam tabung kondensor dengan toluena, sambil menyikat tabung kondensor dengan sikat tabung yang dilekatkan pada kawat tembaga dan dijenuhkan dengan toluena. Lanjutkan penyulingan selama 5 menit, lalu hentikan pemanasan dan dinginkan sampai suhu kamar. Bila ada tetesan air menempel pada dinding tabung penerima, lepaskan dengan sikat yang terdiri atas karet yang diikatkan pada kawat tembaga dan dibasahi dengan toluena. Bila air dan toluena memisah sempurna, baca volume air, dan hitung persentase yang ada dalam zat.

METODE III (GRAVIMETRI)

Prosedur untuk Bahan Kimia Lakukan seperti tertera pada masing-masing monografi, siapkan zat seperti tertera pada *Penetapan Susut Pengeringan* <1121>.

Prosedur untuk Bahan Biologis Lakukan seperti tertera pada masing-masing monografi.

Prosedur untuk Obat Tanaman Masukkan lebih kurang 10 g zat, yang disiapkan seperti tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671> dan timbang saksama dalam wadah yang telah ditara. Keringkan pada suhu 105^0 selama 5 jam, dan timbang. Lanjutkan pengeringan dan timbang pada selang waktu 1 jam sampai perbedaan antara dua penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 0,25%.

PENETAPAN KADAR ETANOL <1041>

Metode I Cara Destilasi

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, lakukan penetapan dengan *Metode I*. Cara ini sesuai untuk penetapan sebagian besar ekstrak cair dan tingtura asalkan kapasitas labu destilasi cukup (umumnya 2 hingga 4 kali volume cairan yang akan dipanaskan) dan kecepatan destilasi diatur sedemikian sehingga diperoleh destilat yang jernih. Destilat yang keruh dapat dijernihkan dengan pengocokan menggunakan *talk P* atau *kalsium karbonat P*, dan saring, setelah itu suhu filtrat diatur dan kandungan etanol ditetapkan dari bobot jenis. Lakukan semua pekerjaan dengan hati-hati untuk mengurangi kehilangan etanol oleh penguapan.

Untuk mencegah buih yang mengganggu dalam cairan selama destilasi, tambahkan asam kuat seperti

asam fosfat P, *asam sulfat P* atau *asam tanat P* atau cegah dengan penambahan larutan *kalsium klorida P* sedikit berlebih, atau sedikit *parafin P* atau minyak silikon sebelum destilasi.

Cegah gejolak selama destilasi dengan penambahan keping-keping berpori dari bahan yang tidak larut seperti *silikon karbida P*, atau manik-manik.

Cara untuk cairan yang diperkirakan mengandung etanol 30% atau kurang Pipet tidak kurang dari 25 mL cairan uji ke dalam alat destilasi yang sesuai, catat suhu pada pemipetan. Tambahkan air volume yang sama, destilasi hingga diperoleh destilat lebih kurang 2 mL lebih kecil dari volume cairan uji yang dipipet. Atur suhu destilat hingga sama dengan suhu pada waktu pemipetan. Tambahkan air secukupnya hingga volume sama dengan volume cairan uji. Destilat jernih atau keruh lemah dan hanya mengandung lebih dari sesepora sisa zat mudah menguap lainnya. Tetapkan bobot jenis cairan pada suhu 25°C seperti tertera pada *Penetapan Bobot Jenis* <981>. Hitung presentase dalam volume, dari C_2H_5OH dalam cairan menggunakan *Tabel Bobot Jenis dan Kadar Etanol.*

Cara untuk cairan yang diperkirakan mengandung etanol lebih dari 30 % Lakukan menurut cara diatas, kecuali gunakan cairan uji yang diencerkan dengan air lebih kurang dua kali volume cairan uji. Kumpulkan destilat hingga lebih kurang 2 mL lebih kecil dari dua kali volume cairan uji yang dipipet, atur suhu sama dengan cairan uji. Tambahkan air secukupnya hingga volume dua kali volume cairan uji yang dipipet, campur dan tetapkan bobot jenis. Kadar C_2H_5OH dalam volume destilat, sama dengan setengah kadar etanol dalam cairan.

Asam Dan Basa Mudah Menguap Pada sediaan yang mengandung basa mudah menguap tambahkan *asam sulfat encer P* hingga sedikit asam, sebelum didestilasi. Jika sediaan mengandung asam mudah menguap, buat sedikit basa dengan *natrium hidroksida LP*.

Gliserin Pada cairan yang mengandung gliserin tambahkan air secukupnya hingga sisa setelah didestilasi mengandung tidak kurang dari 50% air.

Iodium Pada larutan yang mengandung iodium bebas, tambahkan *serbuk zink P*, sebelum didestilasi, atau hilangkan warna dengan penambahan larutan *natrium tiosulfat P* (1 dalam 10) secukupnya, dan beberapa tetes *natrium hidroksida LP*.

Zat Mudah Menguap Lainnya Spirit, eliksir, tingtura dan sediaan sejenis yang mengandung sejumlah cukup banyak zat mudah menguap lain selain etanol, seperti minyak atsiri, kloroform, eter, kamfer dan lain-lain memerlukan penanganan khusus sebagai berikut:

Untuk cairan yang diperkirakan mengandung 50% etanol atau kurang Pipet 25 mL cairan uji ke dalam corong pisah, tambahkan air volume sama. Jenuhkan campuran dengan *natrium klorida P*, tambahkan 25 mL *heksana P* dan kocok untuk mengekstraksi zat mudah menguap lain yang mengganggu. Pisahkan lapisan bawah ke dalam corong pisah kedua. Ulangi ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 25 mL *heksana P.* Ekstraksi kumpulan larutan *heksana P* tiga kali, tiap kali dengan 10 mL larutan jenuh *natrium klorida P*. Destilasi kumpulan larutan garam, tampung destilat hingga sejumlah volume mendekati volume cairan uji semula.

Untuk cairan yang diperkirakan mengandung etanol lebih dari 50%. Encerkan cairan uji dengan air hingga kadar etanol lebih kurang 25% kemudian lanjutkan menurut cara diatas mulai dari ”Jenuhkan campuran dengan *natrium klorida P*...”.

Dalam penyiapan *Collodion* atau *Flexible Collodion* untuk destilasi, gunakan air untuk mengganti larutan jenuh dari *natrium klorida P* yang dijelaskan diatas.

Jika hanya mengandung sedikit minyak atsiri dan hasil destilasi keruh, perlakuan dengan pelarut *heksana P* seperti di atas tidak dilakukan, destilat dapat dijernihkan dan dapat digunakan untuk penetapan bobot jenis dengan mengocok dengan *heksana P* lebih kurang seperlima bagian volume atau dengan penyaringan melalui lapisan tipis talk.

Metode II Cara Kromatografi Gas

Metode IIa digunakan jika Metode II dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Metode IIa

Alat Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 1,8 m x 4 mm berisi fase diam *S3* dengan ukuran partikel 100 hingga 120 mesh. Gunakan *nitrogen P* atau *helium P* sebagai gas pembawa. Sebelum digunakan, kondisikan kolom semalam pada suhu 235°**,** alirkan gas pembawa dengan laju alir lambat. Suhu kolom dipertahankan pada 120°, injektor dan detektor dipertahankan pada 210°**.** Atur laju alir gas pembawa dan suhu sehingga baku internal asetonitril tereluasi dalam waktu 5 hingga 10 menit.

Larutan

Larutan baku internal Encerkan 5,0 mL *asetonitril P* dengan air hingga 250,0 mL.

Larutan baku persediaan Encerkan 5,0 mL *etanol mutlak P* dengan air hingga 250,0 mL.

Larutan baku Pipet masing-masing 5 mL *Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50 mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji persediaan Encerkan zat uji secara bertahap dengan air hingga kadar etanol lebih kurang 2% v/v.

Larutan uji Pipet masing-masing 5 mL *Larutan uji persediaan* dan *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50 mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing 2 kali sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur perbandingan respons puncak. Hitung persentase etanol v/v dalam contoh dengan rumus:

$$CD\frac{R_U}{R_S}$$

C adalah kadar etanol mutlak, *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji persediaan*. R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak dalam etanol terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* .

Uji kesesuaian sistem Pada kromatogram yang sesuai, faktor resolusi, *R*, tidak kurang dari 2; faktor ikutan puncak etanol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif perbandingan respons puncak etanol dan baku internal pada enam kali penyuntikan *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%.

Metode II b

Alat Kromatograf gas dilengkapi dengan injektor *split* dengan perbandingan *split* 5 : 1, detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler 0,53 mm x 30 m dilapisi fase diam *G43* setebal 3,0 µm . Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju linier 34,0 cm per detik. Kromatograf di program sebagai berikut: suhu kolom dipertahankan pada 50º selama 5 menit; kemudian suhu dinaikkan dengan kecepatan 10º per menit hingga mencapai 200º dan dipertahankan selama 4 menit. Pertahankan suhu port injektor pada 210º dan detektor pada 280º.

Larutan

Larutan baku internal Encerkan 5,0 mL *asetonitril P* dengan air hingga 250,0 mL.

Larutan baku persediaan Encerkan 5,0 mL *etanol mutlak P* dengan air hingga 250,0 mL.

Larutan baku Pipet masing-masing 5 mL *Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50 mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji persediaan Encerkan zat uji secara bertahap dengan air hingga kadar etanol lebih kurang 2% v/v.

Larutan uji Pipet masing-masing 5 mL *Larutan uji persediaan* dan *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50 mL, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing 2 kali sejumlah volume sama (0,2 hingga 0,5 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur perbandingan respons puncak. Hitung persentase etanol v/v dalam contoh dengan rumus:

$$CD\frac{R_U}{R_S}$$

C adalah kadar etanol baku, *D* adalah faktor pengenceran volume *Larutan uji persediaan*. R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak dalam etanol terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Uji kesesuaian sistem Pada kromatogram yang sesuai, faktor resolusi, *R*, antara etanol dan larutan baku internal tidak kurang dari 4; faktor ikutan pada puncak etanol tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif perbandingan respons puncak *etanol* dan *baku internal* pada enam kali penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 4,0%.

PENETAPAN KEKENTALAN <1051>

Kekentalan adalah suatu sifat cairan yang berhubungan erat dengan hambatan untuk mengalir. Kekentalan didefinisikan sebagai gaya yang diperlukan untuk menggerakkan secara berkesinambungan suatu permukaan datar melewati permukaan datar lain dalam kondisi mapan tertentu bila ruang diantara permukaan tersebut diisi dengan cairan yang akan ditentukan kekentalannya. Kekentalan adalah tekanan geser dibagi laju tegangan geser. Satuan dasarnya yaitu *poise*; namun oleh karena kekentalan yang diukur umumnya merupakan harga pecahan poise, maka lebih mudah digunakan satuan dasar sentipoise (1 poise = 100 sentipoise). Penentuan suhu penting karena kekentalan berubah sesuai suhu; secara umum kekentalan menurun dengan naiknya suhu. Bila skala kekentalan mutlak diukur dalam poise atau sentipoise, maka untuk memudahkan umumnya digunakan skala kinematik dalam stoke dan sentistoke (1 stoke = 100 sentistoke). Untuk memperoleh kekentalan kinematik dari kekentalan mutlak, kekentalan mutlak dibagi dengan kerapatan cairan pada temperatur yang sama; yaitu kekentalan kinematik = (kekentalan mutlak)/kerapatan. Ukuran satuan kekentalan dalam rentang normal dinyatakan dalam sentistoke. Perkiraan kekentalan dalam sentistoke pada suhu kamar, untuk eter 0,2; air 1; minyak tanah 2,5; minyak mineral 20 hingga 70 dan madu, 10.000.

Kekentalan mutlak dapat diukur secara langsung jika dimensi alat pengukur diketahui dengan tepat, tetapi umumnya pengukuran lebih praktis dilakukan dengan mengkalibrasi alat menggunakan cairan yang diketahui kekentalannya, kemudian kekentalan cairan uji ditetapkan dengan membandingkan terhadap kekentalan cairan yang telah diketahui.

Banyak zat, seperti gom, yang digunakan dalam bidang farmasi mempunyai kekentalan yang bervariasi, dan kebanyakan bersifat kurang

menghambat aliran pada kecepatan aliran yang lebih tinggi. Pada keadaan ini, dipilih suatu kondisi pengukuran, dan pengukuran yang diperoleh dinyatakan sebagai kekentalan yang terukur. Karena perubahan kondisi pengukuran akan menyebabkan perubahan nilai kekentalan terukur suatu zat, maka dimensi alat dan kondisi pengukuran harus diikuti dengan saksama.

Pengukuran Kekentalan Metode yang umum digunakan untuk pengukuran kekentalan meliputi penetapan waktu yang dibutuhkan oleh sejumlah volume tertentu cairan untuk mengalir melalui kapiler. Banyak jenis viskosimeter tabung kapiler telah dirancang, tetapi viskosimeter Ostwald dan Ubbelohde adalah yang paling sering digunakan. Beberapa tipe dijelaskan dengan petunjuk pemakaian oleh Badan Standardisasi Nasional (BSN). Kekentalan minyak dinyatakan dalam skala arbitrasi yang dapat berbeda antara satu negara dengan negara lain, karena penggunaan alat yang berbeda. Alat yang paling banyak digunakan adalah Redwood nomor 1 dan nomor 2, Engler, Saybolt Universal, dan Saybolt Furol. Tiap alat ini menggunakan satuan arbitrasi menurut nama masing-masing alat. Suhu baku digunakan untuk memudahkan pemakaian alat. Pada alat Saybolt, pengukuran umumnya dilakukan pada suhu 100ºF dan 210ºF; alat Redwood dapat digunakan pada beberapa suhu hingga 250ºF; dan hasil yang diperoleh dengan alar Engler umumnya pada 20ºC dan 50ºC. Jenis alat yang relatif mudah dan cepat adalah viskosimeter rotasi, yang menggunakan gasing atau kumparan yang dicelupkan ke dalam zat uji, dan mengukur tahanan gerak dari bagian yang berputar. Tersedia kumparan yang berbeda untuk rentang kekentalan tertentu, dan umumnya dilengkapi dengan beberapa kecepatan rotasi. Alat rotasi lain mempunyai gasing yang statis dan cawan berputar. Viskosimeter Brookfield, Rotouisco dan Stormer merupakan contoh alat gasing berputar dan MacMichael merupakan contoh alat cawan berputar. Banyak alat rotasi lain dengan rancangan yang lebih canggih dilengkapi dengan alat khusus untuk pembacaan atau pencatatan dan dengan rentang kecepatan rotasi yang lebih luas.

Bila hanya diperlukan jenis alat tertentu, jenis alat ini akan tertera pada masing-masing monografi.

Untuk mengukur kekentalan, suhu zat uji yang diukur harus dikendalikan dengan tepat, karena perubahan suhu yang kecil dapat menyebabkan perubahan kekentalan yang berarti. Untuk pengukuran sediaan farmasi, suhu dipertahankan dalam batas lebih kurang 0,1º.

Prosedur untuk Turunan Selulosa Pengukuran kekentalan larutan metilselulosa jenis kekentalan tinggi merupakan hal khusus, karena larutan ini terlalu kental untuk viskosimeter biasa. Viskosimeter Ubbelohde dapat digunakan untuk mengukur kekentalan larutan metilselulosa.

Kalibrasi Viskosimeter Tipe Kapiler Tentukan konstanta viskosimeter, *k*, untuk setiap viskosimeter dengan menggunakan minyak yang telah diketahui kekentalannya.

Viskosimeter Tipe Ostwald Isi tabung dengan sejumlah tertentu minyak (atur suhu pada 20,0º ± 0,1º) sebagaimana dinyatakan oleh pabrik. Atur meniskus cairan dalam tabung kapiler hingga garis graduasi teratas dengan bantuan tekanan atau pengisapan. Buka kedua tabung pengisi dan tabung kapiler agar cairan dapat mengalir bebas ke dalam wadah melawan tekanan atmosfer. *[Catatan Kegagalan membuka salah satu tabung akan menyebabkan kesalahan pengamatan.]* Catat waktu, dalam detik, yang diperlukan cairan untuk mengalir dari batas atas hingga batas bawah dalam tabung kapiler.

Viskosimeter Tipe Ubbelohde Masukkan sejumlah minyak ke dalam tabung pengisi, atur suhu pada 20,0º ± 0,1º) dan pindahkan ke tabung kapiler dengan pengisapan perlahan, dan hati-hati untuk mencegah terbentuknya gelembung udara dalam cairan dengan menutup lubang tabung pengisi. Atur meniskus cairan dalam tabung kapiler hingga garis graduasi teratas. Buka lubang udara dan tabung kapiler agar cairan dapat mengalir bebas ke dalam wadah melawan tekanan atmosfer. *[Catatan Kegagalan membuka lubang tabung pengisi sebelum melepas tabung kapiler akan menyebabkan kesalahan pengamatan.]* Catat waktu dalam detik, yang diperlukan cairan untuk mengalir dari batas atas hingga batas bawah dalam tabung kapiler.

Perhitungan

Hitung konstanta viskosimeter, *k*, dengan rumus:

$$k = \frac{v}{dt}$$

v adalah kekentalan cairan yang diketahui dalam sentipoise; *d* adalah bobot jenis cairan uji pada 20º/20º; *t* adalah waktu mengalir cairan dalam detik, dari batas atas hingga batas bawah dalam tabung kapiler.

Jika viskosimeter diperbaiki, harus dikalibrasi ulang, karena perbaikan yang kecil seringkali menyebabkan perubahan bermakna pada konstanta, *k*.

PENETAPAN PARTIKEL LOGAM DALAM SALEP MATA <1061>

Uji berikut dirancang untuk membatasi jumlah dan ukuran partikel logam yang diperbolehkan dalam salep mata.

Prosedur Keluarkan sesempurna mungkin, isi 10 tube, masukkan masing-masing ke dalam cawan Petri

terpisah ukuran 60 mm, alas datar, jernih dan bebas goresan. Tutup cawan, panaskan pada suhu 85º selama 2 jam, jika perlu naikkan suhu sedikit lebih tinggi sampai salep meleleh sempurna. Dengan menjaga kemungkinan terjadinya gangguan terhadap massa yang meleleh, biarkan masing-masing mencapai suhu kamar dan membeku.

Angkat tutup, balikkan cawan Petri sehingga berada di bawah mikroskop yang sesuai untuk pembesaran 30 kali yang dilengkapi dengan mikrometer pengukur dan dikalibrasi pada perbesaran yang digunakan. Selain sumber cahaya biasa, arahkan iluminator dari atas salep dengan sudut 45º. Amati partikel logam pada seluruh dasar cawan Petri. Variasikan intensitas iluminator dari atas sehingga memungkinkan partikel logam dapat dikenali dari refleksi karakteristik cahaya.

Hitung jumlah partikel logam yang berukuran 50 µm atau lebih besar pada setiap dimensi: persyaratan dipenuhi jika jumlah partikel dari 10 tube tidak lebih dari 50 partikel dan jika tidak lebih dari 1 tube mengandung 8 partikel. Jika persyaratan tidak dipenuhi, ulangi uji dengan penambahan 20 tube lagi: persyaratan dipenuhi jika jumlah partikel logam yang berukuran 50 µm atau lebih besar pada tiap dimensi dari 30 tube tidak lebih dari 150 partikel dan jika tidak lebih dari 3 tube masing-masing mengandung 8 partikel.

PENETAPAN pH <1071>

Harga pH adalah harga yang diberikan oleh alat potensiometrik (pH meter) yang sesuai, yang telah dibakukan sebagaimana mestinya, yang mampu mengukur harga pH sampai 0,02 unit pH menggunakan elektrode indikator yang peka, elektroda kaca, dan elektrode pembanding yang sesuai.

Alat harus mampu menunjukan potensial dari pasangan elektrode dan untuk pembakuan pH menggunakan potensial yang dapat diukur oleh sirkuit dengan menggunakan "pembakuan", "nol", "asimetri", atau "kalibrasi" dan harus mampu mengontrol perubahan dalam milivolt per perubahan unit pada pembacaan pH melalui kendali "suhu" dan/ atau kemiringan. Pengukuran dilakukan pada suhu $25^0 \pm 2^0$, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. Skala pH ditetapkan dengan persamaan sebagai berikut:

$$pH = pH_s + \frac{(E - E_S)}{k}$$

E dan E_s berturut-turut adalah potensial terukur dengan sel galvanic berisi larutan uji, dinyatakan sebagai pH dan *Larutan dapar untuk pembakuan* yang tepat, dinyatakan sebagai pHs; harga k adalah perubahan dalam potensial per perubahan unit dalam pH, dan secara teoritis sebesar {0,05916 + 0,000198 (t – 25)} volt pada suhu t.

Perlu ditekankan disini bahwa definisi pH, skala pH, dan harga yang ditunjukkan oleh *Larutan dapar untuk pembakuan* ditujukan untuk memperoleh sistem operasional yang praktis, sehingga hasil dapat dibandingkan antar laboratorium. Harga pH yang diukur disini tidak persis sama dengan yang diperoleh dengan definisi klasik, bahwa pH = - [log H^+(dalam air)]. Jika pH larutan yang diukur mempunyai komposisi yang cukup mirip dengan larutan dapar yang digunakan untuk pembakuan, pH yang diukur mendekati pH teoritis. Meskipun tidak ditegaskan hubungan pengukuran kesesuaian sistem untuk aktivitas ion hidrogen dalam larutan air.

Jika pH meter dibakukan menggunakan larutan dapar dalam air, kemudian digunakan untuk mengukur "pH" larutan atau suspensi dalam pelarut bukan air, maka tetapan pengionan dari asam atau basa, tetapan dielektrik dari medium, potensial sambungan cairan (yang dapat memberikan kesalahan lebih kurang 1 unit pH), dan respons ion hidrogen dari elektrode kaca, semua akan berubah. Oleh karena itu, harga yang diperoleh dengan larutan yang sifatnya hanya mengandung sebagian air, dapat dianggap hanya sebagai harga pH.

Larutan Dapar untuk Pembakuan pH Meter

Larutan dapar untuk pembakuan Buat menurut petunjuk sesuai *Tabel*. Simpan dalam wadah tahan bahan kimia, tertutup rapat, sebaiknya dari kaca Tipe I atau botol polietilen dengan tutup rapat atau tabung yang menyerap karbon dioksida (kaca soda). Larutan segar sebaiknya dibuat dengan dengan interval tidak lebih dari 3 bulan menggunakan air bebas karbon dioksida. *Tabel* berikut menunjukan pH dari larutan dapar sebagai fungsi dari suhu. Petunjuk ini digunakan untuk pembuatan larutan dapar dengan kadar molal sebagaimana disebutkan. Untuk memudahkan, petunjuk diberikan dengan pengenceran hingga volume 1000 mL g pelarut yang merupakan dasar sistem molalitas dari kadar larutan. Jumlah yang disebutkan tidak dapat secara sederhana diperhitungkan tanpa informasi tambahan.

Kalium tetraoksalat 0,05 m Larutkan 12,61 g $KH_3(C_2O_4)_2 2H_2O$ dalam air hingga 1000 mL.

Kalium biftalat 0,05 m Larutkan 10,12 g $KHC_8H_4O_4$, yang telah dikeringkan pada suhu 110° selama 1 jam, dalam air hingga 1000 mL.

Ekuimolal fosfat 0,05 m Larutkan 3,53 g Na_2HPO_4 dan 3,39 g KH_2PO_4, masing-masing telah dikeringkan pada suhu 120° selama 2 jam, dalam air hingga 1000 mL.

Natrium tetraborat 0,01 m Larutkan 3,80 g $Na_2B_4O_7.10H_2O$ dalam air hingga 1000 mL. Lindungi dari penyerapan karbon dioksida.

Kalium hidroksida jenuh pada suhu 25° Kocok kalium hidroksida P berlebih dengan air dan enap tuangkan pada suhu 25° sebelum digunakan. Lindungi dari penyerapan karbon dioksida.

Karena adanya variasi dalam sifat maupun cara kerja pH meter, tidak praktis untuk memberikan petunjuk yang dapat diterapkan secara umum untuk penetapan pH secara potensiometrik. Prinsip umum yang harus diikuti dalam melakukan petunjuk yang terdapat pada masing-masing alat oleh pabrik yang akan diuraikan pada paragraf berikut. Sebelum digunakan, periksa elektrode, dan jembatan garam jika ada. Jika perlu, isi lagi larutan jembatan garam dan perhatikan petunjuk lain yang diberikan oleh pabrik alat atau pabrik elektrode. Untuk pembakuan pH meter, pilih 2 *Larutan dapar untuk pembakuan* yang mempunyai perbedaan pH tidak lebih dari 4 unit dan sedemikian rupa sehingga pH larutan uji diharapkan terletak diantaranya. Isi sel dengan salah satu *Larutan dapar untuk pembakuan* pada suhu yang larutan ujinya akan diukur. Pasang kendali pada suhu larutan, dan atur kontrol kalibrasi untuk membuat pH identik dengan yang tercantum pada *Tabel*. Bilas elektrode dan sel beberapa kali dengan *Larutan dapar untuk pembakuan* yang kedua, kemudian isi sel dengan larutan tersebut pada suhu yang sama dengan larutan uji. pH dari larutan dapar kedua ± 0,07 unit pH dari harga yang tertera dalam *Tabel*. Jika penyimpangan terlihat lebih besar, periksa elektrode dan jika terdapat kesalahan, supaya diganti. Atur "kemiringan" atau "suhu" hingga pH sesuai dengan yang tertera dalam *Tabel*. Ulangi pembakuan hingga kedua *Larutan dapar untuk pembakuan* memberikan harga pH tidak lebih 0,02 unit pH dari harga yang tertera dalam *Tabel*, tanpa pengaturan lebih lanjut dari pengendali. Jika sistem telah berfungsi dengan baik, bilas elektrode dan sel beberapa kali dengan larutan uji, isi sel dengan sedikit larutan uji dan baca harga pH. *Gunakan air bebas karbon dioksida P* untuk pelarutan atau pengenceran larutan uji pada penetapan pH. Pada semua pengukuran pH, diperlukan waktu yang cukup untuk mencapai kestabilan. Jika hanya diperlukan harga pH perkiraan dapat digunakan indikator dan kertas indikator.

Untuk pemilihan dapar dan komposisi *Larutan dapar untuk pembakuan* seperti tertera pada uji dan penetapan kadar dalam kompendia (lihat *Larutan dapar* pada *Pereaksi, indikator dan Larutan).*

Harga pH Larutan Dapar untuk Pembakuan

Suhu °C	Kalium tetraoksalat 0,05 m	Kalium biftalat 0,05 m	Ekimolal fosfat 0,05 m	Natrium tetraborat 0,01 m	Kalsium hidroksida jenuh pada suhu 25° C
10	1,67	4,00	6,92	9,33	13,00
15	1,67	4,00	6,90	9,28	12,81
20	1,68	4,00	6,88	9,23	12,63
25	1,68	4,01	6,86	9,18	12,45
30	1,68	4,02	6,85	9,14	12,29
35	1,69	4,02	6,84	9,10	12,13
40	1,69	4,04	6,84	9,07	11,98
45	1,70	4,05	6,83	9,04	11,84
50	1,71	4,06	6,83	9,01	11,71
55	1,72	4,08	6,83	8,99	11,57
60	1,72	4,09	6,84	8,96	11,45

MIKROSKOPI OPTIK <1076>

Mikroskopi optik dapat digunakan untuk penetapan sifat partikel, umumnya partikel dengan ukuran 1 µm dan lebih besar. Mikroskopi optik untuk penetapan sifat-sifat partikel dapat digunakan untuk partikel dengan ukuran 1 µm dan lebih besar. Batas kemampuan terendah ditentukan oleh kemampuan pemisahan dari mikroskop untuk menghasilkan gambaran-gambaran terpisah dari benda-benda yang berdekatan. Batas atas kurang terdefinisi dan ditetapkan dengan peningkatan kesulitan penggabungan sifat partikel yang besar. Banyak cara tersedia untuk penetapan sifat-sifat partikel diluar rentang kemampuan mikroskopi optik. Mikroskopi optik khususnya digunakan untuk penetapan partikel yang tidak bulat. Metode ini dapat juga dipakai sebagai dasar untuk kalibrasi yang lebih cepat dan pengembangan metode rutin.

Alat gunakan mikroskop yang stabil dan terlindung dari getaran. Perbesaran mikroskop (untuk perbesaran objek, okuler dan komponen tambahan) harus cukup untuk menetapkan partikel terkecil dalam contoh. Ukuran celah terbesar dari objektif harus dicari untuk tiap rentang perbesaran. Penyaring polarisasi dapat digunakan bersama-sama dengan alat analisa yang sesuai dan lempeng retardasi. Penyaring warna dengan spektra transmisi yang relatif sempit

harus digunakan dengan objektif akromatis, lebih baik dengan apokromat, dan dipersyaratkan untuk penafsiran warna yang sesuai pada fotomikrografi. Kondensor mengoreksi sekurang-kurangnya penyimpangan bulat harus digunakan pada meja mikroskop dan dengan lampu. Ukuran celah dari meja kondensor harus sesuai objektif dibawah kondisi penggunaan dan dipengaruhi oleh celah aktual dari diafragma kondensor dan adanya penggunaan minyak imersi.

Pengaturan Penting untuk dilakukan penyelarasan seluruh elemen sistem optik dan pemfokusan (*focusing*) yang sesuai. Fokus bagian yang akan diperiksa sesuai dengan persyaratan yang direkomendasikan oleh pabrik mikroskop. Kesejajaran aksial kritis direkomendasikan.

Pencahayaan Persyaratan pencahayaan yang baik adalah seragam dan intensitas yang dapat diatur dengan lampu yang di atas bidang pengamatan; lebih baik dengan pencahayaan Kohler. Dengan partikel berwarna, pilih warna penyaring yang digunakan sehingga dapat mengontrol kontras dan rincian bayangan.

Karakterisasi visual – Perbesaran dan ukuran celah harus cukup tinggi untuk memungkinkan resolusi bayangan yang cukup sifat dari partikel. Tetapkan perbesaran aktual menggunakan mikrometer yang telah dikalibrasi untuk mengkalibrasi mikrometer okuler. Kesalahan dapat diminimalkan jika perbesaran cukup untuk membentuk bayangan partikel sekurang-kurangnya 10 bagian okuler. Tiap Objektif harus dikalibrasi terpisah. Untuk mengkalibrasi skala okuler, skala mikrometer meja dan skala okuler harus sejajar. Dengan cara ini, dapat dibuat penetapan yang tiap jarak bagian meja okuler. Beberapa perbedaan perbesaran diperlukan untuk menetapkan sifat bahan yang mempunyai distribusi ukuran partikel yang lebar.

Karakterisasi fotografi Jika ukuran partikel ditetapkan dengan metode fotografi, hati-hati untuk memastikan objek terfokus tajam pada emulsi fotografi yang datar. Tetapkan perbesaran aktual dengan pemotretan mikrometer meja yang telah dikalibrasi menggunakan film fotografi dengan kecepatan yang cukup, kemampuan alat optik untuk menghasilkan gambaran-gambaran terpisah dari benda-benda yang berdekatan dan kontras. Penyinaran dan proses harus identik untuk contoh dan penetapan perbesaran. Bayangan fotografi dengan ulkuran yang jelas dipengaruhi oleh proses penyinaran, pengembangan, dan pencetakan dan oleh kemampuan mikroskop untuk menghasilkan gambaran-gambaran terpisah dari benda-benda yang berdekatan.

Penyiapan fiksasi Media fiksasi bervariasi tergantung pada sifat fisik contoh. Kontras antara contoh dan media fiksasi cukup tapi tidak berlebihan, diperlukan untuk memastikan dari tepi contoh. Partikel harus ditempatkan pada satu tempat dan terdispersi secara memadai untuk membedakan partikel individu yang diinginkan. Selanjutnya, partikel harus mewakili distribusi ukuran dalam bahan dan tidak boleh digantikan selama penyiapan fiksasi. Pastikan persyaratan penting ini dipenuhi. Pemilihan media fiksasi harus memperhatikan kelarutan analit.

Karakterisasi sifat hablur Sifat hablur dari material harus dikarakterisasi untuk menetapkan kesesuaian persyaratan sifat hablur yang dicantumkan pada masing-masing monografi. Jika tidak dinyatakan lain dalam monografi, fiksasi beberapa partikel contoh dalam minyak mineral pada kaca objek bersih. Amati campuran menggunakan mikroskop polarisasi: partikel yang menunjukkan warna pengganggu dan bagian yang tidak terlihat jika perbesaran mikroskop diubah.

Uji Batas Ukuran Partikel secara Mikroskopi Timbang sejumlah serbuk untuk ditentukan (misalnya 10 sampai 100mg) dan suspensikan ke dalam 10 mL dalam media yang sesuai yang tidak melarutkan zat uji, jika perlu tambahkan bahan pembasah. Suspensi partikel yang homogen dipertahankan dengan mensuspensikan partikel ke dalam media yang sama atau mempunyai densitas yang sesuai dan dengan pengadukan yang cukup. Masukkan sejumlah suspensi homogen ke dalam sel penghitung yang sesuai dan amati di bawah mikroskop pada bidang yang sesuai dengan tidak kurang dari 10 μg serbuk yang diamati. Hitung semua partikel yang mempunyai dimensi maksimum lebih besar dari batas ukuran yang tercantum. Batas ukuran dan jumlah partikel yang melebihi yang masih diperbolehkan ditetapkan untuk masing-masing bahan.

Karakteristik ukuran partikel Pengukuran berbagai ukuran partikel dalam kompleksitas tergantung pada bentuk partikel dan jumlah partikel yang dikarakterisasi harus cukup untuk memastikan batas penerimaan ketidaksesuaian pada parameter yang diukur. Informasi tambahan pada pengukuran ukuran partikel, ukuran sampel, dan data analisis tersedia, sebagai contoh dalam ISO 9276. Untuk partikel bulat, ukuran ditetapkan dengan diameter. Untuk partikel tidak beraturan, penetapan ukuran partikelnya bervariasi. Secara umum, untuk partikel yang bentuknya tidak beraturan, karakterisasi ukuran partikel harus mencakup informasi pada tipe juga diameter yang diukur seperti pada partikel bulat. Beberapa pengukuran yang umum digunakan untuk ukuran partikel didefinisikan sebagai berikut (lihat gambar 1)

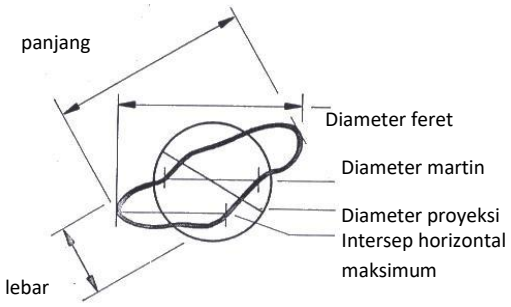
Diameter Feret – Jarak antara garis sejajar imajiner yang bersinggungan dengan partikel yang tidak beraturan dan tegak lurus pada skala okuler.

Diameter Martin – Diameter partikel pada titik pembagi partikel yang tidak beraturan menjadi dua daerah proyeksi yang sama.

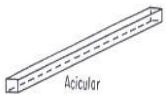
Diameter daerah Proyeksi – Diameter lingkaran yang mempunyai daerah proyeksi yang sama dengan partikel.

Panjang – Dimensi terpanjang dari ujung ke ujung partikel yang sejajar dengan skala okuler.

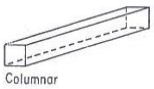
Lebar – Dimensi terpanjang dari pertikel diukur pada sudut siku-siku ke panjang.



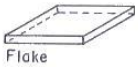
Karakterisasi Bentuk Partikel – Untuk bentuk partikel yang tidak beraturan, karakterisasi ukuran partikel harus mencakup informasi bentuk partikel. Homogenitas serbuk harus diperiksa menggunakan perbesaran yang sesuai. Beberapa definisi berikut umum digunakan untuk menggambarkan bentuk partikel (lihat gambar 2)



Acicular – Bentuk silinder, partikel seperti jarum dengan lebar dan ketebalan yang serupa



Columnar (kolom) – Partikel panjang, tipis dengan lebar dan ketebalan yang lebih besar dari partiker *acicular*.



Flake (serpih) – Partikel tipis, rata, yang lebar dan panjangnya serupa.

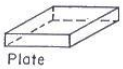
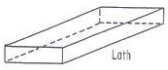
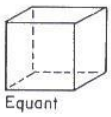


Plate (Lempeng) – Partikel rata, dengan panjang dan lebar yang serupa tetapi lebih tebal dari *flake*.



Lath (bilah) – Partikel panjang, tipis dan menyerupai pisau.



Equant – Partikel yang panjang, lebar dan ketebalannya serupa; termasuk partikel yang berbentuk kubus dan bulat.

Pengamatan Umum – Partikel secara umum adalah unit terpisah yang paling kecil. Partikel bisa berupa tetesan cairan atau setengah padat; hablur tunggal atau polihablur; amorf, atau agglomerat. Partikel dapat digabungkan. Derajat penggabungan ini dapat dideskripsikan sebagai berikut

Lamellar – Tumpukan *lempeng) Gambar*

Aggregate – massa partikel yang melekat

Agglomerate/ tumpukan- partikel yang bergabung atau menyatu

Conglomerate – Campuran dari dua atau lebih tipe partikel

Spherulite/ bola-bola kecil –ekelompok partikel berbentuk radial

Kondisi partikel digambarkan sebagai bentuk :

Drusy – Partikel yang terbungkus partikel sangat kecil.

Edges - Bersudut, bulat, halus tajam, patahan.

Optikal – warna (menggunakan penyaring warna yang seimbang), transparan, jernih,tidak tembus cahaya.

Defect - Penghambatan, pemasukan

Karakteristik permukaan digambarkan sebagai berikut:

Cracked/ retak – Terbelah sebagian, patah, atau retak.

Smooth – bebas dari ketidakberaturan, kekasaran atau tonjolan .

Porous – Mempunyai lubang atau berongga.

Rough/ kasar – berlubang-lubang, tidak rata, tidak halus.

Piited/ berlubang – lekukan kecil.

PENETAPAN ROTASI OPTIK <1081>

Banyak bahan obat bersifat optik aktif dalam pengertian dapat memutar bidang cahaya terpolarisasi yang datang, sehingga bidang cahaya yang ditransmisi membentuk sudut yang terukur terhadap bidang cahaya datang. Sifat ini khas untuk beberapa hablur dan banyak cairan atau larutan obat. Sifat yang dimiliki oleh cairan atau zat terlarut itu umumnya disebabkan oleh keberadaan satu atau lebih pusat asimetri, biasanya atom karbon dengan empat substituen yang berbeda. Jumlah isomer optik adalah 2^n; n adalah jumlah pusat asimetri. Polarimetri, yaitu pengukuran rotasi optik, dari bahan obat merupakan satu-satunya cara yang mudah untuk membedakan isomer-isomer aktif optik, sehingga merupakan penanda yang penting untuk identitas dan kemurnian.

Senyawa yang memperlihatkan kekuatan memutar bidang optik adalah senyawa *khiral*. Senyawa yang memutar bidang cahaya sesuai arah

jarum jam dilihat ke arah sumber cahaya, bersifat *dekstrorotatori* atau *isomer optik* (+). Senyawa yang memutar bidang cahaya berlawanan dengan arah jarum jam disebut *levorotatori* atau *isomer optik* (-). (Simbol *d*- dan *l*- yang sebelumnya digunakan untuk menunjukkan isomer *dekstrorotatori* dan *levorotatori*, tidak lagi digunakan karena mirip dengan D- dan L- yang mengacu kepada konfigurasi D-gliseraldehida. Simbol *R* dan *S*, α dan β juga digunakan untuk mengindikasikan konfigurasi, pengaturan atom atau grup atom di dalam ruang).

Sifat fisikokimia dari senyawa-senyawa khiral yang tidak setangkup yang memutar bidang cahaya terpolarisasi ke arah berlawanan dengan besaran yang sama, *enansiomer*, adalah identik, kecuali untuk sifat rotasi optiknya dan reaksinya dengan senyawa khiral lainnya. *Enansiomer* sering menunjukkan perbedaan yang mendalam dalam farmakologi dan toksikologi, sesuai dengan fakta bahwa reseptor biologi dan enzim adalah khiral. Banyak bahan alam, seperti asam amino, protein, alkaloid, antibiotik, glikosida, dan gula berada dalam bentuk senyawa khiral. Sintesis senyawa tersebut dari senyawa nonkhiral menghasilkan jumlah yang setara yaitu *rasemat*. Rasemat tidak menunjukkan rotasi optik, dan sifat fisikanya berbeda dari sifat enansiomer-enansiomer penyusunnya. Metode sintesis stereoselektif atau stereospesifik atau pemisahan campuran rasemat dapat digunakan untuk mendapatkan isomer optik tunggal.

Pengukuran rotasi optik dilakukan menggunakan polarimeter yang telah dikalibrasi. Persamaan umum yang digunakan dalam polarimetri adalah:

$$[\alpha]_{\lambda}^{t} = \frac{100a}{lc}$$

[α] adalah rotasi jenis pada panjang gelombang λ, *t* adalah suhu, *a* adalah rotasi yang diamati dalam satuan derajat (°), *l* adalah panjang tabung polarimeter dalam desimeter, dan *c* adalah kadar analit dalam g per 100 mL. Dengan demikian, [α] adalah nilai pengukuran dikali 100, dalam derajat (°), untuk larutan mengandung 1 g per 100 mL, diukur menggunakan sel dengan panjang 1.0 desimeter dibawah kondisi yang ditetapkan pada panjang gelombang cahaya dan suhu tertentu. Untuk beberapa bahan Farmakope, khususnya cairan seperti minyak esensial, persyaratan rotasi optik dinyatakan dalam istilah rotasi yang diamati, *a*, ditetapkan dibawah kondisi seperti yang dinyatakan dalam monografi.

Menurut sejarah, polarimetri dilakukan menggunakan instrumen dimana besarnya rotasi optik diperkirakan melalui penyesuaian visual dari intensitas bidang berbelah. Oleh karenanya, paling sering digunakan garis –D lampu natrium pada panjang gelombang cahaya tampak 589 nm. Rotasi jenis yang ditetapkan pada garis-D dinyatakan dengan simbol:

$$[\alpha]_{D}^{25} \text{ atau } [\alpha]_{D}^{20}$$

dan banyak data yang tersedia dinyatakan dalam bentuk ini. Penggunaan panjang gelombang yang lebih rendah, seperti pada lampu merkuri yang dipisahkan menggunakan penyaring dengan transmitan maksimum pada kira-kira 578, 546, 436, 405, 365, dan 325 nm dalam polarimeter fotoelektrik, ternyata lebih menguntungkan dalam hal kepekaan sehingga dapat menurunkan kadar senyawa uji. Secara umum, pengamatan rotasi optik pada panjang gelombang 436 nm adalah dua kalinya dan pada 365 nm adalah tiga kalinya dibandingkan pada 589 nm. Pengurangan kadar zat terlarut yang dibutuhkan untuk penetapan kadang-kadang dicapai dengan konversi senyawa itu menjadi senyawa yang rotasi optiknya lebih tinggi secara signifikan. Rotasi optik juga dipengaruhi pelarut yang digunakan dalam pengukuran, dan hal ini harus ditetapkan.

Sekarang lazim menggunakan sumber cahaya lain seperti xenon atau tungsten halogen, dengan penyaring yang sesuai, karena hal ini akan memberikan keuntungan biaya, umur alat, dan rentang lebar panjang gelombang emisi, dibanding dengan sumber cahaya tradisional.

Rotasi jenis Acuan *rotasi jenis* di dalam monografi menyatakan bahwa rotasi jenis dihitung dari rotasi optik hasil pengamatan dalam *Larutan Uji*. Kecuali dinyatakan lain, pengukuran rotasi optik dilakukan menggunakan tabung 1,0 dm pada 589 nm pada 25°. Jika digunakan polarimeter fotoelektrik, maka pengukuran tunggal harus dikoreksi terhadap larutan blangko. Jika digunakan polarimeter visual, harus diambil rata-rata tidak kurang dari 5 kali penetapan, dan koreksi pembacaan dilakukan dengan larutan blangko menggunakan tabung yang sama. Pada larutan ataupun cairan uji, suhu harus dipertahankan dalam rentang 0,5° dari nilai yang ditetapkan. Sel untuk larutan uji dan blangko harus sama. Perlakuan pada tiap sel harus dipertahankan sama pada setiap kali pembacaan. Tempatkan sel sedemikian rupa sehingga cahaya melewatinya dengan arah yang sama setiap saat. Kecuali dinyatakan lain, rotasi jenis dihitung terhadap zat yang dikeringkan menurut *Penetapan Susut Pengeringan* seperti tertera pada monografi atau dihitung terhadap zat anhidrat bila dilakukan *Penetapan Kadar Air*.

Rotasi optik dari larutan harus ditentukan dalam waktu 30 menit setelah pembuatan. Dalam hal senyawa diketahui mengalami rasemisasi atau mutarotasi, perhatian harus diberikan untuk membakukan waktu antara penambahan zat terlarut

ke dalam pelarut dan penempatan larutan ke dalam tabung polarimeter.

Sudut rotasi (*rotation angular*) Acuan sudut rotasi dalam monografi, kecuali dinyatakan lain, adalah rotasi optik dari cairan yang ditetapkan menggunakan tabung 1,0 dm pada 589 nm dan suhu 25°, dan dikoreksi terhadap pembacaan menggunakan tabung kosong dan kering.

PENETAPAN SIFAT HABLUR <1091>

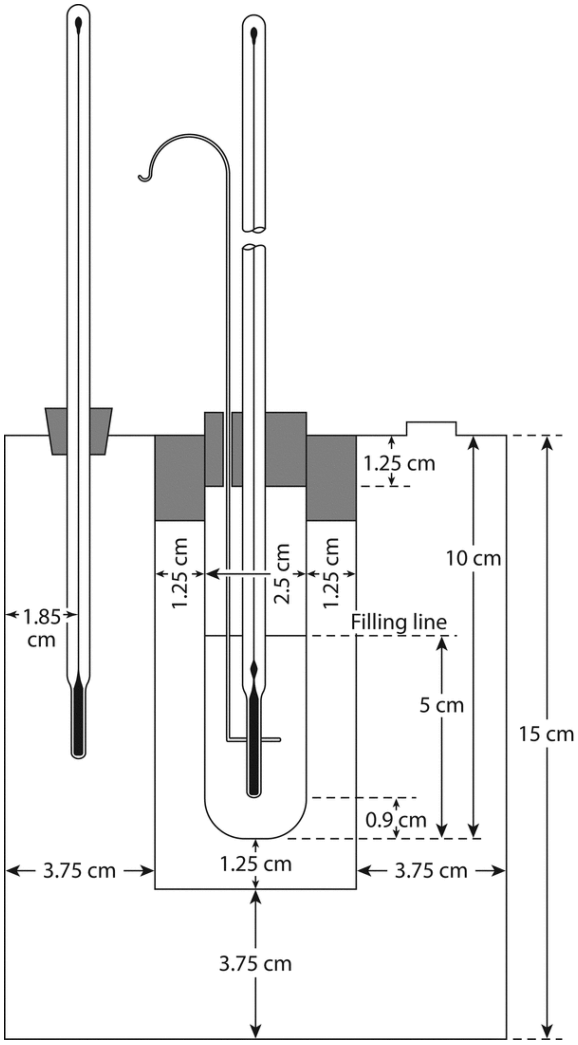
Pengujian ini digunakan untuk memenuhi persyaratan sifat hablur yang tertera pada masing-masing monografi bahan obat.

Prosedur Prosedur uji seperti tertera pada *Mikroskopi Optik* <1076>

PENETAPAN SUHU BEKU <1101>

Suhu pada saat zat cair berubah menjadi padat pada pendinginan merupakan indeks yang berguna untuk kemurnian jika panas dibebaskan pada saat pemadatan, asalkan cemaran yang ada hanya terlarut dalam cairan dan tidak dalam padatan. Zat murni memiliki suhu beku yang lebih pasti dan jelas, tetapi campuran zat pada umumnya membeku pada suatu rentang suhu. Untuk banyak campuran, suhu beku yang ditetapkan dengan metode empirik secara saksama, merupakan indeks kemurnian yang berguna. Metode penetapan suhu beku berikut ini dapat digunakan untuk zat yang melebur antara -20º dan +150º, rentang suhu termometer yang biasa digunakan dalam tangas. Suhu beku adalah titik maksimum (atau bila tidak ada maksimum, titik infleksi) pada kurva suhu-waktu.

Alat Pasang alat seperti pada gambar, wadah untuk zat adalah tabung reaksi 25 mm x 100 mm, dilengkapi dengan termometer yang sesuai dengan rentang suhu pendek yang digantungkan di tengah dan pengaduk kawat dengan panjang sekitar 30 cm, dibengkokkan pada ujung bawah menjadi lingkaran horisontal disekeliling termometer. Gunakan termometer yang mempunyai rentang suhu tidak melebihi 30º dengan pembagian skala 0,1º dan telah dikalibrasi, tetapi tidak digunakan pada pencelupan 76 mm. Satu seri termometer yang sesuai, mencangkup rentang suhu dari –20º hingga +150º tersedia sebagai Termometer seri 89C hingga 96C seperti tertera pada *Termometer <31>*. Ukuran harus berada ±20% dari yang tertera pada gambar.



Alat Penetapan Suhu Beku

Wadah untuk zat disangga dengan gabus dalam tabung silinder yang sesuai dan kedap air dengan diameter dalam lebih kurang 50 mm dan panjang 11 cm. Tabung silinder disangga dalam tangas yang sesuai sedemikian hingga tidak kurang dari lapisan setebal 37 mm disekeliling sisi dan dasar tabung silinder. Tangas luar dilengkapi dengan termometer yang sesuai.

Prosedur Leburkan zat jika merupakan padatan, pada suhu tidak lebih dari 20º di atas suhu beku yang diperkirakan, dan tuangkan ke dalam tabung reaksi hingga tinggi antara 50 mm sampai 57 mm. Pasang alat dengan pencadang raksa termometer dalam tabung uji tercelup setengah antara ujung atas dan dasar zat dalam tabung reaksi. Isi tangas hingga lebih kurang 12 mm dari ujung atas tabung dengan cairan yang sesuai pada suhu 4º hingga 5º di bawah suhu beku yang diperkirakan.

Untuk senyawa yang berbentuk cair pada suhu kamar, lakukan penetapan menggunakan suhu tangas lebih kurang 15º di bawah suhu beku yang diperkirakan.

Jika zat uji telah didinginkan sampai lebih kurang 5º di atas suhu beku yang diperkirakan, atur tangas hingga suhu 7º hingga 8º di bawah suhu beku yang diperkirakan. Aduk zat secara sinambung selama sisa waktu penetapan dengan menggerakkan lingkaran kawat pengaduk naik-turun antara bagian atas dan bawah zat uji pada kecepatan tetap 20 putaran sempurna per menit.

Pembekuan seringkali dapat dirangsang dengan menggosok dinding dalam tabung reaksi dengan termometer, atau dengan memasukkan hablur kecil dari senyawa yang sebelumnya dibekukan. Pendinginan yang berlebihan dapat menyebabkan penyimpangan dari pola normal perubahan suhu. Jika terjadi penyimpangan seperti ini, ulangi penetapan dengan memasukkan partikel kecil zat uji dalam bentuk padat selang 1º pada saat suhu mendekati suhu yang diperkirakan.

Catat pembacaan termometer pada tabung reaksi setiap 30 detik. Lanjutkan pengadukan hanya selama suhu menurun secara teratur, dan hentikan jika suhu menjadi tetap atau mulai sedikit naik. Lanjutkan pencatatan suhu dalam tabung reaksi setiap 30 detik selama tidak kurang 3 menit setelah suhu mulai menurun lagi setelah suhu tetap.

Harga rata-rata dari tidak kurang 4 kali pembacaan berturut-turut yang terletak antara rentang 0,2º merupakan suhu beku. Pembacaan ini terletak pada lebih kurang titik infleksi atau maksimum, pada kurva suhu-waktu, yang terjadi setelah suhu menjadi tetap atau mulai menaik dan sebelum mulai menurun lagi. Harga rata-rata yang mendekati 0,1º adalah suhu beku.

PENETAPAN SUSUT PEMIJARAN <1111>

Cara ini digunakan untuk penetapan presentase zat uji yang mudah menguap dan hilang pada kondisi yang ditetapkan. Pada umumnya cara ini tidak merusak zat uji, tetapi zat ini dapat diubah menjadi bentuk lain seperti bentuk anhidrat.

Lakukan penetapan terhadap bahan yang diserbuk halus, dan jika perlu gumpalan digerus dengan bantuan lumpang dan alu sebelum ditimbang. Timbang zat uji tanpa perlakuan lebih lanjut kecuali jika pengeringan awal dilakukan pada suhu rendah atau jika ada perlakuan khusus lain, seperti tertera dalam masing-masing monografi. Kecuali ada peralatan lain yang ditentukan pada masing-masing monografi, lakukan pemijaran dalam tanur atau oven yang sesuai yang mampu mempertahankan suhu lebih kurang 25º dari yang diperlukan untuk penetapan. Gunakan krus yang sesuai, bertutup, yang sebelumnya dipijar selama 1 jam pada suhu yang sama, didinginkan dalam deksikator, dan ditimbang saksama.

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, masukkan ke dalam krus yang telah ditara sejumlah zat uji yang ditimbang saksama dalam g, lebih kurang sama dengan yang dihitung dengan rumus:

$$\frac{10}{L}$$

L adalah batas (atau nilai rata-rata batas) susut pemijaran, dalam presentase. Pijarkan krus berisi zat uji tanpa tutup dan tutup pada suhu tertentu ± 25º selama jangka waktu seperti tertera pada masing-masing monografi. Jika dinyatakan pemijaran sampai bobot tetap, pijarkan dalam jangka waktu 1 jam berturutan. Pada akhir setiap pemijaran, krus ditutup dan biarkan menjadi dingin dalam deksikator sampai suhu ruang sebelum ditimbang.

PENETAPAN SUSUT PENGERINGAN <1121>

Prosedur ini digunakan untuk penetapan jumlah semua jenis bahan yang mudah menguap dan hilang pada kondisi tertentu. Untuk zat yang diperkirakan mengandung air sebagai satu-satunya bahan mudah menguap, cara yang terdapat pada *Penetapan Kadar Air <1031>* sudah memadai dan dicantumkan dalam masing-masing monografi.

Campur dan timbang saksama zat uji, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, lakukan penetapan menggunakan 1 g hingga 2 g. Apabila zat uji berupa hablur besar, gerus secara cepat hingga ukuran partikel lebih kurang 2 mm. Tara botol timbang dangkal bersumbat kaca yang telah dikeringkan selama 30 menit pada kondisi seperti yang akan digunakan dalam penetapan. Masukkan zat uji ke dalam botol timbang tersebut, dan timbang saksama botol beserta isinya. Perlahan-lahan dengan menggoyang, ratakan zat uji sampai setinggi lebih kurang 5 mm dan dalam hal zat ruahan tidak lebih dari 10 mm. Masukkan ke dalam oven, buka sumbat dan biarkan sumbat ini di dalam oven. Panaskan zat uji pada suhu dan waktu tertentu seperti tertera pada monografi.

[Catatan Suhu yang tercantum dalam monografi haruslah dianggap dalam rentang ± 2° dari angka yang tertulis]. Jika dinyatakan "timbang hingga bobot tetap" dalam monografi, pengeringan dilanjutkan hingga dalam dua kali penimbangan tidak berbeda lebih dari 0,50 mg per g zat. Pada waktu oven dibuka, botol segera ditutup dan biarkan dalam desikator sampai suhunya mencapai suhu kamar sebelum ditimbang.

Jika zat uji melebur pada suhu lebih rendah dari suhu yang ditetapkan untuk penetapan *Susut Pengeringan*, biarkan botol beserta isinya selama 1

jam hingga 2 jam pada suhu 5° hingga 10° di bawah suhu lebur, kemudian keringkan pada suhu yang telah ditetapkan.

Jika contoh yang diuji berupa kapsul, gunakan sejumlah campuran isi tidak kurang dari 4 kapsul.

Jika contoh yang diuji berupa tablet, gunakan sejumlah serbuk tablet tidak kurang dari 4 tablet yang diserbukhaluskan.

Jika dalam monografi susut pengeringan ditetapkan dengan analisis termogravimetri, gunakan timbangan analitik yang peka.

Jika dalam monografi ditetapkan pengeringan dalam hampa udara di atas zat pengering, gunakan sebuah desikator vakum atau pistol pengering vakum atau alat pengering vakum lain yang sesuai.

Jika pengeringan dilakukan dalam desikator; lakukan penanganan khusus untuk menjamin zat pengering tetap efektif dengan cara menggantinya sesering mungkin.

Jika dalam monografi ditetapkan pemanasan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, gunakan botol atau tabung dengan sumbat kapiler berdiameter 225 µm ± 25 µm dan atur bejana pemanas pada tekanan 5 mmHg atau kurang. Pada akhir pemanasan, biarkan udara kering mengalir ke dalam bejana pemanas, angkat botol bersumbat kapiler, biarkan dingin dalam desikator sebelum ditimbang.

PENETAPAN VOLUME INJEKSI DALAM WADAH <1131>

Pilih salah satu atau lebih wadah, bila volume 10 mL atau lebih, 3 wadah atau lebih bila volume lebih dari 3 mL dan kurang dari 10 mL, atau 5 wadah atau lebih bila volume 3 mL atau kurang. Ambil isi tiap wadah dengan alat suntik hipodermik kering berukuran tidak lebih dari 3 kali volume yang akan diukur dan dilengkapi dengan jarum suntik nomor 21, panjang tidak kurang dari 2,5 cm. Keluarkan gelembung udara dari dalam jarum dan alat suntik dan pindahkan isi dalam alat suntik, tanpa mengosongkan bagian jarum, ke dalam gelas ukur kering volume tertentu yang telah dibakukan sehingga volume yang diukur memenuhi sekurang-kurangnya 40% volume dari kapasitas tertera (garis-garis penunjuk volume gelas ukur menunjuk volume yang ditampung, bukan yang dituang). Cara lain, isi alat suntik dapat dipindahkan ke dalam gelas piala kering yang telah ditara, volume dalam mL diperoleh dari hasil perhitungan berat dalam g dibagi bobot jenis cairan. Untuk sediaan dengan volume 2 mL atau kurang, dapat digabungkan untuk pengukuran dengan menggunakan jarum suntik kering terpisah untuk mengambil isi tiap wadah. Isi dari wadah 10 mL atau lebih dapat ditentukan dengan membuka wadah, memindahkan isi secara langsung ke dalam gelas ukur atau gelas piala yang telah ditara.

Volume tidak kurang dari volume yang tertera pada wadah bila diuji satu per satu, atau bila wadah volume 1 mL dan 2 mL, tidak kurang dari jumlah volume wadah yang tertera pada etiket bila isi digabung.

Volume tertera dalam penandaan	Kelebihan Volume yang Dianjurkan	
	Untuk Cairan Encer	Untuk Cairan Kental
0,5 mL	0,10 mL	0,12 mL
1,0 mL	0,10 mL	0,15 mL
2,0 mL	0,15 mL	0,25 mL
5,0 mL	0,30 mL	0,50 mL
10,0 mL	0,50 mL	0,70 mL
20,0 mL	0,60 mL	0,90 mL
30,0 mL	0,80 mL	1,20 mL
50,0 mL atau lebih	2%	3%

Bila dalam wadah dosis ganda berisi beberapa dosis volume tertera, lakukan penentuan seperti di atas dengan sejumlah alat suntik terpisah sejumlah dosis tertera. Volume tiap alat suntik yang diambil tidak kurang dari dosis yang tertera.

Untuk injeksi mengandung minyak, bila perlu hangatkan wadah dan segera kocok baik-baik sebelum memisahkan isi. Dinginkan hingga suhu 25° sebelum pengukuran volume.

PENGAYAK DAN DERAJAT HALUS SERBUK <1141>

Pengayak dan derajat halus serbuk dalam Farmakope dinyatakan dalam uraian yang dikaitkan dengan nomor yang ditetapkan untuk pengayak baku, seperti tertera pada *Tabel 1*.

Sebagai pertimbangan praktis, pengayak terutama dimaksudkan untuk pengukuran derajat halus serbuk, untuk sebagian besar keperluan farmasi; walaupun penggunaannya tidak meluas untuk keperluan pengukuran rentang ukuran partikel yang bertujuan meningkatkan penyerapan obat dalam saluran cerna. Untuk pengukuran partikel dengan ukuran nominal kurang dari 100 µm, alat lain selain pengayak mungkin lebih berguna.

Efisiensi dan kecepatan pemisahan partikel oleh pengayak beragam berbanding terbalik dengan jumlah partikel termuat. Efektivitas pemisahan menurun dengan cepat, jika kedalaman muatan melebihi lapisan dari 6 partikel sampai 8 partikel.

Pengayak untuk Pengujian secara Farmakope

Pengayak untuk pengujian secara Farmakope adalah anyaman kawat, bukan tenunan; kecuali untuk ukuran *nomor 230*, *nomor 270*, *nomor 325* dan *nomor 400*,

anyaman terbuat dari kuningan, perunggu, baja tahan karat, atau kawat lain yang sesuai, dan tidak dilapisi atau disepuh. *Tabel 2* memberikan ukuran rata-rata lubang pengayak baku anyaman kawat.

Serbuk Simplisia Nabati dan Simplisia Hewani
Dalam penetapan derajat halus serbuk simplisia nabati dan simplisia hewani, tidak ada bagian dari obat yang dibuang selama penggilingan atau pengayakan, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Metode Penetapan Keseragaman Derajat Halus
Untuk penetapan keseragaman derajat halus serbuk obat dan bahan kimia, cara berikut boleh dilakukan, menggunakan pengayak baku yang memenuhi persyaratan tersebut di atas. Hindari penggoyangan lebih lama, yang akan menyebabkan peningkatan derajat halus serbuk selama penetapan.

Untuk serbuk sangat kasar, kasar dan setengah kasar Masukkan 25 g sampai 100 g serbuk uji pada pengayak baku yang sesuai. yang mempunyai panci penampung dan tutup yang sesuai. Goyang pengayak dengan arah putaran horizontal dan ketukkan secara vertikal pada permukaan yang keras selama tidak kurang dari 20 menit atau sampai pengayakan praktis sempurna. Timbang saksama jumlah yang tertinggal pada pengayak dan dalam panci penampung.

Untuk serbuk halus atau sangat halus Lakukan penepatan seperti pada *serbuk kasar* kecuali contoh tidak lebih dari 25 g dan pengayak yang digunakan digoyang selama tidak kurang dari 30 menit atau sampai pengayakan praktis sempurna.

Untuk serbuk berminyak atau serbuk lain yang cenderung menggumpal dan dapat menyumbat lubang, sikat pengayak secara berkala dengan hati-hati selama penetapan. Hancurkan gumpalan yang terbentuk selama pengayakan. Derajat halus serbuk obat dan bahan kimia dapat juga ditetapkan dengan cara melewatkan pada pengayak yang dapat digoyang secara mekanik yang memberikan gerakan berputar dan ketukan seperti pada pengayak yang menggunakan tangan, tetapi dengan gerakan mekanik yang seragam, mengikuti petunjuk dari pabrik pembuat pengayak.

Tabel 1
Klasifikasi Serbuk Berdasarkan Derajat Halus

Klasifikasi serbuk	Simplisia Nabati dan Simplisia Hewani			Bahan Kimia		
	Nomor Nominal Serbuk	Batas derajat halus [2]		Nomor Nominal Serbuk	Batas derajat halus [2]	
		%	Nomor pengayak		%	Nomor pengayak
Sangat kasar	8	20	60			
Kasar	20	40	60	20	60	40
Setengah kasar	40	40	80	40	60	60
Halus	60	40	100	80	60	120
Sangat halus	80	100	80	120	100	120

Keterangan : 1. Semua partikel serbuk melewati pengayak dengan nomor nominal tertentu
2. Batas persentase yang melewati pengayak dengan ukuran yang telah ditentukan

Tabel 2 Lubang Pengayak Baku

Penandaan pengayak	
Nomor nominal	Ukuran lubang pengayak
2	9,5 mm
3,5	5,6 mm
4	4,75 mm
8	2,36 mm
10	2,00 mm
14	1,40 mm
16	1,18 mm
18	1,00 mm
20	850 µm
25	710 µm
30	600 µm
35	500 µm
40	425 µm
45	355 µm

Penandaan pengayak	
Nomor nominal	Ukuran lubang pengayak
50	300 µm
60	250 µm
70	212 µm
80	180 µm
100	150 µm
120	125 µm
200	75 µm
230	63 µm
270	53 µm
325	45 µm
400	38 µm

PERMEABILITAS UAP AIR <1151>

I. Plester

Jika plester dinyatakan dapat ditembus uap air, permeabilitasnya tidak kurang dari 500 g per m^2 selama 24 jam bila dilakukan dengan cara sebagai berikut.

Alat Kotak terbuat dari bahan yang sesuai, tidak bersifat korosif, dengan ukuran luar lebih kurang 95 mm x 25 mm x 20 mm, bobot kosong tidak lebih dari 60 g, tertutup rapat kecuali pada bagian terbuka yang berbentuk empat persegi panjang dengan ukuran 80 mm x 10 mm pada bagian atas. Kotak tidak tembus air atau uap air, kecuali pada bagian terbuka tadi yang akan ditutup dengan bahan uji.

Metode Letakkan nampan berisi lebih kurang 1 kg *kalsium klorida anhidrat P* pada dasar lemari lembab dan dipanaskan dengan pemanas listrik, dilengkapi dengan alat sirkulasi udara yang efisien dan suhu dipertahankan pada 36° sampai 38°. Masukkan lebih kurang 2 g kapas ke dalam masing-masing 5 kotak dengan spesifikasi seperti tersebut di atas. Tuangkan lebih kurang 20 mL air ke dalam tiap kotak, tutup bagian terbuka dengan bahan uji yang ditekan ke bawah tanpa diregangkan sehingga bagian terbuka kotak tersegel sempurna. Pastikan bahwa kapas basah tidak menempel pada permukaan bawah bahan uji. Lebar bahan uji paling sedikit 5 mm lebih besar dari ukuran bagian kotak yang terbuka.

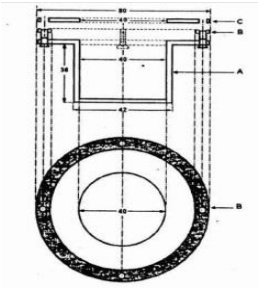
Timbang kotak-kotak yang disegel tersebut sampai skala mg, dan simpan dalam lemari selama 18 jam (dengan simpangan waktu lebih kurang 15 menit). Keluarkan kotak dari dalam lemari, dinginkan dalam atmosfer yang dikondisikan selama 1 jam, timbang kembali hingga skala mg.

Dari bobot yang hilang dan luas tiap bagian terbuka kotak, hitung permeabilitas uap air dalam g per m^2 selama 24 jam.

Hitung hasil rata-rata dari 5 pengujian.

II. Pembalut Busa

Alat Bejana berbentuk silinder dengan penutup yang terpisah terbuat dari bahan yang sesuai, tidak bersifat korosif dengan ukuran luar sesuai *Gambar* di bawah, tertutup rapat kecuali pada bagian terbuka berbentuk bulat dengan diameter 40 mm, pada bagian atas. Penutup mempunyai diameter yang sama dihubungkan dengan 4 baut yang terpisah. Cincin karet silikon yang rata dengan tebal antara 2,4 mm sampai 2,6 mm dengan pusat penutup berbentuk bulat dengan diameter 54 mm sampai 56 mm disisipkan antara penutup dan bejana. Bejana sama sekali tidak tembus air atau uap air, kecuali pada bagian terbuka yang akan ditutupi bahan uji.



Alat Penetapan Permeabilitas Uap Air
ukuran dalam mm

Keterangan gambar:
A. Tempat penyimpanan air
B. Cincin karet
C. Penutup

Metode Masukkan lebih kurang 20 mL air ke dalam masing-masing 5 bejana dengan spesifikasi seperti tersebut di atas. Bahan uji berbentuk cakram bulat dengan diameter 54 mm sampai 56 mm, letakkan di tengah-tengah permukaan atas bejana. Tempatkan pengikat cincin karet sekelilingnya dan jepit penutup menggunakan 4 buah baut.

Letakkan nampan berisi lebih kurang 1 kg *silika gel P* yang bersifat indikator, yang disebarkan sehingga membentuk lapisan setebal 3 cm, pada dasar lemari pemanas listrik dilengkapi dengan alat sirkulasi udara yang efisien pada suhu yang dipertahankan pada 36° sampai 38°.

Timbang bobot bejana yang disegel tersebut sampai skala mg dan simpan dalam lemari selama 24 jam. Keluarkan bejana, biarkan dingin dalam atmosfer terkondisi selama 1 jam, timbang kembali hingga skala mg.

Dari bobot rata-rata yang hilang dan luas permukaan pembalut busa sebagai penutup, hitung permeabilitas uap air dalam g per m^2 selama 24 jam.

POLAROGRAFI <1161>

Polarografi adalah suatu metode analisis elektrokimia berdasarkan pengukuran arus listrik hasil elektrolisis suatu larutan pada mikroelektrode yang dapat terpolarisasi, sebagai fungsi tegangan yang digunakan. Polarogram yang diperoleh (lihat *Gambar 1*) dengan cara pengukuran ini dapat memberikan data kualitatif dan kuantitatif zat-zat yang dapat direduksi atau dioksidasi secara elektrokimia. Kadar normal yang digunakan dalam analisis antara 10^{-2} molar dan 10^{-5} molar.

Pada polarografi arus searah sebagai mikroelektrode adalah elektrode raksa tetes yang terdiri dari tetes-tetes kecil raksa yang seragam yang terbentuk terus menerus yang mengalir dari ujung sebuah tabung kapiler yang dihubungkan dengan

pencadang raksa. Pada umumnya sebagai elektrode pembanding digunakan elektrode kalomel jenuh dengan permukaan yang luas. Pada waktu tegangan sel dinaikkan, hanya mengalir arus sisa yang sangat kecil hingga saat zat yang ditetapkan kadarnya mengalami reduksi atau oksidasi. Kemudian secara bertahap arus akan bertambah besar, kemudian pertambahannya hampir sebanding dengan naiknya tegangan, dan secara bertahap mencapai suatu harga batas sebagaimana yang ditunjukkan pada *Gambar 1*.

Pada saat awal kenaikan dari suatu gelombang polarografi, kenaikan arus aliran menyebabkan penurunan kadar jenis elektroaktif pada permukaan elektrode. Apabila tegangan dan arus meningkat, kadar dari zat yang reaktif berkurang terus sampai mencapai suatu harga minimum pada permukaan elektrode. Besarnya arus kemudian dibatasi oleh laju difusi zat yang bereaksi dari larutan ke permukaan mikroelektrode. Kenaikan arus yang terakhir disebabkan oleh reaksi elektrolit penyangga. Kadar elektrolit yang besar ini bersifat inert dalam rentang daerah tegangan yang digunakan dalam analisis, dan mencegah agar zat yang reaktif tidak mencapai elektrode dengan cara migrasi elektrik, sehingga dapat dipastikan bahwa arus batas diatur oleh difusi.

Oleh karena dalam hal elektrode tetes raksa, permukaan elektrode terus-menerus diperbaharui secara siklik, kuat arus bertambah dari suatu harga yang kecil pada waktu tetesan mulai terbentuk, sampai suatu harga maksimum ketika tetesan tersebut itu jatuh. Dengan menggunakan suatu alat perekam yang sesuai untuk mengukur besarnya arus, diperoleh kurva bergerigi gergaji yang khas. Arus batas merupakan jumlah arus sisa dan arus difusi. Dengan jalan mengurangkan arus batas dengan arus sisa diperoleh tinggi gelombang.

Persamaan Ilkovic Hubungan linier antara arus difusi (i_d) dan kadar elektroaktif ditunjukkan oleh persamaan Ilkovic:

$$i_d = 708nD^{1/2}Cm^{2/3}t^{1/6}$$

i_d adalah arus maksimum dalam mikroAmpere; n adalah jumlah elektron yang diperlukan tiap molekul zat yang elektroaktif; D adalah koefisien difusi dalam cm^2 per detik; C adalah kadar yang dinyatakan dalam milimolar per liter; m adalah laju aliran raksa dari elektrode tetes raksa dalam mg per detik; t adalah waktu tetes dalam detik.

Polarograf modern dilengkapi dengan alat perekam yang mampu merekam kuat arus pada bagian akhir tetesan; sehingga, osilasi maksimum adalah ukuran dari kuat arus. Apabila kuat arus diukur hanya pada akhir tetesan, cara ini dinamakan polarografi arus searah dengan pengambilan contoh. Dalam hal ini, hanya arus maksimum yang direkam dan osilasi yang disebabkan oleh pertumbuhan tetesan tidak diamati.

Untuk instrumen yang dilengkapi dengan galvanometer sebagai pengukur arus atau perekam dengan mode peredam, gelombang bergerigi gergaji sebanding dengan osilasi di sekitar arus rata-rata. Dalam hal yang terakhir ini, rata-rata osilasi menyatakan kuatnya arus. Untuk polarogram yang diperoleh dengan cara ini, i_d dalam persamaan Ilkovic merupakan arus rata-rata dalam mikroAmpere yang diamati selama terbentuknya tetesan, jika koefisien 708 diganti dengan 607.

Pengaturan Arus Difusi Persamaan Ilkovic menunjukkan variabel-variabel yang harus diatur agar arus difusi berbanding lurus dengan kadar zat yang elektroaktif. Pada suhu 25° koefisien difusi larutan ion dan molekul organik dalam air akan naik 1% sampai 2% untuk setiap derajat kenaikan suhu, sehingga suhu sel polarograf harus dipertahankan dalam batas lebih kurang 0,5°. Jumlah m dan t tergantung ukuran kapiler dan tinggi kolom raksa di atas elektrode. Meskipun hasil yang diperoleh dengan menggunakan kapiler yang berbeda dapat dibandingkan, jika harga $m^{2/3}t^{1/6}$ diketahui, sebaiknya digunakan kapiler yang sama yang memberikan tetes raksa yang konstan untuk satu seri penetapan. Arus difusi sebanding dengan akar pangkat dua dari tinggi kolom raksa. Pencadang raksa dengan diameter lebih dari 4 cm dapat mencegah penurunan permukaan raksa yang bermakna pada waktu melakukan satu seri penetapan.

Kapiler yang dipergunakan untuk elektrode raksa tetes berdiameter-dalam lebih kurang 0,04 mm dan panjangnya 6 cm hingga 15 cm. Tinggi kolom raksa, diukur dari ujung kapiler sampai ke permukaan raksa dalam pencadang, berkisar antara 40 cm sampai 80 cm. Panjang yang tepat dari kapiler dan tinggi kolom raksa disesuaikan agar memberikan waktu tetes antara 3 detik sampai 5 detik pada keadaan sirkuit terbuka dengan kapiler tercelup dalam larutan uji.

Dikenal juga alat yang dapat mengatur waktu tetes, mulai kurang dari satu detik hingga beberapa detik. Oleh karena rincian dalam suatu polarogram terkait dengan jumlah tetesan yang terbentuk selama terjadinya perubahan potensial tertentu, waktu tetesan yang sedemikian singkat itu memungkinkan perekaman polarogram secara lebih cepat.

Arus yang mengalir melalui larutan uji selama perekaman polarogram adalah dalam batas mikroAmpere. Jadi aliran arus menghasilkan perubahan kadar dalam larutan yang dapat diabaikan dan beberapa polarogram dapat dibuat dengan larutan uji yang sama, tanpa menunjukkan perbedaan yang berarti.

Potensial Gelombang-paruh Potensial gelombang-paruh ($E_{1/2}$) terdapat pada titik tengah antara arus sisa dan dataran arus batas. Potensial ini merupakan ciri khas dari zat elektroaktif dan tidak

tergantung pada kadar atau kapiler yang digunakan untuk memperoleh gelombang tersebut. Potensial ini tergantung dari komposisi larutan dan dapat berubah jika pH berubah atau sistem pelarut atau ada penambahan zat pembentuk kompleks. Jadi potensial gelombang paruh merupakan kriteria untuk identifikasi kualitatif suatu zat.

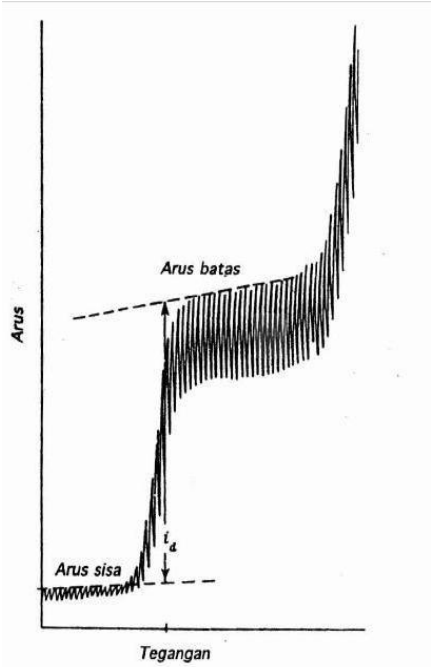
Potensial elektrode tetes raksa sama dengan tegangan yang digunakan diukur terhadap elektrode pembanding, setelah dikoreksi dengan selisih tegangan *iR* (potensial yang diperlukan untuk mengalirkan arus *i* melalui larutan dengan tahanan *R*). Untuk larutan bebas air yang umumnya mempunyai tahanan yang tinggi, koreksi ini menjadi penting sekali, jika diperlukan potensial yang tepat bagi elektrode tetes raksa. Dalam analisis kuantitatif tidak diperlukan koreksi potensial gelombang-paruh. Kecuali dinyatakan lain, pengukuran potensial dilakukan terhadap elektrode kalomel jenuh.

Menghilangkan Oksigen Terlarut Pada elektrode tetes raksa, oksigen tereduksi dalam dua tingkat, mula-mula terjadi hidrogen peroksida kemudian terjadi air. Jika polarogram dibuat pada daerah potensial yang lebih negatif dari lebih kurang 0 volt terhadap elektrode kalomel jenuh, oksigen harus dihilangkan dari larutan zat yang harus diuji. Oksigen dapat dihilangkan dengan mengalirkan gas nitrogen bebas oksigen ke dalam larutan selama 10 menit sampai 15 menit tepat sebelum perekaman gelombang. Untuk mencegah penguapan pelarut, sebelum dialirkan ke dalam larutan uji, nitrogen dialirkan lebih dulu ke dalam sebagian larutan uji yang telah dipisahkan.

Selama perekaman polarogram, larutan harus tenang dan tidak ada getaran, agar dapat dipastikan bahwa arus yang mengalir disebabkan oleh difusi. Oleh karena itu, nitrogen tidak lagi dialirkan ke dalam larutan, melainkan diarahkan ke atas permukaan larutan, sebelum perekaman polarogram.

Dalam media yang alkalis, dapat ditambahkan *natrium bisulfit P* untuk menghilangkan oksigen, asalkan pereaksi tersebut tidak bereaksi dengan komponen sistem lainnya.

Pengukuran Tinggi Gelombang Bila polarogram digunakan untuk analisis kuantitatif, perlu dilakukan pengukuran tinggi gelombang. Oleh karena merupakan ukuran bagi besarnya arus difusi, tinggi gelombang diukur secara vertikal. Untuk mengurangkan arus sisa, bagian kurva yang mendahului gelombang diekstrapolasikan hingga melampaui bagian menaik dari gelombang. Untuk gelombang yang baik bentuknya, garis ekstrapolasi sejajar dengan dataran arus batas dan pengukuran dapat dilakukan dengan pasti. Untuk gelombang yang kurang baik bentuknya, dapat digunakan prosedur berikut ini, kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Arus sisa dan arus batas kedua-duanya diekstrapolasikan dengan garis lurus seperti ditunjukkan pada *Gambar 1*. Sebagai tinggi gelombang diambil jarak vertikal antara kedua garis tersebut yang diukur pada potensial gelombang paruh.

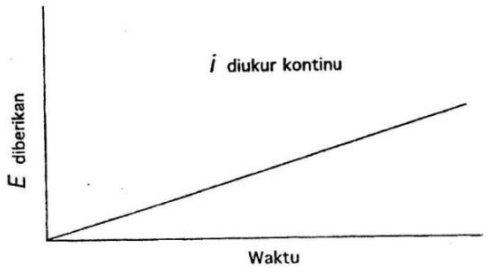


Gambar 1 Polarogram yang menunjukkan perubahan aliran arus dengan meningkatnya potensial yang digunakan terhadap elektrode tetes raksa

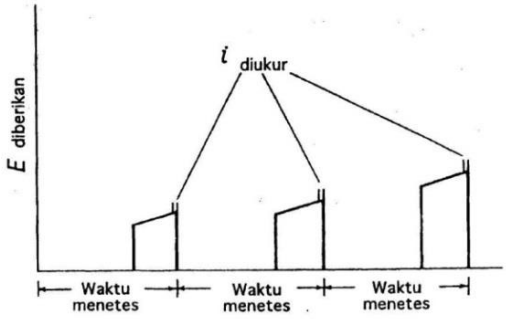
Prosedur *[Perhatian Uap raksa sangat beracun, dan logam raksa mempunyai tekanan uap yang nyata pada suhu kamar. Ruang kerja harus dibuat sedemikian rupa hingga setiap tumpahan atau ceceran tetes raksa dapat dibersihkan dengan sempurna secara mudah. Bersihkan sehabis pemakaian setiap alat dengan saksama. Upayakan agar ruang kerja mendapat ventilasi yang secukupnya dan bersihkan hati-hati raksa yang tertumpah.]* Sejumlah volume enceran terakhir zat yang ditetapkan kadarnya dipindahkan ke dalam sel polarograf yang dicelup dalam tangas air bersuhu 25°±0,5°. Alirkan *nitrogen P* ke dalam larutan selama 10 menit sampai 15 menit untuk menghilangkan oksigen yang terlarut. Biarkan raksa mulai menetes dari kapiler, celupkan kapiler ke dalam larutan uji dan atur tinggi pencadang raksa. Pindahkan aliran nitrogen ke atas permukaan larutan, dan rekam polarogram pada daerah potensial yang dinyatakan pada masing-masing monografi, menggunakan alat perekam atau galvanometer yang peka untuk mendapatkan gelombang yang sesuai. Ukur tinggi gelombang, kecuali dinyatakan lain dalam monografi, bandingkan dengan tinggi gelombang yang diperoleh

dengan *Baku Pembanding FI* yang diukur pada kondisi yang sama.

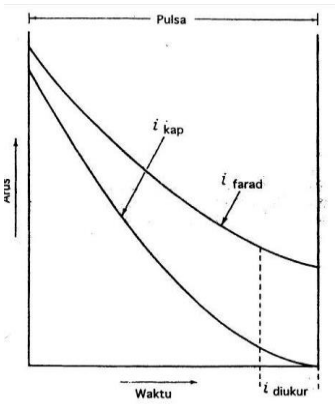
Polarografi Pulsa Pada polarografi arus searah yang konvensional arus diukur secara terus menerus selama pemberian tegangan yang bertambah tinggi secara linier (lihat *Gambar 2*). Arus ini terdiri atas dua unsur. Unsur pertama, arus difusi (Faraday), dihasilkan oleh zat yang mengalami reduksi atau oksidasi pada elektrode kerja, dan berbanding lurus dengan kadar zat tersebut. Unsur kedua, merupakan arus kapasitatif (pemberian muatan pada lapisan ganda elektrokimia). Perubahan dalam arus tersebut selama perubahan ukuran tetes raksa menghasilkan osilasi dalam polarogram arus searah yang khas.



Gambar 2 Polarografi Arus Searah

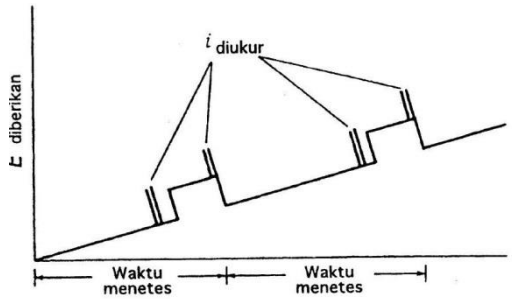


Gambar 3 Polarografi Pulsa



Gambar 4 Kurva Arus terhadap Waktu (Polarografi Pulsa)

Pada polarografi pulsa normal, diberikan pulsa tegangan pada elektrode raksa mendekati jatuhnya tetesan, dengan mempertahankan tetesan pada tegangan awal selama periode pertumbuhannya (lihat *Gambar 3*). Tiap tetesan berikutnya diberi pulsa yang sedikit lebih tinggi, dengan memilih laju pertambahan yang dikehendaki. Kuat arus diukur pada akhir pulsa, pada waktu arus kapasitatif mendekati nol, sehingga pada dasarnya arus Faradaylah yang terukur (lihat *Gambar 4*). Dapat ditambahkan, karena pemberian pulsa hanya untuk waktu yang pendek, pengosongan lapisan difusi tidaklah sejauh pada polarografi arus searah dan diperoleh kuat arus yang lebih besar untuk kadar yang setara. Kadar sampai 10^{-6} M dapat diukur, berarti peningkatan sensitivitas 10 kali dibandingkan dengan polarografi arus searah. Harga arus batas pun lebih mudah diukur, karena gelombangnya bebas dari osilasi.



Gambar 5 Polarografi Pulsa Diferensial

Polarografi pulsa diferensial merupakan suatu teknik, yang memberikan pulsa yang tetap tingginya menjelang tetesan jatuh, bertumpu di atas tegangan searah yang bertambah secara linier (lihat *Gambar 5*). Kuat arus diukur tepat pada saat sebelum pemberian pulsa dan sekali lagi pada akhir pulsa. Selisih kedua arus tersebut diukur dan disampaikan pada alat perekam. Sinyal diferensial semacam itu menghasilkan kurva yang merupakan pendekatan bagi turunan suatu gelombang polarografi serta memberikan suatu puncak. Potensial puncak besarnya setara dengan:

$$E_{1/2} - \frac{\Delta E}{2}$$

ΔE adalah tinggi pulsa. Tinggi puncak berbanding lurus dengan kadar pada laju pertambahan tegangan yang konstan dan tinggi pulsa konstan. Teknik ini sangat peka (tingkat kadar 10^{-7} M dapat diukur) serta memungkinkan resolusi yang lebih baik di antara gelombang-gelombang yang berdekatan.

Voltammetri Striping Anode Voltammetri Striping Anode merupakan suatu teknik elektrokimia, yang mengkonsentrasikan (mereduksi) jumlah sesepora zat dalam larutan pada suatu elektrode dan kemudian dioksidasikan kembali ke dalam larutan dengan pemberian tegangan pada anode. Pengukuran

kuat arus yang mengalir sebagai fungsi tegangan serta laju perubahan tegangan memberikan informasi kualitatif dan kuantitatif pada zat-zat semacam itu. Tahap pemekatan itu memungkinkan analisis pada tingkat kadar 10^{-7} M sampai 10^{-9} M.

Peralatan dasar mencakup generator peningkat tegangan; sirkuit pengukur arus; sebuah sel dengan elektrode kerja, elektrode pembanding dan elektrode berlawanan; dan sebuah alat perekam atau alat pembaca lainnya. Peralatan dengan kemampuan polarografi arus searah atau pulsa, cukup memadai untuk aplikasi striping. Elektrode kerja yang biasa digunakan adalah elektrode tetes raksa gantung, sekalipun elektrode lapisan tipis raksa dapat dipakai. Untuk analisis logam misalnya perak, platina dan emas, yang potensial oksidasinya lebih positif daripada raksa, serta raksa sendiri, perlu digunakan elektrode padat seperti platina, emas atau karbon. Sebagai elektrode pembanding digunakan elektrode kalomel jenuh atau elektrode perak-perak klorida, kecuali untuk analisis raksa atau perak. Sebagai elektrode berlawanan biasa digunakan kawat platina.

Zat uji yang mengandung elektrolit yang sesuai dipipet ke dalam sel. Oksigen terlarut dihilangkan dengan mengalirkan nitrogen melalui sel selama 5 menit sampai 10 menit.

Pada umumnya, digunakan tegangan elektrolisis setara dengan 200 mV sampai 300 mV lebih negatif dari pada potensial gelombang paruh zat uji (sekalipun potensial ini harus ditentukan secara eksperimen), dengan pengadukan selama 1 menit sampai 10 menit. Agar diperoleh keberulangan hasil yang baik, kondisi yang konstan perlu dipertahankan (waktu deposisi, laju pengadukan, suhu, volume zat uji, dan ukuran tetes, jika digunakan elektrode tetes raksa gantung).

Sesudah deposisi, pengadukan dihentikan, larutan dan elektrode dibiarkan setimbang untuk waktu yang pendek. Kemudian dilakukan perubahan potensial anode secara cepat (10 mV/detik atau lebih besar pada polarografi arus searah dan 5 mV/detik pada polarografi pulsa diferensial). Seperti halnya pada polarografi, kuat arus batas sebanding dengan kadar zat (tinggi gelombang pada polarografi arus searah dan pulsa; tinggi puncak pada polarografi pulsa diferensial), sedangkan potensial gelombang-paruh (polarografi arus searah, pulsa) atau potensial puncak (polarografi pulsa diferensial) menyatakan identitas zat. Pemilihan elektrolit penyangga perlu dilakukan secara hati-hati agar supaya diperoleh hasil yang memuaskan. Analisis kuantitatif biasanya dapat dilakukan dengan metode tambahan baku atau metode kalibrasi.

Teknik ini sesuai untuk analisis sesepora logam runutan, akan tetapi terbatas penggunaannya untuk penentuan zat organik, oleh karena banyak reaksinya tidak reversibel. Pada analisis zat seperti klorida, dapat digunakan voltammetri striping katode. Teknik ini sama dengan voltammetri striping anode, kecuali bahwa bahan tersebut dideposisikan pada anode, kemudian dilakukan striping dengan jalan memberikan perubahan tegangan yang cepat pada katode.

RADIOAKTIVITAS <1171>

Radiofarmaka perlu penanganan dan pengujian khusus agar diperoleh hasil yang benar, dan bahaya terhadap personil sekecil mungkin. Semua pengerjaan harus dilaksanakan oleh atau dibawah pengawasan personil yang terlatih dan mempunyai pengetahuan dalam penanganan zat radioaktif.

Fasilitas untuk produksi, penggunaan serta penyimpanan radiofarmaka secara umum harus mengikuti perizinan yang dikeluarkan oleh Badan Atom Nasional (BATAN), yang pelaksanaan pengawasannya didelegasikan kepada Biro Pengawasan Tenaga Atom (BPTA).

Selain harus mengikuti peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan, setiap produsen dan pemakai harus memiliki izin dari BATAN dan mengikuti semua peraturan mngenai pengangkutan maupun pemakaian radioaktif.

Definisi, pertimbangan khusus dan prosedur yang berkaitan dengan monografi untuk sediaan yang bersifat radioaktif dibahas dalam bab ini.

PERTIMBANGAN UMUM

Hukum Dasar Peluruhan

Peluruhan zat radioaktif dinyatakan dengan rumus:

$$N_t = N_o\, e^{-\lambda t}$$

N_t adalah jumlah atom zat radioaktif setelah waktu t; N_o adalah jumlah atom radioaktif pada $t = 0$ dan λ adalah tetapan peluruhan atau transformasi, yang nilainya tertentu untuk setiap jenis radionuklida. *Waktu paruh* ($T_{1/2}$) adalah waktu yang diperlukan oleh radiaktif tertentu untuk meluruh sehingga radioktivitasnya tinggal separuh dari nilai radioaktivitas awal. Hubungan antara $T_{1/2}$ dengan tetapan peluruhan dinyatakan dengan persamaan:

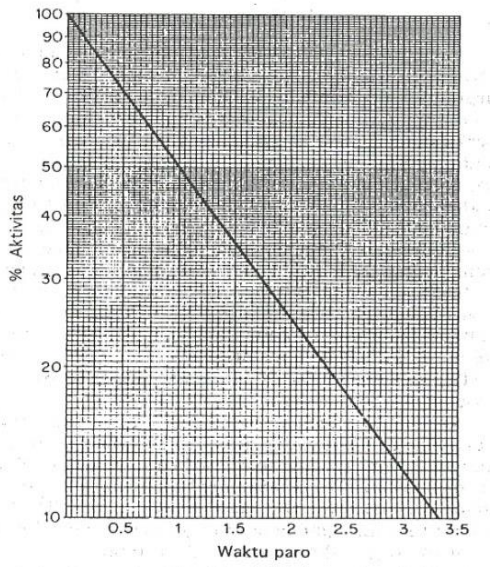
$$T_{½} = \frac{0{,}69315}{\lambda}$$

Aktivitas suatu radioaktif (A) sebanding dengan jumlah atom zat radioaktif tersebut, dinyatakan dengan persamaan:

$$A = \lambda N$$

Jumlah atom zat radioaktif pada waktu *t* dapat dihitung, sehingga jumlah massa zat radioaktif dapat ditentukan.

Aktivitas suatu zat radioaktif murni sebagai fungsi waktu dapat diperoleh dari persamaan eksponensial atau dari tabel peluruhan, atau dari grafik peluruhan (*Gambar 1*) yang didasarkan pada waktu paruh.



Gambar 1 Grafik peluruhan zat radioaktif

Aktivitas suatu zat radioaktif dinyatakan sebagai jumlah transformasi nuklir per satuan waktu. Satuan dasar radioaktivitas, *curie* (Ci), didefinisikan sebagai 3,700 x 10^{10} transformasi nuklir per detik. *Milicurie* (mCi) dan *mikrocurie* (μCi) merupakan satuan yang sering digunakan. Jumlah transformasi nuklir per satuan waktu adalah jumlah laju peluruhan dari semua tipe disintegrasi radionukliida induk. Sebelum aktivitas radionuklida suatu zat yang diukur dinyatakan dalam Curie, perlu diketahui kelimpahan emisi radiasi yang diukur.

Geometri

Validitas kalibrasi relatif dan pengukuran radionuklida tergantung pada keberulangan dari hubungan sumber radioaktif terhadap detektor dan keadaan sekelilingnya. Harus dibuat pendukung yang sesuai untuk konfigurasi sumber.

Latar Belakang

Sinar kosmik, radioaktivitas sisa yang ada pada detektor dan bahan pelindung, serta radiasi dari sumber radioaktif di sekitar alat pengukur yang tidak cukup terlindung, semua ini dapat memberikan konstribusi pada laju cacahan latar belakang. Semua pengukuran radioaktivitas harus dilakukan koreksi dengan cara mengurangi laju cacahan cuplikan zat radioaktif dengan laju cacahan latar belakang.

Statistik Pencacahan

Pada proses peluruhan radioaktif berlangsung secara acak, maka kejadian yg dicacah merupakan urutan acak dalam waktu.Oleh karena itu, pencacahan dalam waktu yang terbatas hanya menghasilkan perkiraan terhadap laju cacahan yang sebenarnya. Ketelitian perkiraan ini, berkaitan dengan fluktuasi statistik, tergantung pada jumlah cacahan yang terkumpul pada suatu pengukuran dan dapat dinyatakan dengan simpangan baku (σ).*Perkiraan* untuk σ adalah $\sqrt{n}$; *n* adalah jumlah cacahan yang terkumpul pada suatu pengukuran. Kemungkinan suatu pengukuran tunggal terletak antara ± $100/\sqrt{n}$% dari rata-rata sejumlah besar pengukuran adalah 0,68. Berarti bila dilakukan banyak pengukuran pada cuplikan *n* cacahan, maka sekitar 2/3 dari pengamatan akan terletak pada antara $100/\sqrt{n}$% dari nilai rata-rata cacahan dan sisanya terletak di luar rentang tersebut.

Karena sifat acak dari peluruhan radioaktif, maka pengulangan pencacahan suatu sumber radioaktif dengan geometri yang tetap pada alat pencacah akan menghasilkan nilai laju cacahan yang mengikuti frekuensi distribusi normal. Penyimpangan nilai dari distribusi normal memenuhi uji χ^2. Oleh karena itu uji χ^2 sering digunakan untuk menentukan keandalan dan kebenaran operasi suatu sistem alat pencacah. Pada pemilihan alat dan kondisi untuk menetapkan sumber radioaktif nilai ϵ^2/B harus maksimum (ϵ = efisiensi pencacahan = laju cacahan yang diamati/laju peluruhan dan *B* = laju cacahan latar belakang).

Kehilangan Pencacahan

Interval waktu minimum yang diperlukan alat pencacah untuk memisahkan 2 pulsa sinyal yang berturutan dinamakan waktu mati. Waktu mati ini berbeda-beda dari orde mikrodetik untuk pencacahan sintilasi, dan proporsional ratusan mikrodetik untuk pencacah “Geiger Müller”. Sinyal nuklir yang terjadi dalam waktu mati pencacah tidak akan tercatat. Untuk memperoleh laju cacahan yang terkoreksi, *R*, dari laju cacahan yang diamati, *r*, dengan rumus:

$$R = \frac{r}{1 - r_\tau}$$

τ adalah waktu mati. Koreksi selanjutnya menunjukkan waktu mati yang tidak berlanjut. Jadi untuk validitas nilai r_τ tidak boleh melebihi 0,1. Laju cacahan yang diamati; *r* dalam rumus ini tidak perlu dikurangi dengan laju cacahan latar belakang.

Baku Kalibrasi

Lakukan semua penetapan radioaktivitas menggunakan sistem pengukuran yang terkalibrasi dengan baku radioaktif yang telah disertifikasi dengan benar. Baku kalibrasi tersebut dapat dibeli langsung dari Badan Tenaga Atom Nasional atau dari sumber lain melalui keikutsertaan dalam program pengukuran kolaborasi.

Pembawa

Jumlah massa atom atau molekul radioaktif untuk sumber radioaktif tertentu, berbanding langsung dengan radioaktivitas radionuklida yang bersangkutan dan waktu paruhnya, dan jumlah yang ada dalam radiofarmaka umumnya terlalu kecil untuk diukur dengan cara kimia atau fisika biasa. Misalnya, massa ^{131}I mempunyai 100 mCi adalah 8 x 10^{-7}g. karena jumlah zat sekecil itu mempunyai sifat menyimpang secara kimia, maka biasanya ditambahkan zat pembawa dalam bentuk isotop non radioaktif nuklida yang sama selama proses, agar mudah ditangani. Dalam banyak hal, adsorpsi dapat dihindari dengan penambahan kadar ion hidrogen dalam larutan. Jumlah zat yang ditambahkan tersebut sedemikian kecil, agar tidak terjadi efek fisiologis. Istilah bebas zat pembawa hanya untuk sediaan radioaktif yang tidak mengandung isotop non radioaktif dari radionuklida yang bersangkutan. Ini berarti bahwa radiofarmaka yang dibuat melalui reaksi (n,γ) dianggap tidak "bebas zat pembawa".

Kadar radioaktif adalah radioaktivitas per satuan volume atau per satuan bobot media atau pembawa yang mengandung zat radioaktif, baik bersifat bebas zat pembawa maupun yang mengandung zat pembawa. Sedangkan aktifitas jenis digunakan untuk menyatakan radioaktivitas radionuklida per gram unsurnya.

Kemurnian Radiokimia

Kemurnian radiokimia suatu sediaan radiofarmaka menunjukkan fraksi radionuklida yang berada dalam bentuk kimia yang dimaksud. Cemaran radiokimia dalam sediaan radiofarmaka dapat disebabkan oleh adanya penguraian dan berasal dari prosedur pembuatan yang tidak benar. Radiasi dapat menyebabkan penguraian air, yaitu komponen utama sediaan radiofarmaka, yang menghasilkan atom hidrogen reaktif dan radikal hidroksil, elektron terhidrasi, hidrogen, ion hidrogen dan hidrogen peroksida yang reaktif. Hidrogen peroksida reaktif terbentuk karena adanya radikal oksigen yang dihasilkan dari peruraian radiolisis dari oksigen terlarut. Stabilitas sediaan radioaktif umumnya meningkat bila oksigen dihilangkan. Radiasi juga dapat mempengaruhi sediaan radiofarmaka itu sendiri, membentuk ion, radikal dan keadaan tereksitasi. Zat ini dapat bereaksi satu sama lain dan atau dengan spesi aktif yang terbentuk dari air. Penguraian akibat radiasi dapat dikurangi dengan menggunakan bahan kimia yang dapat bertindak sebagai penangkap elektron atau radikal. Elektron yang terperangkap dalam padatan menyebabkan hilangnya warna akibat terbentuknya pusat dan menjadi gelapnya wadah kaca radiofarmaka merupakan suatu hal yang spesifik.

Kemurnian radiokimia sediaan radiofarmaka dapat ditentukan dengan kromatografi kolom, kertas dan lapis tipis atau dengan teknik pemisahan analisis lain yang sesuai, seperti tertera pada masing-masing monografi.

Kemurnian Radionuklida

Kemurnian radionuklida sediaan radiofarmaka menunjukkan fraksi radioaktivitas yang berasal dari radionuklida yang dimaksud dalam radioaktivitas total yang diukur. Kemurnian radionuklida ini penting dalam perkiraan dosis radiasi yang diterima oleh pasien bila sediaan tersebut diberikan. Cemaran radionuklida dapat berasal dari cemaran yang ada pada sasaran, perbedaan penampang lintang, nilai berbagai kompetisi produksi dan fungsi eksitasi pada energi partikel penembak pada waktu produksi.

Definisi dan Istilah

Tanggal pembuatan adalah tanggal selesainya proses produksi.

Tanggal penetapan adalah tanggal (dan waktu, jika perlu) yang sesungguhnya saat pengukuran radioaktivitas dilakukan.

Tanggal kalibrasi adalah tanggal dan waktu yang ditetapkan, yang merupakan awal perhitungan radioaktivitas untuk memudahkan pengguna.

Tanggal kadaluarsa adalah tanggal yang ditetapkan sebagai batas waktu penggunaan produk. Rentang kadaluarsa (adalah rentang waktu antara tanggal pembuatan dan tanggal kadaluarsa), didasarkan pada sifat radioaktivitas produk dan hasil penelitian kestabilan bentuk produk akhir.

Penandaan

Penandaan pada masing-masing monografi radiofarmaka mencantumkan: Tanggal kadaluarsa, tanggal kalibrasi dan pernyataan "Awas Bahan Radioaktif". Etiket memberi petunjuk bahwa dalam perhitungan dosis perlu dilakukan koreksi terhadap peluruhan radioaktif dari waktu paruh radionuklida. Untuk larutan injeksi harus memenuhi persyaratan *Penandaan* dalam *Injeksi*, dan untuk produk hayati selain harus memenuhi persyaratan *Penandaan* dalam *Injeksi*, etiket pada wadah akhir untuk setiap produk biologik mencantumkan: judul atau nama sebenarnya (nama produk yang diizinkan oleh peraturan yang

berlaku); nama, alamat, dan nomor izin produsen; nomor lot; tanggal kadaluarsa; dan dosis individual yang dianjurkan untuk wadah dengan dosis-ganda. Etiket kemasan mencantumkan seluruh keterangan diatas, dengan menambahkan : pengawet yang digunakan dan jumlahnya; jumlah wadah, bila lebih dari 1; jumlah produk di dalam wadah; suhu penyimpanan yang dianjurkan; bila perlu, pernyataan bahan pembekuan harus dihindari; dan keterangan lain yang sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

IDENTIFIKASI DAN PENETAPAN KADAR RADIONUKLIDA

Peralatan

BEJANA PENGION

Bejana pengion adalah suatu alat dengan medan listrik melalui sejumlah volume gas yang dimaksudkan untuk mengumpulkan ion-ion yang dihasilkan oleh medan radiasi. Ion positif dan elektron negatif bergerak sepanjang garis gaya medan listrik dan dikumpulkan pada elektrode dan kemudian menghasilkan suatu arus ionisasi. Dalam bejana pengion bentuk sumur yang didesain dengan baik, arus ionisasi tidak boleh terlalu bergantung pada letak zat radioaktif, dan nilai arus per satuan aktivitas, yang disebut faktor kalibrasi, adalah khas untuk setiap radionuklida yang memancarkan sinar gamma.

Arus ionisasi yang dihasilkan dalam bejana pengion berkaitan dengan energi rata-rata radiasi yang dipancarkan dan sebanding dengan insensitas radiasi. Bila sumber baku dengan laju peluruhan diketahui, digunakan untuk kalibrasi efisiensi, maka bejana pengion kemudian dapat digunakan untuk penetapan aktivitas antara beberapa mikrocurie sampai ratusan milicurie atau lebih. Batas atas aktivitas yang dapat diukur dalam bejana pengion biasanya tidak jelas dan dapat dibatasi oleh pertimbangan kejenuhan, rentang amplifier, dan desain bejana pengion sendiri. Data yang menyertai suatu alat tertentu, harus dikaji ulang untuk meyakinkan rentang energi dan intensitas yang dapat digunakan dengan baik pada alat tersebut.

Keberulangan sekitar 5% atau kurang dapat diperoleh dalam waktu lebih kurang 10 detik, bila digunakan bejana pengion bentuk sumur. Alat pengukur radioaktivitas sediaan radiofarmaka yang menggunakan bejana pengion bentuk sumur dikenal dengan nama kalibrator dosis, yang paling banyak digunakan.

Walaupun faktor kalibrasi untuk setiap radionuklida dapat diinterpolasi dari kurva respons energi dari bejana pengion, terdapat sejumlah kemungkinan kesalahan bila prosedur tersebut dilaksanakan. Untuk itu disarankan agar semua kalibrasi bejana pengion dilakukan dengan menggunakan baku acuan yang otentik untuk masing-masing radionuklida, sebagaimana diterangkan berikut ini.

Kalibrasi suatu kalibrator dosis harus dijaga dengan menghubungkan hasil pengukuran respons suatu baku dengan baku yang mempunyai waktu paruh panjang, seperti radium 226 yang berada dalam kesetimbangan dengan nuklida anaknya. Alat harus diuji setiap hari dengan ^{226}Ra atau sumber lain untuk menguji kestabilan jangka panjang. Pengujian ini termasuk kinerja pembacaan baku pada semua pengaturan radionuklida yang digunakan. Untuk memperoleh aktivitas (A_x) dari radionuklida yang sedang diukur, gunakan persamaan:

$$A_x = \frac{R_c R}{R_n}$$

$R_n$adalah pembacaan baru untuk radium atau sumber lain; R_c adalah pembacaan sumber yang sama yang diperoleh pada awal prosedur kalibrasi; *R*adalah pembacaan radionuklida. Koreksi terhadap peluruhan radioaktif harus dilakukan terhadap sumber acuan. Penggunaan prosedur ini harus mengurangi sejauh mungkin setiap efek akibat penyimpangan respons terhadap alat.

Radioaktivitas ^{226}Ra atau sumber lain yang digunakan untuk prosedur tersebut diatas dianjurkan 75 μCi sampai 150 μCi. Disarankan juga agar keberulangan dan/atau stabilitas dari alat yang mempunyai rentang pembacaan ganda diuji untuk semua rentang pembacaan dengan menggunakan baku yang sesuai.

Ukuran dan sumber radioaktif dapat mempengaruhi respons pada kalibrator dosis, dan sering perlu dilakukan koreksi untuk pengukuran cuplikan yang besar.

DETEKTOR SINTILASI DAN SEMIKONDUKTOR

Bila semua atau sebagian energiradiasi sinar beta atau sinar gamma dilepaskan dalamsintilator, maka dihasilkan foton dengan intensitas sebanding dengan jumlah energi yang dilepaskan. Pulsa-pulsa inidideteksi oleh tabung foto pelipat ganda elektron dan diubah menjadi pulsa listrik, kemudian dianalis dengan penganalisa tinggi pulsa menghasilkan spektrum tinggi pulsa yang berkaitan dengan spektrum energi dari radiasi yang dipancarkan oleh sumber. Pada umumnya, spektrum tinggi pulsa sintilasi partikel sinar beta, hampir mendekati spektrum energi sinar beta yang sebenarnya, asalkan sumber partikel sinar beta dibuat sedemikian sehingga absorpsi sendiri sekecil mungkin. Spektrum sinar beta dapat diperoleh dengan menggunakan *kalsium fluorida P*atau *antrasena P* sebagai sintilator,

sedangkan sinargamma biasanya diperoleh dengan hablur *natrium iodida P* yang diaktifkan dengan *talium P* atau detektor semikonduktor germanium-litium volume besar. Spektrum partikel bermuatan juga dapat diperoleh dengan menggunakan detektor semi konduktor silikon dan/atau pencacah proporsional gas. Detektor semi konduktor pada dasarnya adalah bejana pengion bentuk padat, tetapi energi yang diperlukan untuk menimbulkan pasangan elektron lubang atau untuk meningkatkan elektron dari pita valensi ke pita konduksi dalam semikonduktor adalah lebih kurang sepersepuluh dari energi yang dibutuhkan untuk menghasilkan pasangan ion dalam bejana pengion yang berisi gas atau pencacah proporsional, dan jauh lebih kecil dari energi yang diperlukan untuk menghasilkan foton dalam hablur sintilasi NaI(TI). Dalam spektrofotometri sinar gamma, detektor Ge(Li) dapat menghasilkan daya pisah energi sebesar 0,33% untuk energi sinar gamma 1,33 MeV dari ^{60}Co, sedangkan hablur NaI(TI) 3 inci x 3 inci dapat memberikan daya pisah energi 5,9% untuk energi sinar gamma yang sama. Daya pisah energi merupakan ukuran kemampuan untuk membedakan adanya dua sinar gamma yang energinya berdekatan, dan secara konvensi dinyatakan dengan lebar penuh puncak foton pada setengah tinggi, dinyatakan dalam persen energi foto puncak.

Spektrum sinar gamma menunjukkan satu atau lebih foto puncak yang tajam dan khas atau puncak energi penuh sebagai hasil serapan total dalam detektor dari seluruh energi radiasi gamma sumber radioaktif; puncak-puncak ini sangat berguna untuk tujuan identifikasi. Puncak-puncak sekunder juga diamati sebagai akibat hamburan balik, radiasi anihilasi, penjumlahan koinsidensi, fluoresensi sinar X, dan sebagainya, diikuti oleh pita lebar yang disebut puncak Compton, yang timbul dari hamburan foton dalam detektor dan dari bahan sekitarnya. Karena respons foto puncak berbeda-beda tergantung dari energi sinar gamma, maka kalibrasi spektrometri sinar gamma harus dilakukan dengan radionuklida baku yang mempunyai energi sinar gamma dan laju emisi yang telah diketahui. Bentuk spektrum sinar gamma tergantung dari bentuk dan ukuran detektor serta jenis bahan pelindung yang digunakan.

Dalam konfirmasi identifikasi radionuklida dengan spektrometri sinar gamma, perlu dibuat perbandingan antara spektrum dari cuplikan dengan spektrum dari radionuklidayang sama yang kemurniannya telah diketahui menggunakan *parameter alat dan geometri cuplikan* yang sama. Bila radionuklida memancarkan memancarkan sinar X atau gamma koinsiden, maka sifat khas distribusi tinggi pulsa sering berubah secara drastis, karena adanya efek penjumlahan radiasi koinsiden tersebut dalam detektor karena efisiensi detektor bertambah tinggi (misalnya dengan mendekatkan sumber pada detektor). Efek ini khususnya dapat terlihat pada Iodum 125. Penggunaan spektrometri sinar gamma ini terutama sangat bermanfaat dalam identifikasi radionuklida dan penentuan cemaran radionuklida.

Jika konfirmasi identitas suatu radionuklida dengan membandingkan langsung dengan spektrum baku radionuklida yang sama tidak mungkin dilakukan, maka identifikasi radionuklida yang bersangkutan harus dilakukan dengan cara berikut ini. Cuplikan radionuklida yang akan diidentifikasi memenuhi dua atau lebih parameter peluruhan nuklir berikut, dan memenuhi pada rentang ± 10%: (1) waktu paruh; (2) energi tiap sinar gamma atau X yang dipancarkan; (3) kelimpahan masing-masing sinar yang dipancarkan dan (4) Energi maksimum (E_{maks}) untuk radionuklida yang luruh dengan pancaran partikel sinar β. Pengukuran-pengukuran tersebut diatas dilakukan pada bagian *Identifikasi* dan *Penetapan kadar* pada bab ini. Apabila dua atau lebih parameter yang diukur telah sama dengan data peluruhan nuklir yang telah dipublikasikan, maka radionuklida yang diidentifikasi sesuai dengan yang diharapkan.

Pencacah Sintilasi Cairan

Radionuklida yang memancarkan sinaralfa dan sinar beta dapat ditentukan dengan sistem detektor sintilasi cairan. Dalam sintilasi cairan, energi radiasi diubah menjadi kuantum cahaya yang biasanya dideteksi dengan dua tabung foto pelipat ganda yang diatur sedemikian hingga hanya akan mencacah radiasi koinsiden. Sintilasi cairan adalah larutan yang terdiri dari pelarut, zat terlarut primer dan sekunder dan zat tambahan. Partikel bermuatan melepaskan energinya dalam pelarut dan sebagian energi ini diubah menjadi fluoresensi dalam zat terlarut primer. Fungsi zat terlarut sekunder adalah untuk menggeser radiasi fluoresensi sehingga mempunyai panjang gelombang yang lebih panjang dan dapat dideteksi secara lebih efisien oleh tabung foto pelipat ganda. Pelarut yang sering digunakan adalah *toluena P* dan p-xilena; zat terlarut primer adalah 2,5-difeniloksazol (PPO) dan 2-(4'-tert-butilfenil)-5-(-4-bifenilil)-1,3,4-oksadiazol (butil-PBD); dan sebagai zat terlarut sekunder yang sering digunakan 2,2'-p-fenilenabis[4-metil-5-feniloksazol] (dimetil POPOP) dan p-bis(o-metil strilil)benzena (bis-MSB). Untuk mempertahankan agar tetap dapat tergabungkan dan tercampurkan dengan cuplikan berair yang akan ditetapkan, beberapa zat ditambahkan seperti surfaktan dan zat pembantu kelarutan juga ditambahkan pada sintilator. Agar penentuan radioaktivitas cuplikan dapat teliti, penyiapan cuplikan harus dilakukan dengan hati-hati agar benar-benar homogen. Adanya cemaran atau warna dalam larutan dapat menyebabkan penurunan keluaran foton sintilator. Penurunan yang demikian dikenal sebagai pemadaman. Pengukuran radioaktivitas yang tepat

memerlukan koreksi terhadap laju cacahan yang hilang akibat pemadaman.

Laju peluruhan suatu sumber partikel sinar beta dapat ditentukan dengan suatu cara dengan laju cacahan integral dari cuplikan diukur sebagai fungsi dari penyimpangan diskriminasi tinggi pulsa dan laju emisi diperoleh dengan ekstrapolasi hingga penyimpangan nol. Pemancar partikel sinar alfa dengan energi tinggi dapat pula diukur dengan cara ini.

Identifikasi

Radionuklida dapat diidentifikasi dari cara peluruhannya, waktu paruhnya dan energi dari emisi nuklirnya.

Waktu paruh radioaktif dengan mudah dapat ditentukan dengan pencacahan berturut-turut sumber radionuklida pada rentang waktu tertentu yang lebih panjang dibandingkan dengan waktu paruh radionuklida tersebut. Respons yang dihasilkan oleh alat pencacah digunakan untuk mengukur peluruhan radionuklida yang mempunyai waktu paruh panjang., harus dipantau menggunakan sumber acuan baku yang mempunyai waktu paruh yang lebih panjang lagi untuk menilai dan mengkompensasi kesalahan yang ditimbulkan karena perubahan elektronik. Dalam hal radionuklida yang berumur pendek, bila rentang waktu pencacahan merupakan fraksi yang bermakna daripada waktu paruh radionuklida yang bersangkutan, maka laju cacahan yang dicatat harus dikoreksi pada waktu saat pencacahan dimulai, sesuai dengan rumus sebagai berikut:

$$R_t = \frac{r\lambda t}{1 - e^{-\lambda t}}$$

R_t adalah laju cacahan pada awal rentang waktu pencacahan; r adalah laju cacahan yang diamati; t adalah rentang waktu pencacahan; λ adalah tetapan peluruhan radionuklida; e adalah dasar logaritma natural. Bila t kecil dibandingkan dengan waktu paruh radionuklida, sehingga $\lambda_t < 0{,}05$, maka $(1 - e^{-\lambda t})$ mendekati nilai λt; maka koreksi seperti tersebut diatas tidak diperlukan.

Energi emisi nuklir inti sering ditentukan dengan rentang maksimum daya tembus radiasi dalam bahan (untuk partikel sinar alfa dan sinar beta) dan dengan puncak energi penuh atau foto puncak dalam spektrum sinar gamma (untuk partikel sinar X dan sinar gamma). Karena partikel sinar beta dipancarkan dengan spektrum energi kontinu, maka energi sinar beta maksimum, E_{maks}merupakan indeks yang khas untuk setiap radionuklida pemancar sinar beta. Selain rentang maksimum daya tembus dan spektrum energi partikel sinar beta, maka koefisien serapan, bila diperoleh dari kondisi pencacahan yang berulang, dapat menjadi indeks yang handal untuk identifikasi pemancar sinar beta.

Serapan partikel sinar beta dalam bahan, hampir bersifat eksponensial, dan grafik logaritma laju cacahan partikel sinar beta sebagai fungsi ketebalan penyerap, dikenal dengan kurva serapan. Bagian awal dari kurva serapan menunjukkan garis lurus, dari bagian ini koefisien serapan dapat ditentukan. Rentang maksimum daya tembus, ditentukan dengan menggunakan penyerap yang ketebalannya beragam, dan spektrum energi diukur dengan spektrometri sintilasi sinar beta.

Serapan sinar gamma dalam bahan sangat eksponensial, tetapi nilai ketebalan paruh pada penipisan sangat tidak berguna untuk tujuan karakterisasi radionuklida. Sinar gamma dari setiap transisi isomerik selalu berenergi tunggal, dan energinya dapat diukur langsung dengan spektrometri sinar gamma. Karena daya pisah energinya tinggi, maka detektor padatan [Ge(Li)] jauh lebih unggul daripada detektor sintilasi padatan [NaI(TI)] dalam spektrometri sinar gamma.

Aktivitas larutan radiofarmaka umumnya dalam satuan milicurie per mL. Larutan demikian biasanya harus diencerkan beberapa kali sebelum diukur. Pelarut yang digunakan harus dapat bercampur dengan sediaan radiofarmaka, ditinjau dari faktor-faktor misalnya pH dan daya redoks, sehingga tidak akan terjadi hidrolisis atau perubahan tingkat oksidasi selama pengenceran, yang dapat mengakibatkan penyerapan dan pemisahan radionuklida dari larutan.

RADIONUKLIDA PEMANCAR SINAR BETA

Prosedur penetapan koefisien serapan massa
Totolkan dan keringkan cuplikan larutan fosfor 32 di atas lapisan plastik tipis untuk mengurangi terjadinya hamburan balik, dan letakkan di bawah alat pencacah yang sesuai. Tentukan laju cacahan secara berturut-turut, menggunakan tidak kurang dari 6 ketebalan alumunium yang berbeda-beda masing-masing antara 20 mg/cm^2 dan 50 mg/cm^2, dan satu penyerap yang tunggal yang lebih tebal dari 800 mg/cm^2 digunakan untuk mengukur cacahan latar belakang. (Penyerap disisipkan diantara cuplikan yang diuji dan pencacah, tetapi ditempatkan lebih dekat ke jendela pencacah untuk mengurangi hamburan). Laju cacahan bersih partikel sinar beta diperoleh setelah pengurangan laju cacahan cuplikan dengan laju cacahan yang diperoleh menggunakan penyerap yang mempunyai ketebalan 800 mg/cm^2 atau lebih. Buat grafik logaritma dengan laju cacahan bersih partikel sinar beta sebagai fungsi dari ketebalan total penyerap. Ketebalan total penyerap adalah ketebalan penyerap aluminium ditambah ketebalan permukaan jendela pencacah (sesuai dengan yang dinyatakan oleh produsen) ditambah ketebalan ekivalen udara (jarak cuplikan dalam centimeter, dari permukaan pencacah dikalikan

dengan 1,205 mg/cm^3 pada suhu 20° dan 76 cmHg), semua dinyatakan dalam mg/cm^2. Garis yang dihasilkan mendekati garis lurus.

Pilih dua ketebalan total penyerap yang berbeda 20 mg/cm^2 atau lebih dan terletak pada garis lurus, dan hitung koefisien serapan massa μ dengan persamaan:

$$\mu = \frac{1}{t_2 - t_1} \ln \left(\frac{N_{t1}}{N_{t2}} \right)$$

$$= \frac{2{,}303}{t_2 - t_1} (\log N_{t1} - \log N_{t2})$$

t_1 dan t_2 adalah ketebalan total penyerap dalam mg/cm^2, t_2 untuk penyerap yang lebih tebal; N_{t1} dan N_{t2} adalah laju cacahan bersih partikel sinar beta dengan masing-masing ketebalan penyerap t_1 dan t_2.

Untuk karakterisasi radionuklida, koefisien serapan massa harus terletak pada ± 5% dari nilai yang diperoleh dari cuplikan murni radionuklida yang sama, dan ditentukan pada kondisi dan geometri pencacahan yang sama.

Metode lain untuk identifikasi Metode lain untuk identifikasi pemancar sinar beta juga didasarkan pada penetapan E_{maks}. Hal ini dapat dilakukan dengan beberapa cara misalnya: (1) menggunakan hubungan rentang penyerap dan energi dari partikel sinar beta dalam penyerap; atau (2) penetapan E_{maks} dari spektrum partikel sinar beta yang diperoleh pada spektrometer sinar beta yang energinya terkalibrasi menggunakan sumber radionuklida yang tipis (seperti tertera pada *Detektor Sintilasi dan Semikonduktor* dalam bab ini).

RADIONUKLIDA PEMANCAR SINAR GAMMA

Spektrum sinar gamma suatu radionuklida sangat berguna dalam identifikasi radionuklida pemancar sinar gamma. Puncak energi penuh atau foto puncak diidentifikasi dengan energi transisi sinar gamma, yang diberikan pada skema peluruhan radionuklida tersebut.

Dalam identifikasi dan penentuan kemurnian radionuklida, spektrum sinar gamma suatu zat radioaktif dapat diperoleh baik dengan menggunakan detektor hablur NaI (Tl) atau detektor semikonduktor Ge(Li). Detektor Ge(Li) mempunyai daya pisah energi lebih besar dari NaI(Tl) dan lebih banyak digunakan untuk tujuan analisis. Bentuk spektrum yang diperoleh harus sama dengan spektrum dari radionuklida yang murni, bila ditentukan dengan geometri dan sistem deteksi yang sama. Spektrum sinar gamma dari sediaan radiofarmaka harus hanya mengandung foto puncak yang dapat diidentifikasi dengan energi transisi sinar gamma yang diperoleh dari skema peluruhan untuk radionuklida tersebut. Untuk efisiensi geometri yang rendah, maka luas puncak setelah dikoreksi dengan efisiensi detektor, sebanding dengan kelimpahan atau laju emisi masing-masing sinar gamma dalam radionuklida tersebut.

CEMARAN RADIONUKLIDA

Karena bersifat sangat racun, maka cemaran nuklida pemancar sinar alfa harus dibatasi dengan ketat dalam sediaan radiofarmaka. Prosedur untuk identifikasi radionuklida pemancar sinar beta dan sinar gamma seperti yang diberikan di atas dapat digunakan untuk mendeteksi cemaran sinar gamma dan umumnya sinar beta.

Aktivitas partikel sinar alfa dalam sediaan radiofarmaka dapat diukur dengan menggunakan alat pencacah proporsional tanpa jendela atau detektor sintilasi menggunakan fosfor zink-sulfida yang teraktivasi dengan perak atau dengan teknik pencacahan sintilasi cair.

Ionisasi kuat yang disebabkan oleh partikel sinar alfa memungkinkan untuk melakukan pengukuran radionuklida pemancar sinar alfa yang mengandung nuklida pemancar sinar beta dan sinar gamma dalam jumlah besar, dengan menggunakan teknik yang sesuai untuk membedakan amplitudo pulsa. Dalam pencacahan proporsional, daerah tegangan kerja untuk pencacahan partikel sinar alfa, disebut *massa stabil* sinar alfa, lebih rendah dari *massa stabil* sinar beta, untuk pencacahan radiasi sinar beta dan sinar gamma. Tegangan *massa stabil* sinar alfa dan sinar beta dengan pencacah gas P-10 masing-masing adalah 900 volt sampai 1300 volt dan 1600 volt sampai 2000 volt.

Bila fosfor zink-sulfida yang diaktifan dengan perak digunakan untuk deteksi partikel sinar alfa, maka partikel sinar alfa dapat dibedakan dari radiasi pengganggu lain dari perbedaan tinggi pulsa. Diperlukan tindakan yang hati-hati untuk mengurangi serapan diri pada sumber saat penyiapannya untuk pencacahan sinar alfa.

Penetapan Kadar

RADIONUKLIDA PEMANCAR SINAR BETA

Prosedur Laju peluruhan (A) suatu cuplikan pemancar partikel sinar beta diperoleh dengan pencacahan cuplikan yang diketahui jumlahnya dengan geometri tertentu menggunakan rumus:

$$A = \frac{R}{\in X\ f_r\ X\ f_b\ X\ f_s}$$

ϵ adalah efisiensi pencacahan dari alat pencacah; f_r adalah faktor koreksi terhadap waktu mati alat pencacah; f_b adalah faktor koreksi terhadap hamburan balik; f_s adalah faktor koreksi terhadap serapan diri. Laju cacahan untuk penyerap nol didapat dengan ekstrapolasi bagian linier awal kurva penyerapan

hingga ketebalan penyerap nol, dengan mempertimbangkan ketebalan tutup cuplikan (mg/cm^2), jendela alat pencacah, dan jarak udara antara cuplikan dengan jendela alat pencacah. Efisiensi alat pencacah, ϵ, ditentukan dengan menggunakan baku sekunder berumur panjang yang mempunyai karakteristik spektrum yang sama. RaD + E sering digunakan untuk kalibrasi efisiensi alat-alat pencacah untuk fosfor 32. Dengan menggunakan kondisi pengukuran yang sama untuk cuplikan dan baku (dan ekstrapolasi ke penyerap nol), perbandingan nilai-nilai dari f_r, f_b dan f_s untuk baku dan cuplikan mendekati sama.

Rumus tersebut di atas juga berlaku bila pencacah telah dikalibrasi dengan radionuklida baku yang sama dengan radionuklida yang akan ditentukan. Tetapi dalam hal ini ekstrapolasi ke ketebalan penyerap nol untuk cuplikan dan baku tidak diperlukan, karena kedua koreksi serapan dapat dihilangkan untuk suatu geometri tertentu. Cara lain yang sering digunakan untuk penentuan laju peluruhan suatu radionuklida pemancar sinar beta adalah pencacahan dengan sintilasi cair, yang juga menggunakan ekstrapolasi laju cacahan cuplikan hingga penyimpangan tinggi pulsa nol.

RADIONUKLIDA PEMANCAR SINAR GAMMA

Ada 3 cara yang dapat digunakan untuk penetapan radionuklida pemancar sinar gamma. Pemilihan cara yang akan digunakan ditentukan oleh tersedianya baku kalibrasi radionuklida yang akan ditentukan, dan kemurnian radionuklidanya sendiri.

Perbandingan langsung dengan baku kalibrasi diperlukan bila tersedia baku kalibrasi dari radionuklida yang akan ditetapkan, dan bila batas atas kesalahan dalam penetapan radioaktivitas yang timbul karena cemaran radionuklida telah ditetapkan kurang dari 3%. Bila baku kalibrasi yang diperlukan tidak tersedia secara rutin, misalnya karena umurnya pendek, tetapi telah tersedia pada waktu sebelumnya dan dipakai untuk penetapan efisiensi sistem pencacah, maka gunakan sistem pencacah yang telah terkalibrasi asalkan kandungan cemaran radionuklida dalam cuplikan memenuhi persyaratan yang dinyatakan pada cara perbandingan langsung. Bila kedua cara di atas tidak terpenuhi, gunakan cara penetapan radioaktivitas dari kurva kalibrasi.

Kecuali pada cara pertama, kestabilan sistem pencacah yang digunakan perlu dipantau. Hal ini dapat dilakukan dengan dengan cara pengujian harian menggunakan sumber yang mempunyai umur panjang dan pengujian mingguan dengan setidaknya 3 sumber yang mempunyai energi emisi sinar gamma yang lebar (seperti ^{57}Co, ^{137}Cs dan ^{60}Co). Bila ditentukan penyimpangan dengan pengukuran-pengukuran tersebut, maka perlu dilakukan kalibrasi ulang atau perbaikan alat atau perbaikan alat dan kalibrasi ulang secara menyeluruh sistem pencacah sebelum digunakan lebih lanjut.

Penetapan cara perbandingan langsung dengan baku kalibrasi Suatu sistem pengukuran yang selektif pada energi (misalnya penganalisis tinggi pulsa) tidak diperlukan dalam prosedur ini. Gunakan bejana pengion atau sistem pencacah integral dengan dektektor NaI(Tl). Faktor geometri yang konsisten untuk setiap cuplikan sangat diperlukan agar diperoleh hasil pengukuran yang tepat. Jika dilakukan berhati-hati ketepatan metode ini mendekati ketepatan laju peluruhan baku kalibrasi yang diketahui.

Tentukan laju cacahan sistem detektor untuk baku kalibrasi dari radionuklida yang akan ditetapkan (gunakan aktivitas yang cukup agar memberikan pengukuran statistik yang baik, tetapi tidak terlalu besar agar tidak timbul masalah waktu mati), dan dengan pemilihan baku demikian hingga mendapatkan ketepatan yang optimum untuk sistem yang digunakan. Ukur secara teliti sejumlah larutan cuplikan (encerkan bila perlu), masukkan ke dalam wadah yang sama dengan wadah yang digunakan untuk baku, dan ukur cacahan cuplikan selama waktu dan kondisi geometri yang sama dengan yang digunakan untuk baku. Jika perbedaan waktu pengukuran antara cuplikan dan baku lebih dari 12 jam, uji kestabilan sistem pengukuran dalam waktu 8 jam setelah pengukuran cuplikan menggunakan sumber yang berumur panjang. Rekam respons alat pencacah terhadap sumber yang juga digunakan pada waktu kalibrasi, dan bila responsnya melebihi ± 3% dari respons semula, maka perlu dilakukan kalibrasi ulang. Lakukan koreksi pada kedua penetapan radioaktivitas terhadap cacahan latar belakang dan hitung radioaktivitas dalam µCi per mL, dengan rumus:

$$SD\left(\frac{g}{b}\right)$$

S adalah kekuatan baku dalam µCi; *D* adalah faktor pengenceran; g dan b berturut-turut adalah laju cacahan hasil pengukuran untuk cuplikan dan baku.

Penetapan cara sistem pencacah integral yang terkalibrasi Sama dengan prosedur yang diberikan pada penetapan cara perbandingan langsung, kecuali bahwa efisiensi sistem detektor ditentukan dan direkam untuk setiap radionuklida yang akan ditetapkan, dan tidak hanya dengan merekam laju cacahan baku. Jadi, efisiensi untuk radionuklida tertentu, x, ditentukan dengan$\in_x = b_x/s_x$;$b_x$adalah laju cacahan yang telah dikoreksi terhadap cacahan latar belakang dan waktu mati, untuk baku kalibrasi radionuklida, x; dan s_x adalah aktivitas baku kalibrasi

yang telah disertifikasi, dengan transformasi perdetik. Radioaktivitas ditentukan dengan rumus:

$$A_x = \left(\frac{D g_x}{\epsilon_x}\right)$$

D adalah faktor pengenceran; g_x adalah laju cacahan cuplikan (dikoreksi terhadap cacahan latar belakang dan waktu mati); ϵ_x adalah efisiensi untuk radionuklida yang bersangkutan.

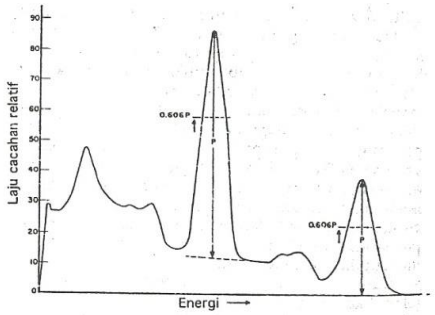
Penetapan aktivitas dari suatu kurva kalibrasi Kemampuan dalam pengukuran intensitas absolut sinar gamma bisa dicapai dengan menggunakan analisis tinggi pulsa pada saluran ganda. Efisiensi deteksi foto puncak dari sistem detektor dapat ditentukan sebagai fungsi energi sinar gamma dengan menggunakan suatu seri laju baku pemancar sinar gamma, dan laju emisi sinar gamma suatu radionuklida yang tidak terdapat dalam seri baku bisa ditentukan dengan cara interpolasi dari kurva efisiensi tersebut. Namun demikian, harus diperhatikan ahwa kurva efisiensi sistem detektor harus mencakup seluruh daerah energi yang diperlukan dengan menggunakan sejumlah titik kalibrasi yang cukup sepanjang sumbu energi foto puncak.

Pemilihan alat pencacah dan sistem terkalibrasi Spektrometer sinar gamma digunakan untuk identifikasi radionuklida pemancar sinar X atau sinar gamma pada peluruhannya. Persyaratan untuk suatu sistem pencacah yang sesuai untuk identifikasi dan penetapan radionuklida yang digunakan dalam radiofarmaka adalah: (a) Daya pisah detektor didasarkan pada foto puncak 662 keV dari $^{137}C_s$ – ^{137m}Ba harus 8,0% atau lebih baik; (b) Detektor harus dilengkapi dengan pemegang cuplikan yang didesain agar geometrinya tetap untuk menjamin keberulangan geometri pencacahan dan (c) Penganalisis tinggi pulsa harus mempunyai saluran yang cukup agar dapat menggambarkan secara jelas foto puncak yang diamati.

Prosedur Persyaratan minimal untuk memelihara kalibrasi peralatan harus terdiri dari pengujian mingguan dengan sumber acuan yang sesuai dan kalibrasi ulang secara keseluruhan setiap setengah tahun. Jika pada pengujian mingguan terjadi penyimpangan lebih dari 4,0% dari nilai yang ditentukan pada waktu kalibrasi, maka perlu dilakukan kalibrasi ulang secara menyeluruh pada saat itu.

Cara ini terdiri dari tiga tahap yaitu integrasi foto puncak, penentuan kurva efisiensi foto puncak dan perhitungan aktivitas cuplikan.

Integrasi Foto Puncak Cara untuk penentuan luas puncak menggunakan pendekatan Gaussian untuk menetapkan foto puncak. Bagian yang tetap dari jumlah total cacahan foto puncak dapat diperoleh dengan mengambil lebar puncak, a_1 pada bagian tertentu dari maksimum, dimana bentuk puncak secara eksperimen telah mendekati Gaussian dan dikalikan dengan laju cacahan pada saluran dari puncak, *P*, setelah laju cacahan puncak dikoreksi terhadap kontribusi laju cacahan puncak dikoreksi terhadap kontribusi Compton dan latar belakang. Cacahan latar belakang biasanya dapat di tentukan dengan interpolasi linier. Hal ini digambarkan pada Gambar 2

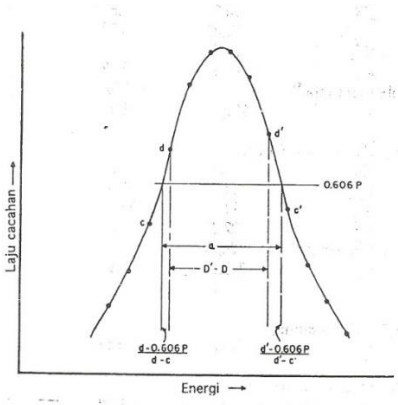


Gambar 2 Spektrum sinar gamma yang menunjukkan pemilihan laju cacahan saluran puncak, P, setelah dikoreksi terhadap kontribusi Compton dan latar belakang

Bentuk kurva foto puncak paling mendekati garis lurus pada 0,606 P dan kontribusi sebagian saluran-saluran lain terhdap *a* dapat diperkirakan secara teliti dengan cara interpolasi. Hitung *a* dengan persamaan:

$$a = D' - D + \frac{d - 0{,}606\,P}{d - c} + \frac{d' - 0{,}606\,P}{d' - c'}$$

c dan *d* dan juga *c'* dan *d'* berturut-turut adalah laju cacahan saluran tunggal pada kedua sisi dari 0,606 *p*; *D* dan *D*'adalah nomor-nomor saluran (lokasi) berturut-turut *d* dan *d'*. Lokasi variabel yang diperlukan pada foto puncak dapat dilihat pada *Gambar 3.*



Gambar 3 Lokasi variabel yang diperlukan untuk penetapan lebar puncak, a, pada 0,606 P

Dari nilai laju cacahan yang telah diketahui pada saluran dari foto puncak, *P*, dan lebar puncak pada 0,606 *P; a*, adalah fraksi luas foto puncak yang

terkalibrasi yang dapat diperoleh dari hasil kali *a* x *P(aP).*

Tahap-tahap perhitungan yang diperlukan untuk menggunakan cara di atas adalah sebagai berikut:

(1) Kurangi foto puncak yang akan diukur dengan kontribusi Compton dan latar belakang.

(2) Tentukan laju cacahan saluran puncak (laju cacahan saluran maksimum setelah dikurangi Compton dan latar belakang), *P*.

(3) Kalikan *P*dengan 0,606, dan tentukan garis horizontal yang sesuai dengan lebar puncak, *a*.

(4) Tentukan lebar puncak *a*, dengan memasukkan nilai-nilai variable (diperoleh dengan cara yang ditunjukkan pada *Gambar* 3) ke dalam persamaan untuk *a*.

(5) Bagian luas puncak terkalibrasi yang diinginkan sama dengan *a* x *P* atau *F* = *aP* dimana *F* adalah bagian luas puncak yang sebanding dengan laju pancaran sumber radioaktif.

Metode ini merupakan cara yang cepat dan tepat untuk penetapan laju emisi sinar gamma dari sumber, sambil terutama menghindarkan perkiraan subjektif pada bentuk puncak-puncak ikutan.

Kesalahan yang disebabkan oleh penggunaan laju cacah saluran maksimum, dari penggunaan maksimum teoritis atau laju saluran puncak, adalah sekitar 1,0% jika *a* = 6 atau lebih besar.

KALIBRASI EFISIENSI FOTO PUNCAK

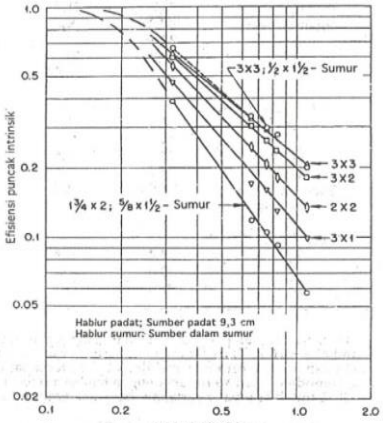
Radionuklida-radionuklida seperti yang tercantum dalam *Tabel* disertai beberapa data peluruhan nuklirnya, tersedia sebagai baku pembanding. Sejumlah yang cukup sumber baku pembanding radioaktif harus dipilih untuk mendapatkan kurva kalibrasi yang mencakup daerah yang diinginkan. Jika mungkin, sumber baku radionuklida-radionuklida yang dianalisis termasuk di dalamnya. Hitung laju emisi sinar gamma dengan persamaan:

$$r = A_s\, b$$

A_s adalah aktivitas, dalam peluruhan per detik baku yang digunakan; b adalah jumlah sinar gamma tiap peluruhan pada energi tersebut.

Ukur dengan tepat sejumlah larutan baku tiap radionuklida dalam wadah yang sama dan tentukan fraksi luas foto puncak *(F)* masing-masing baku.

Menggunakan persamaan ϵ_p =F/γ, hitung efisiensi foto puncak ϵ_p dan gambar grafik dalam bentuk log-log antara $\epsilon_p$terhadap energi sinar gamma dapat dilihat pada *Gambar 4*



Gambar 4 Kurva Kalibrasi Efisiensi Foto Puncak untuk berbagai Detektor NaI(Tl)

Tabel sifat-sifat Nuklir[1,2]

Emisi dasar foton	Energi (keV)	Foton per100 peluruhan	Emisi dasar foton	Energi (keV)	Foton per100 peluruhan
^{129}I ($T_{1/2}$ = 1,57x10^7 tahun)			Bobot rata-rata[4]	(34,1)	(81,3)
$K_{\alpha 1}$[3]	29,8	37,0	γ^1	165,8	80,0
$K_{\alpha 2}$	29,5	29,0	^{203}Hg($T_{1/2}$ = 46,6 hari)		
K_β	33,6	13,2	$\sum X_L$	10,3	5,6
γ^1	39,6	7,52	$K_{\alpha 1}$	72,87	6,27
Bobot rata-rata[4]	(31,3)	(77,80)	$K_{\alpha 2}$	70,83	3,72
^{241}Am($T_{1/2}$ = 432,2 tahun)			K_β	82,6	2,79
$\sum X_L$	13,9	38,2	Bobot rata-rata[4]	(74,6)	(12,8)
γ^1	26,4	2,5	γ^1	279,2	81,5
γ^2	59,5	35,9	^{113}Sn-^{113m}In ($T_{1/2}$ = 115,1 hari)		
^{109}Cd ($T_{1/2}$ = 464 hari)			$\sum X_L$	3,3	9,0
$K_{\alpha 1}$	22,2	55,1	$K_{\alpha 1}$	24,2	51,5
$K_{\alpha 2}$	22,0	29,1	$K_{\alpha 2}$	24,0	27,5
K_β	24,9	17,8	K_β	27,3	17,3
Bobot rata-rata[4]	(22,6)	(102,0)	Bobot rata-rata[4]	(24,7)	(96,7)
γ^1	88,0	3,72	γ^1	255,1	1,9
^{195}Au ($T_{1/2}$ = 183 hari)			γ^2	391,7	64,6
$K_{\alpha 1}$	66,83	50	^{85}Kr ($T_{1/2}$ = 10,72tahun)		
$K_{\alpha 2}$	65,12	29,0	γ^1	514,0	0,43

K_β	75,7	21,7	^{137}Cs-^{137m}Ba ($T_{1/2}$ = 30,0 tahun)		
Bobot rata-rata[4]	(68,25)	(100,7)	$K_{\alpha 1}$	32,2	3,90
γ^1	30,88	0,83	$K_{\alpha 2}$	31,8	2,11
γ^2	98,86	10,9	K_β	36,4	1,42
γ^3	129,7	0,89	Bobot rata-rata[4]	(32,9)	(7,43)
^{57}Co ($T_{1/2}$ = 270,9 hari)			γ^1	661,6	89,9
$\sum X_k$	6,5	56,0	^{94}Nb ($T_{1/2}$ 2x10^4 tahun)		
γ^1	14,4	9,5	γ^1	702	100,0
γ^2	122,1	85,6	γ^2	871	100,0
γ^3	136,4	10,6	^{22}Na ($T_{1/2}$ = 2,60 tahun)		
Bobot rata-rata (γ^2+ γ^3) [4]	(125,0)	(96,2)	Hυ	511	179,78[5]
^{139}Ce ($T_{1/2}$ = 137,7 hari)			γ^1	1274,5	99,95
$K_{\alpha 1}$	33,4	42,6	^{60}Co ($T_{1/2}$ = 5,27 tahun)		
$K_{\alpha 2}$	33,0	23,1	γ^1	1173,2[6]	99,88
K_β	37,8	15,6	γ^2	1332,5[6]	99,98

1) Untuk tujuan pengukuran sinar gamma atau sinar X radiasi fluoresensi dari perisai timbal (khususnya, sinar X timbal K ~76 keV) dapat mempengaruhi hasil kuantitatif. Untuk mengatur efek ini atau menekan radiasi dapat dilakukan dengan cara melapisi timbal yang terpapar dengan lembaran kadmium setebal antara 0,06 inci dan 0,08 inci; kemudian lapisi kadmium dengan tembaga setebal antara 0,02 inci dan 0,04 inci.

2) Yang biasanya disertakan hanyalah emisi foton yang mempunyai limpahan lebih besar atau sama dengan 1%.

3) Notasi K mengacu pada emisi sinar-X

4) Energi rata-rata dan intensitas total yang diukur dari kelompok foton-foton tidak dapat dipisahkan oleh detektor Nal (T1).

5) Untuk intensitas foton ini agar digunakan, seluruh positron yang diemisi harus dihilangkan dari bahan sumber.

6) Riam

PENETAPAN AKTIVITAS CUPLIKAN

Dengan cara yang sama seperti pada pembuatan kurva kalibrasi, tentukan luas fotopuncak utama *(F)* pada cuplikan atau alikot yang diukur saksama dengan volume dan wadah yang sama seperti pada baku. Dari kurva kalibrasi, tentukan harga $\in_p$ untuk radionuklida yang diukur. Dengan menggunakan persamaan:

$$\gamma = \left(\frac{F}{\in_p}\right)$$

hitung laju emisi sinar gamma *(γ)*. Hitung aktivitas *(A)* dari contoh dalam satuan peluruhan per detik dengan persamaan:

$$A = \left(\frac{\gamma}{b}\right) D$$

b adalah jumlah sinar gamma tiap pelarutan; *D* adalah faktor pengenceran.

Untuk mendapatkan aktivitas dalam satuan µCi atau mCi, bagi *A* berturut-turut dengan 3,7 x 10^4 atau 3,7 X 10^7. Hubungan di atas berlaku juga untuk aktifitas dari kapsul atau cuplikan yang tidak diencerkan; dalam hal ini faktor pengenceran; *D* adalah sama.

SPEKTROFOTOMETRI DAN HAMBURAN CAHAYA <1191>

PENGUKURAN ULTRA VIOLET, CAHAYA TAMPAK, INFRAMERAH, SERAPAN ATOM, FLUORESENSI, TURBIDIMETRI, NEFELOMETRI DAN RAMAN

Spektrofotometri serapan merupakan pengukuran suatu interaksi antara radiasi elektromagnetik dan molekul atau atom dari suatu zat kimia. Teknik yang sering digunakan dalam analisis farmasi meliputi spektroskopi serapan ultra violet, cahaya tampak, inframerah dan serapan atom. Pengukuran spektrofotometri di dalam daerah cahaya tampak, semula disebut *kolorimetri*, tetapi istilah "kolorimetri" lebih tepat digunakan untuk persepsi tentang warna.

Spektrofotometri fluorosensi merupakan pengukuran emisi cahaya dari suatu zat kimia selama diberi paparan ultra violet, cahaya tampak atau radiasi elektromagnetik lainnya. Pada umumnya cahaya yang diemisikan oleh larutan yang berfluorosensi mempunyai intensitas maksimum pada panjang gelombang yang biasanya 20 nm hingga 30 nm lebih panjang dari panjang gelombang radiasi eksitasi.

Hamburan cahaya menyangkut pengukuran cahaya yang dihamburkan akibat tidak homogennya densitas optik submikroskopis dari larutan dan berguna dalam penentuan bobot molekul rata-rata sistem polidispersi dengan jangkauan bobot molekul dari 1000 sampai beberapa ratus juta. Dua teknik yang sering digunakan dalam analisa farmasi adalah *turbidimetri* dan *nefelometri.*

Spektroskopi Raman (hamburan cahaya tidak elastis) merupakan proses hamburan cahaya yang contoh ujinya disinari dengan cahaya monokromatik kuat (biasanya cahaya laser) dan cahaya yang dihamburkan dari contoh tersebut dianalisis pergeseran frekuensinya.

Jangkauan panjang gelombang yang tersedia untuk pengukuran membentang dari panjang gelombang pendek ultra violet sampai ke inframerah. Untuk mempermudah acuan, daerah spektrum ini pada garis besarnya dibagi dalam daerah ultra violet (190 hingga 380 nm), daerah cahaya tampak (380 hingga 780 nm), daerah inframerah dekat (780 hingga 3000 nm) dan daerah inframerah (2,5 hingga 40 μm atau 4000 hingga 250 cm^{-1}).

Kegunaan Komparatif Daerah Spektrum

Untuk sebagian besar bahan farmasi pengukuran spektrum dalam daerah ultra violet dan cahaya tampak dapat dilakukan dengan ketelitian dan kepekaan yang lebih baik daripada dalam daerah inframerah dekat dan inframerah. Apabila larutan diamati dalam sel 1-cm dengan kadar lebih kurang 10 μg per mL contoh, sering menghasilkan serapan sebesar 0,2 hingga 0,8 di daerah ultra violet atau cahaya tampak. Di daerah inframerah dan inframerah dekat, diperlukan kadar berturut-turut sebesar 1 hingga 10 mg per mL dan sampai 100 mg per mL, untuk menghasilkan serapan yang memadai; untuk daerah spektrum ini biasanya dipakai sel dengan panjang 0,01 mm hingga 3 mm.

Spektrum ultra violet dan cahaya tampak suatu zat pada umumnya tidak mempunyai derajat spesifikasi yang tinggi. Walaupun demikian, spektrum tersebut sesuai untuk pemeriksaan kuantitatif dan untuk berbagai zat, spektrum tersebut bermanfaat sebagai tambahan untuk identifikasi.

Spektroskopi inframerah dekat, makin sering digunakan dalam analisis farmasi terutama untuk identifikasi cepat dengan jumlah contoh yang banyak dan juga untuk penetapan kadar air.

Daerah inframerah dekat terutama sesuai untuk penetapan gugus –OH dan –NH, seperti air dalam alkohol, –OH dalam lingkungan amina, alkohol dalam hidrokarbon, dan amina primer dan sekunder dalam lingkungan amina tersier.

Spektrum inframerah bersifat khas untuk suatu senyawa kimia tertentu, dengan pengecualian isomer optik yang mempunyai spektrum identik. Namun polimorfisme kadang-kadang dapat menyebabkan perbedaan dalam spektrum inframerah suatu senyawa tertentu dalam keadaan padat. Seringkali perbedaan kecil dalam struktur menghasilkan perbedaan yang signifikan dalam spektra. Karena banyaknya maksimum yang terdapat dalam spektra serapan inframerah, kadang-kadang dimungkinkan untuk melakukan pengukuran kuantitatif masing-masing komponen dari suatu campuran yang komposisi kualitatifnya diketahui tanpa pemisahan terlebih dahulu.

Spektrum Raman dan spektrum inframerah memberikan data yang serupa, walaupun intensitas spektranya ditentukan oleh sifat molekul yang berlainan. Spektroskopi raman dan inframerah memperlihatkan kepekaan relatif yang berbeda untuk gugus fungsional yang berbeda, misalnya spektroskopi raman terutama sensitif terhadap ikatan rangkap C−S dan C−C, dan beberapa senyawa aromatik lebih mudah diidentifikasikan melalui spektra raman. Air mempunyai intensitas spektrum serapan inframerah yang sangat tinggi, tetapi spektrum ramannya sangat lemah. Oleh sebab itu, air hanya mempunyai daerah inframerah terbatas yang dapat digunakan untuk menguji zat terlarut dalam cairan mengandung air, sedangkan spektrum raman dari air hampir transparan seluruhnya dan berguna untuk identifikasi zat yang terlarut. Dua keterbatasan utama spektroskopi raman adalah kadar minimum spesimen yang dapat dideteksi biasanya 10^{-2} hingga 10^{-1} M dan bahwa cemaran yang terdapat dalam berbagai zat dapat berfluorosensi serta menggangu deteksi sinyal Raman yang terhamburkan.

Pengukuran reflektansi optikal memberikan informasi spektral yang serupa dengan yang diperoleh pada pengukuran transmisi. Oleh karena pengukuran reflektansi hanya memeriksa komposisi permukaan contoh tersebut, kesulitan yang berkaitan dengan ketebalan optik serta sifat hamburan cahaya dari zat tersebut tereliminasi. Dengan demikian, sering kali pengukuran reflektansi dapat dilakukan dengan lebih sederhana pada bahan yang serapannya intensif. Suatu teknik yang biasa digunakan untuk pengukuran reflektansi inframerah dinamakan reflektansi total teratenuasi (RTA), juga dikenal sebagai reflektansi internal ganda (RIG). Dalam teknik RTA, berkas spektrofotometri inframerah dilewatkan melalui bahan jendela inframerah yang sesuai (misal KRS-5, suatu campuran etetik TIBr-TII), yang dipotong pada sudut sedemikian sehingga berkas inframerah memasuki permukaan pertama (depan) jendela, tetapi terefleksi secara total apabila berkas itu jatuh pada permukaan kedua (belakang) (artinya sudut jatuh radiasi pada permukaan yang kedua dari jendela melampaui sudut kritis untuk bahan tersebut). Dengan konstruksi jendela yang tepat, memungkinkan untuk memperoleh banyak refleksi internal dari berkas inframerah sebelum berkas ditransmisikan keluar jendela. Jika contoh ditempatkan melekat erat pada jendela sepanjang sisi yang merefleksi cahaya inframerah secara total, maka intensitas radiasi yang direfleksikan berkurang pada tiap panjang gelombang (frekuensi) yang diserap oleh contoh. Dengan demikian bila dibandingkan dengan pengukuran reflektansi sederhana, teknik RTA menghasilkan spektrum reflektansi yang bertambah intensitasnya

sebanyak jumlah reflektansi berkas inframerah dalam jendela. Teknik RTA memberikan kepekaan yang baik, akan tetapi keberulangannya tidak baik dan bukan merupakan teknik kuantitatif yang dapat diandalkan, kecuali bila digunakan baku internal yang dicampurkan dengan baik sekali dengan setiap contoh uji.

Spektrofotometri fluoresensi sering kali lebih sensitif daripada spektrofotometri serapan. Dalam pengukuran serapan, transmitan contoh dibandingkan dengan transmisi blangko; dan pada kadar rendah, larutan keduanya memberikan sinyal yang tinggi. Sebaliknya, pada spektrofotometri fluoresensi blangko pelarut memberikan luaran yang rendah, sehingga radiasi latar belakang tidak menggangu penetapan pada kadar rendah menjadi berkurang. Hanya ada sedikit senyawa yang dapat ditetapkan dengan baik sekali pada kadar dibawah 10^{-5} M dengan serapan cahaya, namun tidak luar biasa untuk menggunakan kadar dari 10^{-7} M hingga 10^{-8} M dalam spektrofotometri fluoresensi.

Teori dan Istilah

Daya dari suatu berkas radiasi akan berkurang sehubungan dengan jarak yang ditempuhnya melalui medium penyerap. Daya tersebut juga akan berkurang sehubungan dengan kadar molekul atau ion yang terserap dalam medium tersebut. Kedua faktor tersebut menentukan proporsi dari kejadian total energi yang timbul. Penurunan daya radiasi monokromatis yang melalui medium penyerap yang homogen dinyatakan secara kuantitatif oleh Hukum Beer, $\log_{10}(1/T) = A = abc$; istilah tersebut didefinisikan sebagai berikut:

Serapan [Simbol: *A*] Logaritma dasar 10 dari kebalikan transmitans (*T*). [*Catatan Istilah yang digunakan sebelumnya meliputi densitas optik; absorbansi dan ekstingsi.*]

Daya serap [Simbol: *a*] adalah hasil bagi serapan (A) dibagi dengan hasil perkalian kadar yang dinyatakan dalam g per liter zat (c) dan panjang sel dalam cm (b).

[Catatan Jangan dirancukan dengan indeks absorbansi; ekstingsi spesifik atau koefisien ekstingsi]

Daya serap molar [Simbol: ϵ] Hasil bagi serapan (A) dengan hasil perkalian kadar zat, dinyatakan dalam mol per liter, dengan panjang serapan dalam cm. *[Catatan: Istilah yang digunakan sebelumnya meliputi indeks serapan molar, koefisien ekstingsi molar dan koefisien serapan molar].*

Untuk sebagian besar sistem yang digunakan dalam spektrofotometri serapan, daya serap suatu zat merupakan konstanta yang tidak tergantung pada intensitas radiasi datang, panjang sel bagian dalam dan kadar, dengan demikian kadar dapat ditetapkan secara fotometri.

Hukum Beer tidak menunjukkan adanya pengaruh suhu, panjang gelombang atau jenis pelarut. Untuk sebagian besar analisis pengaruh variasi suhu yang normal dapat diabaikan.

Penyimpangan dari Hukum Beer dapat disebabkan oleh variabel kimia atau instrumen. Kegagalan Hukum Beer dapat disebabkan oleh perubahan kadar molekul terlarut sebagai akibat penggabungan antar molekul terlarut atau penggabungan antara molekul terlarut dan molekul pelarut, atau disosiasi atau ionisasi. Penyimpangan lain dapat disebabkan oleh pengaruh instrumen seperti radiasi polikromatis, pengaruh lebar celah atau cahaya yang menyimpang.

Bahkan pada suhu tertentu dalam pelarut tertentu, daya serap tidak benar-benar konstan. Walaupun demikian dalam hal contoh hanya mempunyai satu komponen yang menyerap, tidak perlu sistem serapan tersebut memenuhi Hukum Beer untuk digunakan dalam analisa kuantitatif. Kadar yang tidak diketahui dapat diperoleh dengan membandingkan dengan suatu kurva baku yang ditetapkan secara eksperimental.

Meskipun dalam pengertian yang eksak, Hukum Beer tidak berlaku dalam spektrofotometri serapan atom karena kurang pastinya panjang sel dan kadar, proses penyerapan yang terjadi dalam nyala api pada kondisi aspirasi yang berulang kembali, pada prinsipnya mengikuti Hukum Beer tersebut. khususnya logaritma negatif dari transmitans atau serapan berbanding lurus dengan koefisien absorpsi, jadi berbanding lurus dengan banyaknya atom yang menyerap. Atas dasar ini, kurva kalibrasi dapat dibuat untuk evaluasi nilai serapan yang tidak diketahui dalam arti kadar zat dalam larutan.

Spektrum serapan Suatu penampilan dalam bentuk grafik dari serapan atau fungsi dari serapan terhadap panjang gelombang atau suatu fungsi dari panjang gelombang.

Transmitan [Simbol: *T*] Hasil bagi daya radiasi yang ditransmisikan oleh contoh dengan daya radiasi yang jatuh pada contoh tersebut. *[Catatan Istilah yang digunakan sebelumnya termasuk transmitansi dan transmisi]*.

Intensitas fluoresensi [Simbol: *I*] Suatu pernyataan empiris dari aktivitas fluoresensi, biasanya diberikan dalam unit berubah-ubah yang sebanding dengan respons detektor. *Spektrum emisi fluoresensi* merupakan suatu penyajian grafik dari distribusi spektrum radiasi yang diemisikan oleh suatu zat yang diaktifkan, yang menunjukkan intensitas radiasi yang diemisikan sebagai ordinat dan panjang gelombang sebagai absis. *Spektrum eksitasi fluoresensi* merupakan penyajian grafik dari spektrum aktivasi yang menunjukkan intensitas radiasi yang diemisikan oleh zat yang diaktifkan sebagai ordinat dan panjang gelombang radiasi yang mengaktifkan sebagai absis. Seperti dalam spektrofotometri serapan, daerah penting spektrum elektromagnetik yang dicakup oleh

fluoresensi senyawa organik adalah daerah ultra violet, cahaya tampak, dan inframerah dekat, yaitu daerah dari 250 nm hingga 800 nm. Setelah molekul menyerap radiasi, energi dapat hilang sebagai panas atau dibebaskan dalam bentuk radiasi dengan panjang gelombang yang sama atau lebih panjang dari radiasi yang diserap. Baik serapan maupun emisi radiasi keduanya disebabkan oleh transisi elektron diantara tingkat energi atau orbital yang berbeda dari molekul. Terdapat penundaan waktu antara serapan dan emisi cahaya; interval waktu ini, yang menyatakan panjangnya waktu keadaan tereksitasi tersebut berlangsung, telah diukur lamanya lebih kurang 10^{-9} detik hingga 10^{-8} detik untuk sebagian besar larutan organik yang berflouresensi. Umur fluoresensi yang pendek tersebut membedakan tipe luminesensi dari fosforesensi yang umurnya panjang, dari 10^{-3} detik sampai beberapa menit.

Turbidansi [Simbol: *S*] Efek hamburan cahaya dari partikel yang tersuspensi. Jumlah zat yang tersuspensi dapat diukur dengan mengamati cahaya yang ditransmisikan (turbidimetri) atau yang dihamburkan (nefelometri).

Turbiditas [Simbol: τ] Pada pengukuran hamburan cahaya, turbiditas merupakan ukuran bagi berkurangnya intensitas berkas datang per unit panjang suatu suspensi tertentu.

Aktivitas hamburan Raman. Sifat molekul (dalam unit cm^4 per g) yang menentukan intensitas pita Raman yang diamati untuk suatu contoh berorientasi acak. Aktivitas hamburan ditentukan dari derivatif kemampuan polarisasi molekul terhadap gerak molekul yang menimbulkan pita pergeseran Raman. Pada umumnya, intensitas pita Raman berbanding lurus dengan kadar analit.

Penggunaan Baku Pembanding

Dengan beberapa pengecualian, pengujian dan penetapan kadar secara spektrofotometri pada Farmakope memerlukan *Baku Pembanding FI*. Hal ini untuk memastikan bahwa pengukuran dilakukan pada kondisi yang sama untuk contoh uji dan zat pembanding. Kondisi tersebut mencakup penetapan panjang gelombang, pengaturan lebar celah, penempatan sel dan koreksi sel serta aras transmitannya. Perlu dicatat bahwa sel yang menunjukkan transmitan yang identik pada panjang gelombang tertentu dapat sangat berbeda transmitansinya pada panjang gelombang yang lain. Harus ditetapkan dan dilakukan koreksi sel yang tepat apabila diperlukan.

Pernyataan “sediaan yang serupa” dan “larutan yang serupa” seperti yang digunakan dalam pengujian dan penetapan kadar secara spektrofotometri, menunjukkan bahwa bahan pembanding tersebut adalah *Baku Pembanding FI*, yang disiapkan dan diamati dengan cara yang praktis sama dengan yang digunakan untuk contoh uji. Biasanya dalam membuat larutan Baku Pembanding yang ditentukan, larutan disiapkan dengan kadar lebih kurang (sampai 10%) seperti yang diinginkan dan serapan jenis dihitung berdasarkan jumlah tepat yang ditimbang; jika tidak digunakan bahan Baku Pembanding yang telah dikeringkan sebelumnya, serapan jenis dihitung terhadap zat anhidrat.

Pernyataan “tetapkan secara bersamaan” dan “ukur bersamaan” seperti yang digunakan dalam pengujian dan penetapan kadar secara spektrofotometri, memberikan petunjuk bahwa serapan larutan zat uji dan larutan zat pembanding, yang ditetapkan terhadap blangko, harus diukur berturut-turut dengan segera.

PERALATAN

Tersedia beberapa jenis spektrofotometer. Pada dasarnya, umumnya jenis spektrofotometer melewatkan energi radiasi monokromatis ke contoh dalam bentuk yang sesuai, dan mengukur intensitas dari fraksi yang di transmisi, kecuali pada spektrofotometer IR. Spektrofotometer Fouirer Transform Infrared (FTIR) menggunakan teknik interferometri dimana radiasi polikromatis melewati analit ke dalam detektor berdasarkan intensitas dan waktu. Spektrofotometer UV, cahaya tampak dan IR dispersif terdiri dari sumber energi, alat dispersi (misal prisma atau *gratting*), celah untuk seleksi pita panjang gelombang, sel atau wadah untuk zat uji, detektor energi radiasi, dilengkapi dengan amplifier dan alat pengukur. Pada spektrofotometer dioda array, energi dari sumber melewati zat uji dan kemudian didispersikan melalui *gratting* ke dalam beberapa ratus dioda peka cahaya yang masing-masing membentuk sinyal foton pada rentang panjang gelombang yang kecil, sinyal tersebut kemudian dikomputerisasi dengan cepat pada rentang terpilih yang mempresentasikan spektrum lengkap. Sistem FTIR menggunakan interferometer menggantikan alat dispersi dan komputer digital untuk memproses data spektra. Beberapa instrumen dioperasikan secara manual, sedangkan yang lainnya dioperasikan dengan otomatis dan merekam secara berkesinambungan. Alat yang digabungkan dengan komputer mempunyai kemampuan untuk menambah dan menyimpan spektra menampilkan perbandingan spektra, dan menunjukkan perbedaan dengan spektroskopi. (penyelesaian dengan penggunaan metode pengurangan absorbansi digital).

Alat–alat tersebut dapat digunakan pada daerah spektrum cahaya tampak; cahaya tampak dan ultra violet (UV); cahaya tampak, UV dan inframerah (IR) dekat; dan pada daerah IR spektrum. Pemilihan jenis analisis spektrofotometri dan alat yang digunakan tergantung pada berbagai faktor seperti komposisi dan jumlah contoh uji yang tersedia, derajat akurasi,

sensitivitas, dan selektifitas yang dikehendaki, dan perlakuan terhadap contoh uji.

Alat yang digunakan pada spektrofotometer serapan atom mempunyai beberapa kemampuan khusus. Untuk tiap elemen yang ditetapkan sumber yang spesifik mengemisikan garis spektra untuk diserap harus dipilih. Sumber biasanya adalah lampu hollow katoda, suatu katoda yang dirancang untuk mengemisikan radiasi yang dikehendaki pada kondisi tereksitasi. Saat radiasi diserap oleh elemen contoh uji, biasanya pada panjang gelombang yang sama dengan garis emisinya, elemen pada lampu hollow katoda sama dengan elemen yang ditetapkan. Alat dilengkapi dengan aspirator untuk membawa contoh uji ke dalam nyala, yang biasanya dihasilkandari udara-asetilena, udara-hidrogen atau untuk kondisi refraktori, nitrogen oksida-asetilena. Nyala berpengaruh pada pemanasan bejana uji. Detektor digunakan untuk membaca sinyal dari bejana uji. Gangguan radiasi dari nyala selama pembakaran dapat ditiadakan dengan penggunaan sinyal yang terputus-putus dari lampu sumber pada frekuensi yang ditentukan. Detektor harus berada pada frekuensi alternatif supaya sinyal langsung yang berasal dari nyala diabaikan. Sistem deteksi, hanya membaca perubahan sinyal dari sumber hollow katoda, yang berbanding langsung dengan jumlah atom yang ditetapkan dari contoh uji. Untuk kebutuhan pemeriksaan obat, dipersyaratkan alat yang dapat membaca unit serapan secara langsung. Alat yang membaca persen transmitan, persen serapan atau konsentrasi dapat digunakan jika rumus perhitungan yang tertera pada masing-masing monografi disesuaikan sehingga memberikan hasil kuantitatif. Persen serapan atau persen transmtan diubah menjadi serapan, A, dengan rumus sebagai berikut:

$$A = 2 - \log_{10} (100 - \% \text{ serapan})$$

atau

$$A = 2 - \log_{10} (\% \text{ transmitan})$$

Pembacaan alat dengan pengukur meter, pencacah digital, perekam atau printer, tergantung dari jenis alat yang digunakan. Alat cahaya tunggal atau cahaya ganda yang tersedia dipasaran keduanya dapat digunakan.

Pengukuran intensitas fluorosensi dapat dilakukan dengan suatu *fluorometer penyaring* sederhana. Alat semacam itu terdiri dari sumber radiasi; penyaring primer, bejana uji, penyaring sekunder dan sistem deteksi fluorosensi. Pada jenis fluorometer ini, detektor ditempatkan di atas sebuah sumbu yang membentuk sudut 90° dengan berkas eksitasi. Geometri sudut siku ini memungkinkan radiasi eksitasi menembus contoh uji tanpa mengkontaminasi sinyal luaran yang diterima oleh detektor fluorosensi. Akan tetapi tidak dapat dihindarkan detektor menerima sejumlah radiasi eksitasi sebagai akibat sifat menghamburkan yang ada pada larutan itu sendiri atau adanya debu atau padatan lainnya. Penyaring digunakan untuk menghilangkan sisa hamburan tersebut. Penyaring utama menyeleksi radiasi dengan panjang gelombang pendek yang sanggup mengeksitasi contoh uji, sedangkan penyaring kedua biasanya merupakan suatu penyaring yang lebih halus sehingga melewatkan fluoresensi dengan panjang gelombang yang lebih panjang tetapi menahan hamburan eksitasi.

Pada umumnya fluorometer menggunakan tabung-tabung pengganda cahaya sebagai detektor, tersedia banyak tipe dan masing-masing mempunyai sifat khusus yaitu daerah spektra dengan kepekaan maksimum, keuntungan dan derau elektrik. Cahaya yang diteruskan diperkuat dan dibaca pada sebuah meter atau rekorder.

Spektrofluorometer berbeda dengan *fluorometer penyaring*, dimana penyaring diganti dengan monokromator dari prisma atau *gratting*. Untuk penggunaan analitikal, spektrofluorometer lebih unggul dari *fluorometer penyaring* dalam pemilihan panjang gelombang; fleksibilitas dan kemudahan, dalam hal yang sama spektrofotometer lebih unggul dari fotometer penyaring.

Banyak tersedia sumber radiasi, lampu merkuri relatif stabil dan memancarkan energi terutama pada panjang gelombang terpisah. Lampu tungsten memberikan energi terus menerus pada daerah cahaya tampak. Lampu xenon bertekanan tinggi sering digunakan pada spektrofluorometer karena merupakan sumber dengan intensitas tinggi yang dapat mengemisikan energi secara terus-menerus dari ultra violet sampai inframerah.

Pada spektrofluorometer, monokromator dilengkapi dengan celah. Celah yang sempit menghasilkan resolusi tinggi dan kemurnian spektra, sedangkan celah yang besar mengorbankan hal tersebut untuk kepekaan yang tinggi. Pemilihan ukuran celah berdasarkan pemisahan diantara panjang gelombang eksitasi dan emisi, begitu juga tingkat kepekaan yang dibutuhkan.

Sel contoh yang digunakan pada pengukuran fluorosensi berupa tabung bulat atau persegi panjang sama seperti pada penggunaan spektrofotometri serapan, kecuali keempat sisi vertikalnya dipoles. Ukuran contoh uji biasanya 2 hingga 3 mL, tetapi beberapa alat dapat menggunakan sel kecil dengan volume 100 hingga 300 μL atau dengan pemegang pipa kapiler yang dapat menampung jumlah lebih kecil contoh uji.

Alat hamburan cahaya yang tersedia umumnya terdiri dari lampu merkuri, dengan penyaring untuk cahaya hijau atau biru kuat, sebuah alat pengatur paparan cahaya, seperangkat penyaring netral yang

sudah diketahui transmitannya, dan pengganda cahaya yang peka yang ditempatkan pada lengan yang dapat mengitari sel larutan dan dapat diatur pada suatu sudut dari -135° hingga 0° hingga +135° oleh sebuah piringan di luar kotak penyimpanan yang kedap cahaya. Sel larutan bentuknya bermacam-macam, misalnya persegi untuk mengukur hamburan 90°, semioktagonal untuk hamburan 45°,90° dan 135°, dan silindris untuk hamburan pada semua sudut. Oleh karena penetapan bobot molekul memerlukan pengukuran secara tepat perbedaan indeks refraksi diantara larutan dan pelarut $[(n-n_o)/C]$, maka diperlukan alat kedua, sebuah refraktometer diferensial, untuk mengukur perbedaan yang kecil tersebut.

Spektrometri raman terdiri dari komponen utama sebagai berikut: sumber cahaya radiasi monokromatis (berbagai sinar laser); optik untuk mengumpulkan hamburan cahaya pada contoh uji; monokromator ganda untuk mendispersikan hamburan cahaya dan menghilangkan intensitas kejadian; sistem penguatan dan detektor cahaya yang sesuai. Pengukuran raman sederhana pada sebagian besar contoh uji dengan mengukur titik lebur menggunakan kapiler secara langsung. Karena sumber laser dapat difokuskan secara tepat, hanya membutuhkan beberapa mikroliter contoh uji.

PROSEDUR

SPEKTROFOTOMETRI SERAPAN

Petunjuk operasional rinci dari spektrofotometer diberikan oleh pabrik. Untuk mendapatkan hasil yang absah, operator harus memahami keterbatasan, sumber kesalahan potensial dan variasi alat. Petunjuk penggunaan untuk pemeliharaan, pembersihan, dan kalibrasi alat serta teknik penanganan sel serapan harus diikuti sesuai petunjuk operasi. Hal-hal berikut ini penting untuk diperhatikan.

Periksa instrumen untuk ketepatan kalibrasi. Jika digunakan sumber radiasi yang berkesinambungan, harus diperhatikan panjang gelombang dan skala fotometriknya; jika digunakan sumber garis spektra, yang harus diperiksa hanya skala fotometrik. Sejumlah sumber energi radiasi yang mempunyai garis spektra yang sesuai intensitasnya, mempunyai ruang yang cukup pada rentang spektra yang dipilih. Sumber spektra kalibrasi tunggal untuk UV dan cahaya tampak yang terbaik adalah lampu merkuri-kuarsa, menggunakan panjang gelombang 253,7; 302,25; 313,16; 334,15;365,48; 404,66 dan 435,83 nm. Merkuri-kaca juga digunakan diatas 300 nm. Panjang gelombang 486,13 dan 656,28 nm dapat juga digunakan untuk lampu hidrogen. Skala panjang gelombang dapat dikalibrasi dengan kaca penyaring yang sesuai, yang digunakan pada pita serapan daerah UV dan cahaya tampak. Kaca baku yang mengandung didinium (campuran proseodimium dan neodimium) banyak digunakan meskipun kaca yang mengandung holmium lebih baik. Larutan baku holmium oksida telah menggantikan penggunaan kaca holmium. Skala panjang gelombang spektrofotometer IR dekat dan IR diperiksa menggunakan pita serapan dari film polistirena, karbondioksida, uap air atau gas amonia.

Untuk memeriksa skala fotometrikdapat digunakan, sejumlah penyaring anorganik baku yang sama baiknya dengan larutan baku yang diketahui transmitannya seperti kalium bikromat.

Pengukuran serapan kuantitatif biasanya menggunakan larutan zat pada sel penahan cairan. Karena pelarut dan jendela sel keduanya menyerap cahaya, harus dilakukan koreksi pada pengukuran serapan. Sel pembanding untuk spektrofotometer UV dan cahaya tampak yang tidak memerlukan sel koreksi tersedia di pasaran. Pada spektrofotometer IR, koreksi untuk perbedaan sel harus dilakukan. Pada beberapa kasus, sepasang sel diisi dengan pelarut yang dipilih dan ditentukan perbedaan serapannya pada panjang gelombang yang dipilih. Sel yang digunakan untuk larutan uji adalah yang menunjukkan serapan lebih besar dan pengukuran serapan harus dikoreksi dengan mengurangkan perbedaan sel.

Pada FTIR yang terkomputerisasi koreksi tidak diperlukan karena dapat digunakan sel yang sama untuk blangko dan larutan uji. Tetapi, harus dipastikan bahwa transmisi sel konstan.

Perbandingan contoh uji dengan baku pembanding menggunakan puncak serapan spektra sangat baik untuk zat yang dikehendaki. Penetapan kadar menggunakan spektrofotometri biasanya menggunakan panjang gelombang untuk puncak serapan spektra zat yang diuji. Spektrofotometer yang berbeda menunjukkan perbedaan yang kecil pada puncak panjang gelombang yang nyata. Untuk hasil yang baik membutuhkan pembandingan pada panjang gelombang serapan maksimum. Jika perbedaan lebih dari ± 1 nm dari panjang gelombang yang tertera pada monografi, maka perlu dilakukan rekalibrasi.

Larutan uji

Untuk penetapan menggunakan spektrofotometer UV atau cahaya tampak, umumnya contoh uji dilarutkan ke dalam suatu pelarut. Jika tidak dinyatakan lain dalam monografi, penetapan dilakukan pada suhu ruang menggunakan panjang lumen 1 cm. Sebagian besar pelarut sesuai untuk rentang ini, termasuk air, alkohol, kloroform, hidrokarbon rantai pendek, eter dan pelarut asam dan basa kuat. Harus diperhatikan agar pelarut yang digunakan bebas dari kontaminan yang memberikan serapan pada daerah spektra yang digunakan. Biasanya disarankan menggunakan pelarut metanol atau alkohol bebas air, atau alkohol yang didenaturasi

dengan penambahan metanol tetapi tidak mengandung benzena atau cemaran pengganggu lainnya. Pelarut dengan kualitas khusus untuk spektrofotometri yang terjamin bebas kontaminasi banyak tersedia dipasaran dari berbagai pabrik. Beberapa pelarut organik kualitas analisa lain mungkin mengandung cemaran dalam jumlah kecil yang mennyerap kuat pada daerah UV. Lot baru dari pelarut ini harus di periksa dan penggunaan lot yang sama pelarut tersebut untuk penyiapan larutan uji dan larutan baku serta blangko harus dilakukan secara hati-hati.

Tidak ada pelarut dengan ketebalan yang cukup transparan secara sempurna pada semua daerah spektra IR dekat dan spektra IR. Karbon tetraklorida (ketebalan 5 mm) praktis transparan hingga 6 μm (1666 cm^{-1}). Karbon disulfida (ketebalan 1 mm) sesuai sebagai pelarut hingga 40 μm (250 cm^{-1}) dengan pengecualian pada daerah 4,2 μm sampai 5,0 μm (2381 cm^{-1} sampai 2000 cm^{-1}) dan 5,5μm sampai 7,5 μm (1819 cm^{-1} sampai 1333 cm^{-1}), dimana karbon disulfida mempunyai serapan yang kuat. Pelarut lain mempunyai daerah transparan yang relatif sempit. Untuk spektrofotometri IR, penambahan kualifikasi untuk pelarut yang sesuai adalah harus tidak memberikan pengaruh pada zat, biasanya digunakan natrium klorida sebagai sel. Contoh uji disiapkan dengan mendispersikan serbuk halus zat padat contoh pada minyak mineral atau dengan mencampur homogen sebelumnya dengan garam halida alkali yang telah dikeringkan sebelumnya (biasanya digunakan kalium bromida). Campuran dengan garam halida alkali ditetapkan langsung atau dengan cakram atau pelet transparan dengan cara mengempa campuran pada cetakan. Kondisi pengeringan untuk kalium bromida adalah 105^0 dengan vakum selama 12 jam, walaupun tersedia kalium bromida yang tidak membutuhkan pengeringan. Mikroskopi inframerah atau dispersi minyak mineral lebih disukai bila ketidakproporsionalan antara halida alkali dan contoh uji. Contoh uji untuk mikroskopi inframerah disiapkan dengan ketipisan yang tepat, dan untuk dispersi dalam minyak mineral zat uji disuspensikan sebagai lapisan tipis. Untuk spektrometri raman, banyak pelarut yang sesuai, dan sel kaca zat uji yang normal (tidak berfluoresensi) dapat digunakan. Daerah spektra IR elektromagnetik 0,8 sampai 400 μm. Dari 800 sampai 2500 nm (0,8 sampai 2,5 μm) umumnya dianggap sebagai daerah IR dekat, 2,5 sampai 25 μm (4000 sampai 400 cm^{-1}) pada daerah IR tengah, dan 25 sampai 400 μm umumnya dianggap sebagai daerah IR jauh. Jika tidak dinyatakan lain pada monografi, daerah 3800 sampai 650 cm^{-1} (2,6 sampai 15 μm) digunakan untuk memastikan pemenuhan spesifikasi monografi serapan IR.

Jika nilai panjang gelombang IR diberikan pada masing-masing monografi, huruf s,m,w menunjukkan serapan kuat, serapan sedang dan serapan lemah, sh adalah pundak, bd adalah pita, dan v adalah banyak. Nilai bervariasi dari 0,1 μm atau 10 cm^{-1}, tergantung pada jenis alat yang digunakan. Polimorfisme memberikan peningkatan variasi pada spektra IR dari sejumlah senyawa dalam bentuk padat. Pada pengujian dengan serapan IR, jika terdapat perbedaan antara spektra IR dari analit dengan baku, larutkan sejumlah bagian yang sama zat uji dan baku ke dalam sejumlah volume yang sama pelarut yang sesuai, uapkan larutan sampai kering pada wadah yang serupa dengan kondisi yang identik, dan ulangi pengujian menggunakan residu yang diperoleh.

Spektroskopi IR dekat saat ini sangat disukai karena pengujian yang mudah. Zat uji dianalisis dalam bentuk serbuk atau dengan teknik reflektansi menggunakan sedikit atau tanpa perlakuan. Pemenuhan spesifikasi laboratorium dapat ditentukan dengan membandingkan spektra dengan spektra sebelumnya yang diperoleh dari baku pembanding. Beberapa bahan obat menunjukkan daya serap yang rendah pada daerah spektra ini yang dapat menimbulkan radiasi IR dekat yang berpenetrasi ke dalam zat uji lebih dalam dari pada radiasi ultra violet, cahaya tampak dan IR. Spektrofotometri IR dekat dapat digunakan untuk mengamati modifikasi matriks, dan dengan kalibrasi yang baik dapat digunakan untuk analisis kuantitatif.

Pada spektrofotometri serapan atom, sifat pelarut dan konsentrasi zat padat harus menjadi pertimbangan khusus. Pelarut yang ideal adalah yang memberi gangguan minimal baik pada serapan maupun emisi dan menghasilkan atom netral pada nyala. Jika terdapat perbedaan yang signifikan antara tegangan permukaan atau viskositas dari larutan uji dan larutan baku, larutan diaspirasi atau diatomisasi pada kecepatan yang berbeda yang menyebabkan perbedaan yang signifikan dari sinyal yang dihasilkan. Konsentrasi asam dari larutan juga berpengaruh pada proses penyerapan. Pelarut yang digunakan pada penyiapan zat uji dan baku harus sama atau sebisa mungkin serupa dan larutan hasil harus dapat dengan mudah diaspirasi melalui tabung zat uji dari pembakar aspirator. Karena zat yang tidak larut dalam larutan memberikan peningkatan gangguan. Kandungan total zat padat yang tidak larut pada semua larutan sedapat mungkin dibawah 2%.

Perhitungan

Penggunaan spektrofotometri serapan dalam penetapan kadar dan pengujian umum mempersyaratkan penggunaan baku pembanding. Beberapa pengukuran, terutama pada penetapan kadar, rumus yang ada digunakan untuk menghitung hasil yang diinginkan. Bilangan konstanta biasanya termasuk dalam rumus. Penurunan rumus berikut menunjukkan pendekatan logika pada penetapan

konstanta yang terdapat pada rumus penetapan kadar yang tertera pada beberapa monografi.

Hubungan hukum Beer absah untuk larutan baku (S) dan larutan uji (U)

$$A_s = abC_s \qquad (1)$$

$$(2) \qquad A_u = abC_u$$

A_s adalah serapan larutan baku, C_s adalah konsentrasi larutan baku, A_u adalah serapan larutan uji dan C_u adalah konsentrasi larutan uji. Jika C_s dan C_u ditunjukkan dengan unit yang sama dan serapan dari kedua larutan diukur menggunakan sel pembanding mempunyai dimensi yang sama, daya serap, a dan ketebalan sel, b, sama, maka kedua rumus dapat digabung, untuk menetapkan C_u

$$(3) \qquad C_u = C_s \frac{A_u}{A_s}$$

Jumlah contoh uji bentuk padat yang digunakan untuk analisis biasanya dinyatakan dalam mg. Petunjuk pengenceran diberikan pada penetapan kadar dan konsentrasi enceran larutan yang digunakan untuk pengukuran serapan, biasanya dinyatakan dalam µg per mL. Jumlah dalam mg contoh uji dari senyawa obat atau bentuk sediaan padat untuk analisis, mengikuti volume (V_u) dalam L, konsentrasi (C_u) yang didapat dari jumlah zat uji yang terkandung dalam bobot (Wu) dalam mg dari senyawa obat *[Catatan Cu dinyatakan dalam µg per mL atau mg per L]*

$$(4) \qquad W_u = V_u C_u$$

Bentuk rumus yang ditunjukkan pada penetapan kadar dalam monografi zat padat dapat diturunkan dengan mengganti C_u pada rumus (3) ke dalam rumus (4). Pada rangkuman digunakan rumus (4) dengan pertimbangan keperluan konversi beberapa unit untuk mencapai kesamaan pada rumus (5), Lakukan perhitungan faktor konstanta (V_u) hingga diperoleh rumus akhir

$$(5) \qquad W_u = V_u C_s \frac{A_u}{A_s}$$

Penurunan yang sama digunakan pada rumus yang tertera pada monografi untuk zat cair yang penetapan kadarnya menggunakan spektrofotometri serapan. Untuk sediaan cair, hasil perhitungan umumnya dinyatakan dalam jumlah mg bahan obat tiap mL sediaan. Jadi perlu untuk memasukkan dalam rumus tambahan persyaratan volume (V) dalam mL larutan uji yang digunakan.

Penetapan kadar pada daerah sinar tampak biasanya untuk membandingkan kesesuaian serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* yang mengandung sejumlah BPFI yang lebih kurang sama. Pada keadaan tertentu, dibolehkan tidak menggunakan baku pembanding. Hal ini dapat dilakukan jika penetapan kadar dengan spektrofotometri digunakan untuk analisa rutin dan tersedia kurva baku, yang dibuat dari BPFI sebelumnya dan jika penetapan kadar memenuhi hukum Beer dalam rentang antara 75% sampai 125% konsentrasi akhir yang digunakan untuk penetapan kadar. Dalam hal ini, serapan yang didapat pada penetapan kadar dapat diinterpolasikan pada kurva baku dan hasil penetapan kadar dihitung dari kurva baku.

Kurva baku harus selalu dikonfirmasi secara teratur, dan dibuat baru pada penggunaan spektrofotometer baru atau pereaksi dengan lot baru.

Penetapan kadar secara spektrofotometri lebih baik dilakukan dengan penyiapan langsung dan menggunakan kurva baku. Jika penetapan kadar dilakukan tidak rutin, jangan gunakan kurva baku tetapi menggunakan perbandingan langsung dengan baku pembanding yang jumlahnya lebih kurang sama dengan zat uji dan diperlakukan sama.

SPEKTROFOTOMETRI FLUORESENSI

Pengukuran dengan fluoresensi merupakan teknik analisis yang berguna. Fluoresensi adalah emisi cahaya dari senyawa dalam keadaan tereksitasi yang dicapai dengan menyerap energi radiasi. Senyawa tersebut disebut fluoresen jika dapat berfluoresensi. Beberapa senyawa dapat ditetapkan dengan prosedur fluoresensi inheren atau dengan membuat derivat fluoresensi yang sesuai.

Contoh uji yang disiapkan untuk spektrofotometri fluoresensi biasanya mempunyai konsentrasi 1 per 10 sampai 1 per 100 dari yang digunakan pada spektrofotometri serapan, dengan alasan berikut. Pada penggunaan analitik, sebaiknya fluoresensi berbanding lurus dengan konsentrasi, tetapi jika konsentrasi contoh terlalu pekat, bagian yang signifikan pada cahaya yang datang diserap oleh zat uji dekat permukaan sel, dan cahaya yang menuju pusat dapat tereduksi. Pada kondisi ini, contoh dapat bertindak sebagai penyaring. Spektrofotometri fluoresensi merupakan teknik dengan sensitifitas tinggi, dan konsentrasi yang sering digunakan antara 10^{-5} sampai 10^{-7} M. Jika perlu buat kurva kerja antara intensitas fluoresensi dengan konsentrasi dalam hubungan yang linier. Lakukan koreksi menggunakan larutan blangko pada semua pengukuran.

Pengukuran fluoresensi sensitif terhadap debu dan partikel padat lain pada contoh uji. Beberapa pengotor mengurangi intensitas eksitasi dan memberikan kesalahan pembacaan yang lebih tinggi karena terjadi refleksi ganda pada sel contoh uji. Partikel padat dapat dihilangkan dengan sentrifugasi, dapat juga

digunakan penyaringan tapi beberapa kertas saring mengandung pengotor berfluoresensi.

Pengaturan suhu sering menjadi penting pada spektrofotometri fluoresensi. Untuk beberapa senyawa, efisiensi fluoresensi dapat berkurang 1% sampai 2% tiap derajat peningkatan suhu. Pada beberapa kasus, jika presisi maksimum diinginkan, diperlukan pengendalian suhu pada sel contoh. Untuk analisis rutin, cukup dengan membuat pengukuran yang cukup cepat sehingga contoh uji tidak mengalami peningkatan suhu karena paparan sumber cahaya. Beberapa senyawa fluoresensi sensitif terhadap cahaya. Paparan pada fluorometer, menyebabkan senyawa tersebut mengalami degradasi menjadi produk yang lebih atau kurang befluoresensi. Efek tersebut dapat dideteksi dengan mengamati respons detektor berhubungan dengan waktu, dan dapat dikurangi dengan atenuasi sumber cahaya dengan penyaring atau tabir.

Perubahan pelarut dapat dengan jelas mempengaruhi intensitas dan distribusi spektra fluoresensi. Tidak dianjurkan untuk mengganti spesifikasi pelarut yang telah ditetapkan pada metoda tanpa penelitian pendahuluan. Beberapa senyawa berfluoresensi dalam pelarut organik tetapi tidak berfluoresensi dalam air. Beberapa pelarut harus dicoba untuk mengetahui senyawa berfluoresensi atau tidak dalam pelarut tersebut sebelum diputuskan untuk digunakan. Pada beberapa pelarut organik, intensitas fluoresensi meningkat dengan berkurangnya oksigen terlarut, yang mempunyai efek pemadaman yang kuat. Oksigen dihilangkan dengan mengalirkan gas iner seperti nitrogen atau helium pada contoh uji.

Perbandingan intensitas fluoresensi contoh uji dengan intensitas fluoresensi zat baku yang diperoleh pada pengaturan alat yang sama memberikan ukuran semikuantitatif bagi kekuatan fluoresensi. Sering kali sebagai baku pembanding digunakan larutan *kuinin* dalam *asam sulfat 0,1 N* atau fluoresein dalam *natrium hidroksida 0,1 N* dengan kadar tertentu.

HAMBURAN CAHAYA

Kekeruhan dapat diukur dengan fotometer penyaring fotoelektrik standar atau spektrofotometer, lebih disukai dengan iluminasi di daerah biru dari spektrum. Pengukuran Nefelometer memerlukan alat dengan fotosel yang ditempatkan-sedemikian hingga dapat menerima cahaya yang dihamburkan, bukan cahaya yang ditransmisikan; geometri ini juga digunakan dalam fluorometer, sehingga pada umumnya dengan memilih penyaring yang sesuai, fluorometer dapat dipakai sebagai nefelometer.

Turbidimetri perbandingan mengkombinasikan teknologi Nefelometri 90° dan Turbidimetri; yang berisi fotosel yang menerima dan mengukur hamburan cahaya pada sudut 90° dari contoh dan juga menerima dan mengukur hamburan cahaya yang diteruskan di depan contoh; juga mengukur cahaya yang ditransmisikan secara langsung melalui contoh.

Linieritas dicapai dengan menghitung perbandingan pengukuran hamburan cahaya sudut 90° terhadap jumlah pengukuran hamburan cahaya sebelumnya dan pengukuran cahaya yang ditransmisikan.

Keuntungan menggunakan sistem Turbidimetri perbandingan adalah pengukuran cahaya yang menyimpang dapat diabaikan.

Dalam praktek, disarankan agar dipastikan bahwa terjadinya pengendapan partikel yang diukur dapat diabaikan. Hal ini biasanya dilakukan dengan memasukkan suatu koloida pelindung ke dalam medium cairan suspensi. Hasil diintepretasikan dengan cara membandingkan pembacaan tersebut dengan pembacaan yang diperoleh pada kondisi yang tepat sama dari bahan tersuspensi yang diketahui kadarnya.

Turbidimetri atau Nefelometri dapat digunakan untuk mengukur endapan yang terbentuk karena interaksi larutan pereaksi yang sangat encer atau bahan partikulat lainnya, seperti suspensi sel bakteri. Untuk memperoleh hasil yang konsisten, semua variabel harus dikontrol dengan teliti. Apabila kontrol semacam itu dimungkinkan, suspensi yang sangat encer dapat diukur.

Contoh terlarut dilarutkan dalam pelarut pada berbagai kadar yang berbeda yang diketahui dengan tepat, pilihan kadar tergantung pada bobot molekul dari zat terlarut dan berkisar dari 1% untuk *bobot molekul = 10.000* hingga 0,01% untuk *bobot molekul = 1.000.000*. Setiap larutan harus dibersihkan dengan sangat teliti sebelum pengukuran dengan cara penyaringan berulang-ulang melalui penyaring yang halus. Sebuah partikel debu dalam larutan melemahkan intensitas cahaya terhambur yang diukur. Kriteria untuk larutan yang jernih adalah telah dicapai minimum perbandingan intensitas hamburan pada 45°/135°.

Kekeruhan dan indeks refraksi larutan dapat diukur. Dari persamaan umum hamburan cahaya 90° dibuat grafik HC/τ terhadap C dan diekstrapolasikan sampai pengenceran tak terhingga dan bobot molekul rata-rata, *M*, dihitung dari titik perpotongan $1/M$.

PERBANDINGAN VISUAL

Jika warna atau kekeruhan dibandingkan secara langsung, tabung pembanding warna yang digunakan, diameter dalam dan semua bahan yang digunakan harus sesuai. Untuk pembanding warna, tabung harus dapat dilihat dari bagian atas pada latar belakang putih dengan sumber cahaya berasal dari dasar tabung. Untuk pembanding kekeruhan, tabung harus dapat dilihat secara horisontal dengan latar belakang gelap dan sumber cahaya langsung dari sisi tabung.

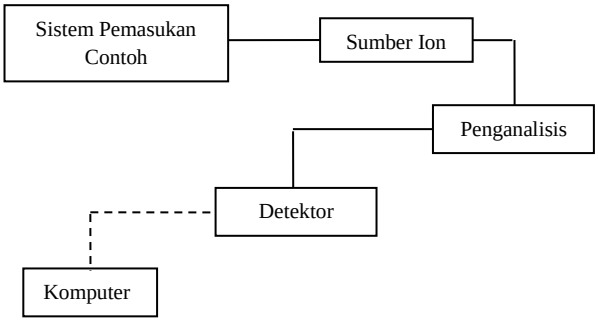
Pada penetapan uji batas yang menggunakan pembanding warna dalam dua wadah yang serupa (misal tabung pembanding – padanan warna), dapat digunakan alat yang sesuai dari pada mata telanjang.

SPEKTROMETRI MASSA <1201>

Spektrometer massa dapat digunakan untuk mengukur perbandingan massa ion terhadap muatan ion dan untuk mempelajari proses ionisasi. Selain itu, juga dimungkinkan untuk mempelajari reaksi ion dalam fase gas seperti proses dekomposisi unimolekuler dan reaksi ion molekul.

Spektrometer massa adalah suatu instrumen yang menghasilkan berkasion dari suatu zat uji, memilih ion tersebut menjadi spektrum sesuai dengan perbandingan massa terhadap muatan (*m/z*) dan merekam kelimpahan relatif tiap jenis ion yang ada. Umumnya ion positif yang dipelajari, karena ion negatif yang dihasilkan dari sumber tumbukan elektron (TE) umumnya sedikit. Dengan diperkenalkannya teknik ionisasi kimia (IK) dan tembakan atom cepat (TAC) yang keduanya dapat menghasilkan ion negatif yang banyak, maka perhatian terhadap analisis ion negatif meningkat.

Secara umum, spektrometer massa terdiri dari tiga komponen utama seperti yang ditunjukkan pada gambar di bawah: Sumber ion untuk menghasilkan ion berbentuk gas dari zat uji; penganalisis untuk memisahkan ion menjadi komponen massa yang khas sesuai dengan perbandingan massa terhadap muatan dari ion yang ada; dan sistem detektor untuk merekam kelimpahan relatif atau intensitas tiap jenis ion yang dipisahkan. Selain itu, sistem pemasukan contoh diperlukan untuk memasukkan zat uji pada sumber ion sambil tetap mempertahankan persyaratan hampa udara yang tinggi (setara 10^{-6} – 10^{-8} torr). Seperti yang ditunjukkan pada gambar, kebanyakan instrumen dilengkapi suatu komputer untuk memudahkan penanganan sejumlah besar data yang dihasilkan.



Penganalisis Penganalisis massa memisahkan massa yang berbeda dalam contoh yang terionisasi, hal ini memungkinkan penetapan massa dan akhirnya kelimpahan atau intensitas relatif tiap jenis ion dapat ditentukan. Empat dari beberapa metode yang umum digunakan adalah (1) kuadruprol (2) penganalisis magnetik, penganalisis, (3) penganalisis waktu tempuh dan (4) penganalisis alihragaman Fourier. Penganalisis elektrostatik sering digunakan bersamaan dengan penganalisis massa lainnya.

Pada metode kuadruprol, pemisahan massa dapat terjadi dalam suatu instrumen yang terdiri dari 4 batang koaksial, idealnya tiap batang mempunyai potongan melintang hiperbolik, tetapi dalam praktek batang sirkuler yang umum digunakan. Dua batang yang berlawanan mempunyai potensial listrik yang tetap (*U*), dua lainnya mempunyai potensial bolak balik frekuensi radio (*V*,Ω). Di bawah pengaruh medan listrik ini, semua ion (kecuali satu massa tertentu) dalam berkas ion dibelokkan ke arah sisi dan lenyap; massa terpilih (yang ditetapkan dengan cara mengatur *U*,*V*,Ω) dibiarkan melewati batang-batang. Oleh karena semua nilai *m/z* lainnya ditolak kecuali satu yang terpilih, maka kadang-kadang penganalisis disebut penyaring massa. Teori menyatakan bahwa massa ion yang tinggi memerlukan waktu yang lebih lama untuk melewati penganalisis, akibatnya mempunyai lebih banyak kesempatan untuk fragmentasi maupun bertumbukan dengan molekul gas tersisa, kepekaan berkurang dengan meningkatnya massa: fenomena ini disebut diskriminasi massa dan merupakan sifat dasar dari penganalisis kuadoprol.

Dengan adanya medan magnetik yang tegak lurus terhadap gerakan berkas ion positif, tiap ion mengalami suatu gaya pada sudut 90° (siku) terhadap arah gerak maupun arah medan magnet dan karena itu berkas ion tadi dibelikkan. Gerakan tersebut dinyatakan oleh persamaan:

$$m/z = \frac{H^2 r^2}{2V}$$

m adalah massa dalam satuan massa atom; *z* adalah jumlah muatan listrik; *H* adalah kekuatan medan magnet dalam Gauss; *r* adalah jari-jari lintasan ion dalam cm; dan *V* adalah tegangan akselerasi. Spektrum massa dihasilkan dengan merubah kekuatan medan magnet dan mendeteksi ion yang melewati celah keluar pada saat difokuskan.

Dalam penganalisis waktu tempuh, pemisahan ion dengan massa yang berbeda berdasarkan pada pemberian energi yang sama kepada semua ion. Oleh karena itu ion dengan massa yang berbeda, mempunyai kecepatan yang berbeda. Jika ion melewati jarak tertentu, waktu tempuh jarak tersebut akan bervariasi sesuai dengan massanya. Massa yang lebih ringan bergerak lebih cepat dan mencapai detektor dalam jangka waktu yang lebih pendek. Waktu tempuh diberikan oleh rumus :

$$t\,(f) = k\sqrt{\frac{m}{z}}$$

t (f) adalah waktu tempuh dalam detik; m dan z adalah sama dengan yang telah diuraikan sebelumnya. Oleh karena itu, waktu tempuh berbagai ion adalah sebanding dengan akar kuadrat dari perbandingan massa terhadap muatan ion.

Spektrometer massa alihragaman Fourier (SMAF) adalah teknik yang didasarkan pada gerakan siklotron ion dalam medan magnet yang beragam. Dalam medan magnet dengan kerapatan *B*, ion dipaksa bergerak dalam orbit yang sirkuler (siklotron). Frekuensi sudut, ω, dari gerakan siklotron diberikan oleh persamaan :

$$\omega = \frac{z\,x\,B}{m}$$

Dalam spektrometer massa resonansi siklotron, orbit siklotron dapat diperluas dengan menempatkan ion pada medan listrik bolak-balik. Jika frekuensi dari pembangkit sinyal sesuai dengan frekuensi siklotron, ion dipercepat secara teratur mencapai radius yang makin lama makin besar hingga terjadi suatu gerakan koheren (dari sejumlah ion) sesuai dengan sejumlah energi kinetik yang bermakna. Setelah eksitasi dihentikan, ion siklotronik menaikkan arus bolak-balik tertentu pada elektrode-elektrode yang kemudian diperkuat. Analisis frekuensi terhadap sinyal penerima menghasilkan massa dari ion yang terlibat dengan ketepatan tinggi. Oleh karena itu, alihragaman Fourier dari sinyal yang waktunya hanya sebentar menghasilkan spektrum frekuensi untuk komputasi spektrum massa.

Teknik ionisasi Ion positif dapat dihasilkan dengan melewatkan berkas elektron, melalui gas pada tekanan lebih kurang 10^{-4} sampai 10^{-6} mmHg. Dapat juga digunakan tekanan yang berbeda dengan tekanan diatas, tetapi rentang tekanan tersebut adalah yang paling umum. Energi berkas elektron umumnya terkendali. Jika energi berkas elektron lebih besar dari potensial ionisasi gas, elektron dapat menyebabkan ionisasi dan/atau fragmentasi molekul gas yang ditunjukkan sebagai berikut :

$$e^- + M \rightarrow M^{+}\cdot + 2e^-$$

Sumber jenis ini disebut sumber tumbukan elektron (TE). Elektron umumnya diemisikan dari filamen tungsten atau rhenium yang dipanaskan.

Ion yang dibentuk dalam bejana ionisasi dipercepat melalui celah keluar dari sumber menuju daerah penganalisis oleh suatu medan penolakan/ penarikan yang sebagian ditetapkan oleh penetrasi medan melalui celah keluar sumber dan sebagian lagi oleh potensial kecil yang diberikan pada lempeng penolak ion dalam bejana ionisasi. Ion selanjutnya dipercepat oleh medan yang jauh lebih besar antara bejana ionisasi dan celah keluar sumber, celah terakhir berada pada potensial dasar.

Konversi suatu spektrometer massa menjadi modus ion negatif adalah mudah, dan alat modern dirancang untuk melaksanakan prosedur itu secara otomatik pada pemilihan parameter tunggal. Secara teoritis, semua yang diperlukan adalah membalikkan arah semua tegangan dan medan percobaan. Ion negatif juga dibentuk dalam berbagai proses ionisasi di atas, sedangkan pemasukan contoh dengan penampang melintang penangkapan elektron yang tinggi menghasilkan pembentukan ion negatif yang berlimpah. Karena itu, seringkali dibuat turunan multi-halida dari senyawa uji.

Spektrum massa ion negatif telah berhasil digunakan dalam analisis pestisida karena strukturnya sesuai dengan teknik ini.

Dalam sumber ionisasi medan (IM) ion terbentuk dalam medan elektrostastik kuat yang terbentuk pada ujung kawat elektrode yang dialiri tegangan tinggi. Ion yang terbentuk dari molekul yang berada pada ujung kawat hampir semua adalah ion induk. Sumber tidak digunakan secara luas tetapi sangat bermanfaat untuk mempelajari molekul yang sangat tidak stabil atau campuran yang sangat kompleks dan dalam mempelajari reaksi permukaan.

Desorpsi medan (DM) dapat dianggap sebagai perluasan ionisasi medan, perbedaan utamanya adalah bahwa contoh dilapiskan pada ujung pengemisi ion medan dan ionisasi terjadi dari fase padat. Teknik ini memerlukan pengalaman untuk memperoleh hasil yang dapat dipercaya. Spektrum massa yang terutama terdiri dari ion molekular dapat direkam dari senyawa yang sangat tidak mudah menguap dan tidak stabil terhadap panas.

Ionisasi kimia (IK) adalah teknik ionisasi sekunder yang populer, dan kebanyakan instrumen baru dilengkapi dengan fasilitas ini.

Dalam ionisasi kimia, gas pereaksi pada tekanan lebih kurang 0.1 sampai 10 torr dimasukkan pada sumber dan teronisasi. Pada tekanan ini, terjadi reaksi molekul-ion dan terjadi reaksi lebih lanjut ion gas pereaksi primer. Gas pereaksi yang paling umum digunakan adalah metana, isobutana, dan amonia. Reaksi yang khas untuk metana ditunjukkan oleh persamaan berikut ini :

$$CH_4 + e^- \rightarrow CH_4^{+}\cdot + CH_3^{+}\cdot + CH_2^{+}\cdot$$

$$CH_4^{+}\cdot + CH_4 \rightarrow CH_5^{+} + CH_3\cdot$$

$$CH_3^{+} + CH_4 \rightarrow C_2H_5^{+} + H_2$$

CH_5^{+} merupakan asam kuat Bronsted dan dapat memindahkan proton kepada kebanyakan senyawa organik sebagai berikut :

$$CH_5^+ + M \rightarrow MH^+ + CH_4$$

Dengan metana, ion molekul terprotonasi (MH^+) yang terbentuk mula-mula dapat mempunyai energi yang cukup untuk terionisasi lebih lanjut.

Dengan metode tembakan atom cepat (TAC) menggunakan berkas atom netral yang cepat untuk menembaki contoh, karena itu persyaratan pertama teknik ini adalah berkas atom yang bergerak cepat, diarahkan dengan tepat pada contoh sasaran, yang dilarutkan dalam matriks cair yang tidak menguap. Hal ini relatif mudah dan metode untuk menghasilkan berkas atom tersebut telah dikembangkan dengan baik. Penembak ion digunakan untuk menghasilkan berkas ion xenon yang mengalami pertukaran muatan dalam sel penumbuk dengan gas xenon cepat yang diperlukan. Prosesnya disimpulkan pada persamaan berikut:

$$Xe \rightarrow Xe^+ + e^-$$

$$Xe^+ + Xe \rightarrow Xe + Xe^+$$

Tanda panah di bawah menunjukkan bahwa partikel bergerak cepat.

Karena teknik tembakan atom cepat (TAC) adalah teknik analisis permukaan, penyiapan contoh dalam rangka mengoptimalkan kondisi permukaan adalah sangat penting. Jika contoh dilapiskan pada ‘probe’ melalui penguapan larutan, berkas ion contoh yang dihasilkan sering tidak tetap. Sering dihasilkan ion antara. Kecenderungan pembentukan ion antara (M + Na) dan (M + K) mempunyai beberapa analagi dalam desorpsi medan (DM), terutama dalam ionisasi golongan gula. Fenomena ini dimanfaatkan untuk membantu dalam ionisasi senyawa golongan ini. Permukaan contoh sering diberikan larutan natrium klorida untuk meningkatkan jumlah ion antara. Pemanasan contoh selama analisis kadang-kadang dapat meningkatkan ion yang dihasilkan.

Penekanan jumlah ion contoh mungkin disebabkan oleh destruksi permukaan contoh dan diperlukan cara untuk terus menerus memperbaharui permukaan contoh selama analisis yang dapat dilakukan dengan melarutkan contoh dalam cairan tidak menguap yang sesuai dan dengan melapiskan campuran pada ‘probe’. Dengan cara lain, umur contoh lebih lama 1 jam dalam sumber ion telah menjadi kenyataan dan jangkauan senyawa yang dapat diuji dengan tembakan atom cepat (TAC) sangat diperluas. Umur contoh yang panjang dan kepekaan tinggi menjadikan tembakan atom cepat (TAC) suatu teknik spektrum massa yang penting untuk menghasilkan spektrum massa dari bahan belum diketahui, bahan yang sulit ditangani, bahan biokimia dan juga memberikan identifikasi tanpa keraguan dari rumus elemen bahan melalui penetapan massa yang akurat. Keuntungan lain dari TAC adalah dalam penetapan struktur berdasarkan pada ion fragmen dalam spektrum.

Cara pemasukan contoh Contoh dimasukkan ke dalam bejana ionisasi dalam bentuk gas atau uap. Karena banyak contoh berbentuk gas atau cairan pada suhu ruang dan tekanan atmosfir, diperlukan suatu sistem penanganan contoh dan rangkaian yang memungkinkan masuknya contoh ke sumber ion.

Untuk menghasilkan berkas molekular secara langsung dari zat padat dalam sistem hampa udara dapat dilakukan secara mudah dengan pemanasan contoh padat dalam krus pada suhu yang cukup tinggi. Beberapa “probe” atau”catridge” yang terdapat di pasaran dapat digunakan tergantung pada jenis instrumen dan tujuan penggunaan.

Instrumen analitik yang lain digunakan sebagai tempat pemasukan contoh ke dalam spektrometer massa. Yang paling populer dan berhasil pertama kali dikembangkan dalam spektrometer massa adalah gabungan dari kromatografi gas dan spektometer massa (KG/MS). Gabungan instrumen ini dianggap berhasil karena yang keluar dari kromatografi gas dalam keadaan uap dan masalah utamanya hanya terletak pada keharusan menghilangkan secara selektif gas pembawa yang tidak diinginkan.

Kombinasi kromatograf cair dengan spektrometer massa (KC/SM) adalah masalah yang lebih sulit. Sekalipun kromatografi cair merupakan instrumen pemisah yang bermanfaat, pelarut pengeluasi yang banyak digunakan sering kali adalah pelarut yang cukup polar, kompleks dan relatif tidak mudah menguap. Meskupun demikian, gabungan kedua instrumen dapat dilakukan dan instrumen KC/MS tersedia di pasaran.

Pada akhirnya, hampir semua dari berbagai gabungan antara spektrometer massa yang merupakan sistem tempat pemasukan contoh dengan spektrometer massa lain (SM/MS) telah dikembangkan dan dipelajari misalnya; TOF dengan sektor magnetik, dua sektor magnetik, kuadoprol dengan sektor magnetik dan lain-lain. Penggunaan teknik ini paling berhasil untuk analisis campuran. Juga telah digunakan untuk analisis struktur yang memerlukan pengionan terhadap molekul yang akan ditetapkan dengan teknik yang terutama menghasilkan ion induk, kemudian ion induk ini dimasukkan ke dalam spektrometer massa kedua untuk mempelajari pola fragmentasi.

Analisis data dan interpretasi Walaupun molekul umumnya bermuatan netral, jika satu elektron diambil atau ditambahkan, akan menghasilkan ion molekuler. Massa ion ini adalah bobot molekul dari molekul yang diteliti. Selanjutnya, seringkali dimungkinkan untuk menentukan massaa ion ini secara akurat dengan ketepatan yang cukup untuk dapat menghitung rumus empiris dari senyawa. Massa yang akurat dapat ditetapkan pada resolusi yang tinggi baik oleh

pengukuran melalui penatahan atau mencocokkan puncak zat.

Ion fragmen dihasilkan dari ion-ion molekular melalui berbagai proses pemecahan ikatan. Terdapat banyak pustaka yang membahas kaitan antara pola pemecahan ikatan (pola fragmen) dengan struktur molekuler. Korelasi spektrum massa dan struktur molekul dibahas untuk steroid, aromatik, alifatik dan akhir-akhir ini juga untuk senyawa kompleks yang berasal dari bioteknologi.

Spektrum massa seringkali sangat kompleks dan tidak semua ion dapat dipisahkan dengan spektrometer massa. Batas kemampuan instrumen untuk memisahkan dua ion yang massanya sangat berdekatan disebut daya pisah dari instrumen. Definisi ini menyatakan daya pisah dari suatu spektrometer masssa adalah nomor nilai massa tertinggi pada tempat puncak-puncak dengan bobot molekul berdekatan dan tinggi yang sama mempunyai suatu "lembah" diantaranya seharga 10% dari tinggi puncak. Dalam spektrometer massa, resolusi rendah mencakup rentang lebih kurang 100 hingga 2000, resolusi sedang 2000 hingga 10.000 dan resolusi tinggi lebih besar dari 10.000.

Analisis kuantitatif dalam spektrometer massa umumnya dilakukan dengan salah satu dari dua cara. Yang pertama adalah pemantauan secara ion selektif. Dalam tehnik ini, sekelompok ion yang diinginkan difokuskan tersendiri pada detektor dan diukur. Baik kepekaan maupun selektifitas ditingkatkan melalui teknik ini.

Teknik kuantitatif kedua yang terkenal adalah pengenceran isotop. Metode ini dapat dilaksanakan melalui penggunaan isotop yang reaktif atau stabil, penggunaan isotop yang stabil lebih disukai untuk spektrometri massa. Teknik pengenceran isotop mempunyai keuntungan yang unik, bahwa tidak perlu untuk memperoleh kembali seluruh bahan asal yang dianalisis untuk mendapatkan informasi kuantitatif yang diinginkan. Teknik ini telah berhasil diterapkan dalam mempelajari bahan biologik, sering dalam kombinasi dengan KG/SM atau KC/SM.

UJI AEROSOL <1211>

PROPELAN

[*Perhatian Propelan hidrokarbon sangat mudah terbakar dan meledak. Perhatikan tindakan pengamanan; lakukan pengambilan cuplikan dan pekerjaan analitik dalam lemari asam berventilasi baik.]*

Prosedur Umum Pengambilan Cuplikan

Prosedur ini digunakan untuk pengambilan cuplikan propelan dalam bentuk gas pada suhu lebih kurang 25° dan disimpan dalam silinder bertekanan tinggi. Gunakan silinder cuplikan dari baja tahan karat, yang dilengkapi dengan katup baja tahan karat, berkapasitas tidak kurang dari 200mL dan daya tekanan 240 psi atau lebih. Keringkan silinder dengan katup terbuka pada suhu 110° selama 2 jam, dan hampakan silinder panas tersebut hingga tekanan kurang dari 1 mmHg. Tutup katup, dinginkan dan timbang. Sambungkan salah satu ujung unit pengisi secara ketat pada wadah propelan, sedangkan ujung lain disambungkan secara longgar pada silinder cuplikan. Buka wadah propelan hati-hati, dan biarkan propelan mengalir keluar unit pengisi melalui sambungan yang dapat dilonggarkan. Hindari pengaliran terlampau cepat yang mengakibatkan kelembaban membeku pada unit pengisi dan sambungan. Ketatkan sambungan silinder cuplikan dan buka katup hingga propelan mengalir ke dalam silinder yang telah dikosongkan. Lanjutkan pengambilan cuplikan hingga diperoleh jumlah cuplikan yang dibutuhkan, kemudian tutup katup wadah propelan, dan akhirnya tutup katup silinder cuplikan. *[Perhatian Silinder cuplikan tidak boleh diisi berlebihan.]* Timbang lagi silinder cuplikan yang sudah terisi dan hitung bobot cuplikan.

Suhu Didih Perkiraan

Masukkan 100 mL cuplikan ke dalam tabung sentrifuga alas bulat yang sebelumnya telah ditara, dan berisi beberapa batu didih, kemudian timbang. Celupkan termometer ke dalam cairan, dan letakkan tabung di dalam media yang suhunya dipertahankan pada 32° di atas suhu didih perkiraan. Bila pembacaan suhu termometer sudah tetap, rekam sebagai suhu didih pembacaan termometer setelah 5% cuplikan terdestilasi. Simpan sisa cuplikan untuk penetapan *Residu Suhu Didih Tinggi.*

Residu Suhu Didih Tinggi, Metode I

Biarkan 85 mL cuplikan seperti pada pengujian *Suhu didih perkiraan*, dan pindahkan tabung sentrifuga yang berisi 15 mL cuplikan yang tersisa dalam media yang suhunya dipertahankan pada 10° di atas suhu didih. Sesudah 30 menit, keluarkan tabung dari tangas air, keringkan bagian luar tabung dengan kertas pengering, dan timbang. Hitung bobot residu.

Residu Suhu Didih Tinggi, Metode II

Buat kumparan pendingin dari pipa tembaga (diameter luar lebih kurang 6 mm x panjang 6,1 m) yang dipasangkan pada labu hampa udara bermantel. Celupkan kumparan pendingin ke dalam campuran es kering dan aseton di dalam labu hampa udara bermantel, dan hubungkan salah satu ujung tabung dengan silinder cuplikan propelan. Buka katup

silinder cuplikan secara hati-hati, bilas kumparan pendingin dengan lebih kurang 50 mL propelan, dan buang bagian propelan cair tersebut. Lanjutkan pengaliran propelan cair dari kumparan pendingin, dan tampung dalam tabung sedimentasi kerucut 1000 mL yang sebelumnya sudah didinginkan, sampai tanda. Biarkan propelan menguap, menggunakan tangas air hangat yang suhunya dijaga tetap pada lebih kurang 40° untuk mengurangi waktu penguapan. Apabila semua cairan sudah menguap, bilas tabung sedimentasi berbentuk kerucut dua kali masing-masing dengan 50 mL pentana, dan kumpulkan bilasan dalam cawan penguap 150 mL yang sudah ditara. Masukkan 100 mL pelarut pentana ke dalam cawan penguap 150 mL kedua yang sudah ditara; letakkan kedua cawan penguap tersebut di atas tangas air, uapkan sampai kering, dan panaskan kedua cawan penguap dalam oven pada suhu 100° selama 60 menit. Dinginkan dalam desikator, dan timbang. Ulangi pemanasan setiap kali selama 15 menit hingga pada penimbangan berturutan perbedaan bobot sekitar 0,1 mg. Hitung bobot residu propelan, dari perbedaan bobot antara kedua cawan penguap tersebut.

Kandungan Air

Lakukan seperti tertera pada *Penetapan Kadar Air* <1031>, dengan modifikasi sebagai berikut: (a) Sediakan labu titrasi sistem tertutup dengan sebuah lubang lubang yang dapat dilalui oleh pipa dispersi gas dengan porositas kasar untuk dispersi gas yang disambungkan pada silinder cuplikan; (b) Encerkan *Pereaksi* dengan *metanol anhidrat P* hingga tercapai faktor kesetaraan air antara 0,2 dan 1,0 mg per mL; diamkan larutan encer tersebut tidak kurang dari 16 jam sebelum pembakuan; (c) Dapatkan 100 g cuplikan seperti tertera pada *prosedur Umum Pengambilan Cuplikan*, dan masukkan cuplikan ke dalam labu titrasi melalui pipa dispersi gas dengan laju aliran lebih kurang 100 mL gas per menit; jika perlu panaskan silinder cuplikan hati-hati, untuk menjaga laju aliran ini.

Isi Minimum

Aerosol topikal dan inhaler dosis terukur bertekanan memenuhi persyaratan aerosol seperti tertera pada *Isi Minimum* <861>.

JUMLAH TOTAL SEMPROTAN TIAP WADAH ATAU INHALER

Lakukan pengujian ini untuk aerosol topikal dan inhaler dosis terukur, pada sat dan wadah yang sama untuk uji *Keseragaman Kandungan Semprotan* dan untuk *Penetapan kadar*. Tentukan jumlah total semprotan penghantaran dengan menghitung jumlah semprotan untuk persiapan, ditambah bagian yang digunakan untuk penentuan kandungan semprotan, dan lanjutkan penyemprotan sampai wadah atau inhaler kosong.

Persyaratan dipenuhi jika semua wadah atau inhaler yang diuji mengandung tidak kurang dari jumlah semprotan seperti tertera pada etiket.

UJI KEBOCORAN

Pilih 12 wadah aerosol, catat tanggal dan waktu dengan ketelitian setengah jam. Timbang masing-masing wadah dengan ketelitian mg dan catat bobot dalam mg dari masing-masing wadah sebagai W_1. Biarkan wadah dalam posisi tegak lurus pada suhu kamar selama tidak kurang dari 3 hari, dan timbang kembali masing-masing wadah, catat bobot dalam mg dari masing-masing wadah sebagai W_2, catat tanggal dan waktu dengan ketelitian setengah jam. Tentukan waktu, *T*, dalam jam, yaitu jangka waktu pengujian. Hitung laju kebocoran dalam mg per tahun, dari masing-masing wadah dengan rumus:

$$(365)\left(\frac{24}{T}\right)(W_1 - W_2)$$

Jika pengujian dilakukan dilakukan terhadap wadah aerosol dari kaca berlapis plastik, keringkan wadah dalam desikator selama 12 jam sampai 18 jam, dan diamkan selama 24 jam pada lingkungan kelembaban tetap sebelum penetapan bobt awal seperti diuraikan di atas. Lakukan pengujian pada kondisi kelembaban yang sama. Kosongkan isi masing-masing wadah menggunakan cara yang aman; misalnya dengan pendinginan untuk menurunkan tekanan internal; buka katup dan tuang. Hilangkan semua residu kandungan dengan pembilasan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian bilas beberapa kali dengan metanol. Kumpulkan wadah, katup, dan semua bagian yang ada hubungan sebagai kesatuan wadah dan panaskan pada suhu 100° selama 5 menit. Dinginkan, timbang, dan catat bobot sebagai W_3 dan tentukan bobot isi bersih $(W_1 - W_3)$ untuk masing-masing wadah yang diuji. Jika bobot rata-rata isi bersih sudah ditentukan sebelumnya, harga ini dapat digunakan sebagai bobot isi bersih. Persyaratan dipenuhi jika laju kebocoran rata-rata per tahun untuk ke 12 wadah tidak lebih dari 3,5% dari bobot isi bersih, dan tidak satupun wadah menunjukkan kebocoran lebih dari 5,0% dari bobot isi bersih per tahun. Jika 1 wadah menunjukkan kebocoran lebih dari 5,0% per tahun dan tidak satupun wadah menunjukkan kebocoran lebih dari 7,0% per tahun, tentukan laju kebocoran dari 24 wadah yang lain. Tidak lebih 2 dari 36 wadah menunjukkan kebocoran lebih dari 5,0% bobot isi bersih per tahun dan tidak satupun dari 36 wadah yang menunjukkan kebocoran lebih dari 7,0% bobot isi bersih per tahun. Apabila bobot isi bersih kurang dari

15 g dan pada etiket tertera masa kadaluarsa, persyaratan dipenuhi jika laju kebocoran rata-rata dari 12 wadah tidak lebih dari 525 mg per tahun dan tidak satupun menunjukkan kebocoran lebih dari 750 mg per tahun. Jika satu wadah menunjukkan kebocoran lebih dari 750 mg per tahun, tetapi tidak lebih dari 1,1 g per tahun, tentukan laju kebocoran dari 24 wadah tambahan lain. Tidak lebih 2 dari 36 wadah menunjukkan kebocoran lebih dari 750 mg per tahun, dan tidak satupun dari 36 wadah menunjukkan kebocoran lebih dari 1,1 g per tahun. Uji ini dilakukan disamping uji kebocoran yang lazim dilakukan untuk masing-masing wadah.

AEROSOL TOPIKAL

Laju Semprotan

Pilih tidak kurang dari 4 wadah aerosol, kocok jika dinyatakan pada etiket, buka penutup dan pembungkus, tekan masing-masing katup selama 2 detik sampai 3 detik. Timbang seksama masing-masing wadah, celup dalam tangas dengan suhu tetap sampai tekanan internal mencapai keseimbangan pada suhu 25° seperti ditentukan dengan tekanan internal yang tetap seperti tertera pada *Uji Tekanan.* Keluarkan wadah dari tangas, keringkan lembab berlebih pada wadah menggunakan kertas pengering, kocok, jika dinyatakan pada etiket, tekan masing-masing katup selama 5,0 detik (catat waktu dengan seksama menggunakan pencatat waktu) dan timbang kembali bobot masing-masing wadah. Kembalikan wadah ke dalam tangas dengan suhu tetap, dan ulangi tiga kali prosedur yang telah dilakukan untuk setiap wadah. Hitung laju semprotan rata-rata, dalam gram per detik, untuk masing-masing wadah.

Uji Tekanan

Uji ini dimaksudkan untuk wadah yang dilengkapi dengan katup semprotan berkesinambungan. Pilih tidak kurang dari 4 wadah aerosol, lepaskan penutup dan pembungkus, celup dalam tangas dengan suhu tetap hingga tekanan internal tetap pada suhu 25°. Keluarkan wadah dari tangas, kocok dan buka penyemprot dan bersihkan sisa air dari batang katup kalau masih ada. Letakkan masing-masing wadah pada posisi tegak lurus, dan tetapkan tekanan masing-masing wadah dengan memasang alat pengukur tekanan pada batang katup, pasang kuat dan gerakkan katup hingga terbuka sempurna. Alat dikalibrasi mendekati tekanan yang diperkirakan dan dihubungkan menggunakan adaptor yang sesuai untuk ukuran batang katup. Baca tekanan, langsung dari alat pengukur tekanan.

INHALER DOSIS TERUKUR BERTEKANAN

Uji-uji berikut dapat diterapkan untuk inhaler dosis terukur bertekanan yang diformulasi sebagai suspensi atau larutan bahan aktif dalam propelan.

Kinerja Pengukuran

Pilih 10 inhaler bertekanan, lengkap dengan penyemprot, beri tanda pada masing-masing wadah untuk mencegah kekeliruan identitas, dan ikuti prosedur berikut untuk masing-masing wadah. Kocok selama tidak kurang dari 5 detik, dan dengan unit batang katup mengarah ke bawah, buang 1 kali semprotan. Ulangi langkah di atas hingga 5 kali semprotan. Sesudah 1 menit, timbang unit tersebut dan catat bobot sebagai W_1. Kocok lagi selama 5 detik, dan dengan unit batang katup mengarah ke bawah, buang 1 kali semprotan. Sesudah 1 menit, timbang inhaler dan catat bobot sebagai W_2. Hitung bobot, WD_1, isi yang dikeluarkan dari setiap wadah inhaler menggunakan rumus :

$$W_1 - W_2$$

Letakkan masing-masing 10 inhaler, lengkap dengan penyemprot pada posisi tegak, dengan batang katup mengarah ke atas, diamkan unit tersebut tanpa gangguan selama 6 jam atau jangka waktu antara dosis-dosis seperti dinyatakan pada etiket. Setelah waktu tersebut lewat, balikkan masing-masing unit hingga batang katup mengarah ke bawah, kocok baik-baik dan segera buang satu semprotan. Timbang inhaler, dan catat bobot sebagai W_3. Hitung bobot, WD_2, isi yang dikeluarkan dari masing-masing wadah inhaler menggunakan rumus :

$$W_2 - W_3$$

Untuk tiap inhaler yang diuji, hitung persentase variasi dalam bobot yang disemprotkan, menggunakan rumus:

$$100\ (\frac{WD_2}{WD_1})$$

Persyaratan uji dipenuhi jika tidak lebih 1 dari 10 hasil uji berada di luar rentang 75,0% sampai 125,0%. Jika tidak lebih dari 2 hasil uji terletak di luar rentang 75,0% sampai 125,0%, lakukan uji pada 10 inhaler tambahan. Persyaratan uji dipenuhi jika tidak lebih 2 dari 20 hasil uji berada di luar rentang 75,0% sampai 125,0%.

Keseragaman Kandungan Semprotan

Penetapan kandungan bahan aktif dalam semprotan dari inhaler dosis terukur bertekanan, dapat

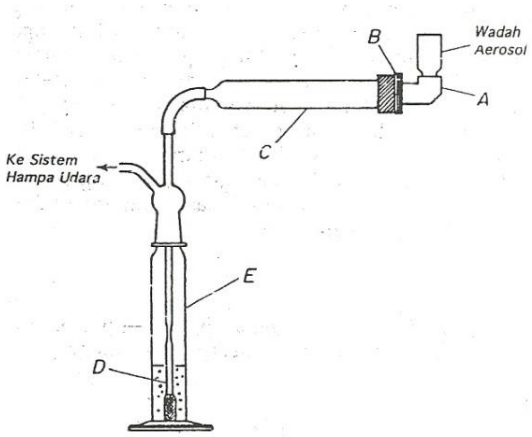
dilakukan menggunakan alat untuk pengambilan cuplikan semprotan yang diuraikan berikut. Alat ini dianggap memenuhi syarat untuk pengambilan cuplikan dengan laju aliran rendah (12,5 liter per menit). Sebagai alternatif dapat pula digunakan peralatan seperti yang diuraikan dan digambarkan pada *Gambar 1*.

ALAT PENGAMBILAN CUPLIKAN SEMPROTAN

Alat yang diuraikan berikut digunakan, apabila dinyatakan dalam masing-masing monografi, untuk memperoleh cuplikan dari aerosol dosis terukur menggunakan penyemprot inhalasi yang terpasang.

Alat ini terdiri dari suatu sistem penerima yang mencakup penyemprot inhalasi (*A*); adaptor penerima (*B*); dan tabung penerima (*C*, lebih kurang 5 cm x 15 cm, menyempit samapi 8 mm pada salah satu ujungnya); satu tabung penyemprot yang pada ujungnya dihubungkan dengan kaca masir porositas kasar untk mendispersikan gelembung udara(D); bejana penampung (*E*, botol pencuci gas) yang berisi larutan pengabsorpsi; dan suatu sistem hampa udara dilengkapi dengan sumber penghampa udara, pengatur dan pengukur aliran.

Adaptor penerima dibuat sedemikian rupa sehingga dapat disambungkan pada penyemprot inhalasi dan aerosol yang diuji.



Gambar 1 Alat Pengambilan Cuplikan untuk Inhaler Dosis Terukur Bertekanan

Untuk menghindari terlepasnya obat ke dalam atmosfir pada saat aerosol disemprotkan, udara diisap terus menerus dengan kecepatan 12 liter per menit, melalui sistem penerima ke dalam bejana penampung dan larutan pengabsorbsi, menggunakan sistem hampa udara.

Ukuran Partikel

Distribusi ukuran partikel dan tetesan semprotan yang dikeluarkan inhaler dosis terukur merupakan parameter penting untuk menilai kinerjanya. Partikel inhaler dosis terukur tipe suspensi tidak lebih dari 10 µm, jika selama inhalasi dimaksudkan agar terdeposit pada paru-paru. Dalam hal ini, biasanya partikel dihaluskan hingga lebih kecil dari 5 µm, dan jumlah partikel besar yang disemprotkan dari inhaler dosis terukur dievaluasi dengna cara seperti tertera pada *Mikroskopi*. Demikian juga halnya dengan *Distribusi Ukuran Aerodinamik* yang menentukan *Median Diameter Massa Aerodinamik (MDMA) dan Simpangan Baku Geometrik (SBG)* obat yang dikeluarkan inhaler dosis terukur.

Tetapkan distribusi ukuran aerodinamik menggunakan impaktor tingkat tunggal atau ganda yang terkalibrasi *(Alat 1, Alat 2* atau *Alat 3)* pada rentang suhu dan kelembaban tertentu untuk menentukan *Dosis Terhirup* atau *Fraksi Terhirup* sebagai bagian dari keluaran inhaler yang diharapkan berpenetrasi ke paru-paru selama inhalasi.

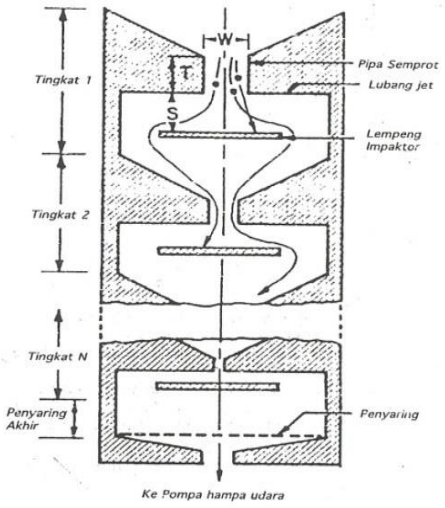
MIKROSKOPI

Persiapkan katup inhaler dosis terukur bertekanan dengan mengocok dan menyemprotkan beberapa kali, kemudian semprotkan satu semprotan terukur pada kaca objek bersih dan kering pada jarak 5 cm dari ujung akhir penyemprot inhalasi oral, dengan arah tegak lurus dari arah penyemprotan. Amati kaca obyek di bawah mikroskop yang dilengkapi mikrometer okular terkalibrasi dengan perbesaran lebih kurang 500 kali. Fokuskan pada partikel dalam 25 luas pandangan di dekat daerah tengah dari pola cuplikan uji dan catat ukuran partikel lebih kecil dari 5 µm yang paling banyak diukur menurut sumbu terpanjang. Catat jumlah dan ukuran semua partikel berbentuk 10 µm diukur menurut sumbu terpanjang: teramati tidak lebih dari 10 partikel.

DISTRIBUSI UKURAN AERODINAMIK

Peralatan tumbukan digunakan mengukur diameter aerodinamik. Dengan menggunakan metode penetapan kadar cara spektroskopi atau kromatografi yang sesuai dan alat tumbukan yang sudah dikalibrasi dengan distribusi ukuran partikel aerodinamik dari obat dapat ditetapkan cukup baik. Pada beberapa keadaan, mungkin diperlukan pengaturan suhu dan kelembaban udara sekitar dan yang melalui peralatan. Kondisi lingkungan dianggap cukup kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi. Selain distribusi ukuran untuk aerosol yang disemprot dari inhaler dapat juga diperoleh keseimbangan bahan lengkap yang ditetapkan dengan pengujian analitik yang baik. Gunakan alat seperti tertera pada masing-masing monografi untuk menetapkan fraksi ukuran partikel halus yang disemprotkan dari inhaler dosis terukur melalui penyemprot inhalasi.

Impaktor Riam Tingkat Ganda Alat 1 Desain dan susunan dari impaktor riam tingkat ganda dan pintu induksi yang menghubungkan alat dengan inhaler dosis terukur bertekanan dapat dilihat pada *Gambar 2a* dan *Gambar 2b*. Pilih peralatan dan pintu induksi dengan laju aliran yang cukup cepat agar menyerupai terjadinya inhalasi dan mencegah hilangnya obat akibat peniupan balik ketika inhaler disemprotkan. Susun impaktor riam tingkat ganda seperti diuraikan dalam petunjuk produsen alat, dan jika perlu dikalibrasi. Jika perlu pasang penyaring akhir di bawah tingkat terkahir untuk menangkap tiap partikel halus yang mungkin akan keluar dari impaktor riam. Sambungkan pintu induksi dan bagian mulut agar terjadi kedap udara antara bagian pinggiran mulut dan pintu induksi seperti terlihat pada *Gambar 2b*. Pastikan bahwa berbagai tingkat peralatan (lihat *Gambar 2a*) juga disambungkan



Gambar 2a Gambaran Skematik prinsip operasi impaktor bertingkat. (Untuk menyederhanakan, digambarkan, suatu "jet" tunggal per tingkat impaktor. Impaktor dengan banyak "jet" pada setiap tingkat berfungsi dengan cara sama)

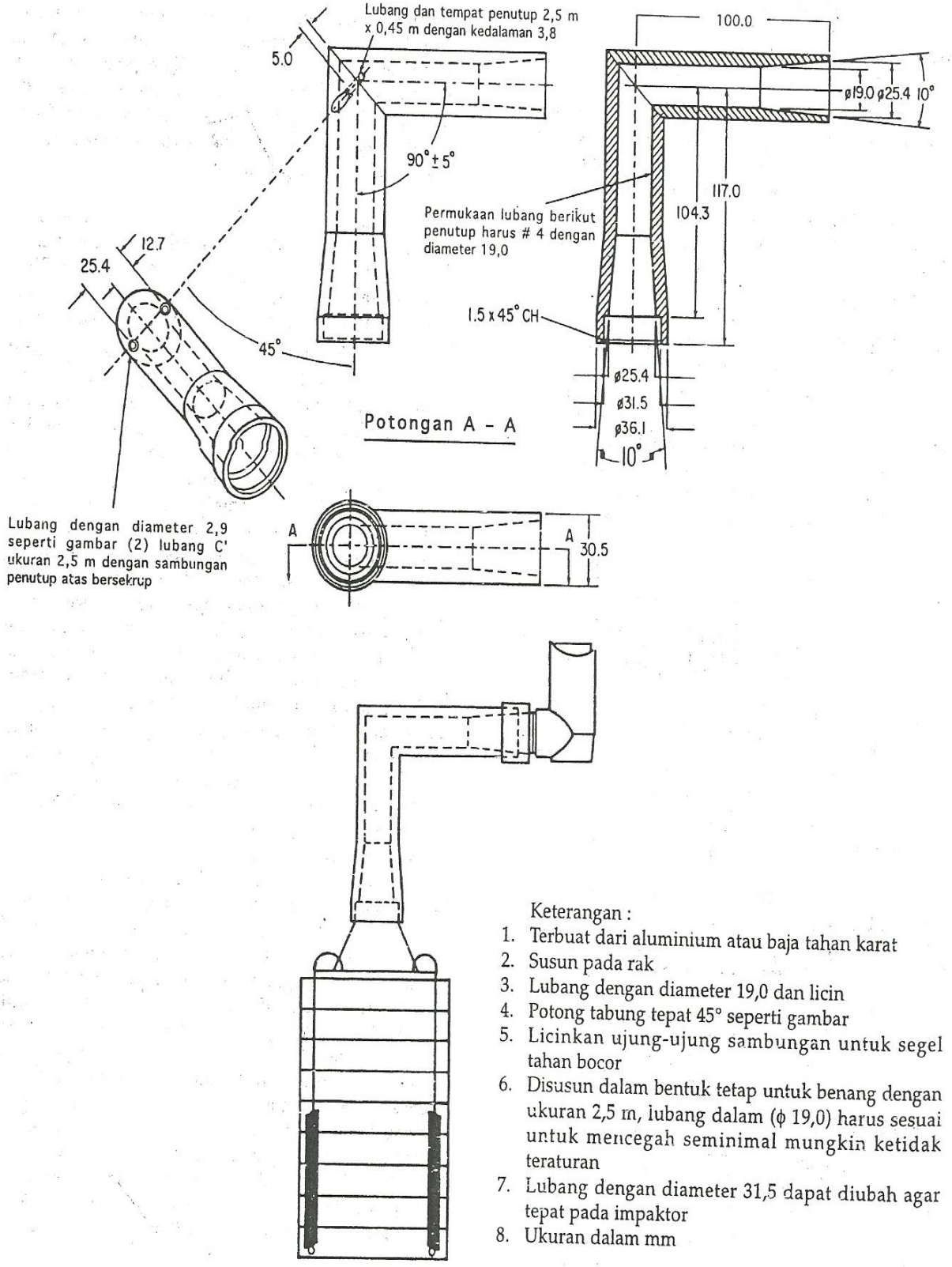
secara kedap udara untuk mencegah kebocoran. Hidupkan pompa, dan kalibrasi aliran udara melalui sistem tersebut menggunakan pengukur aliran yang sesuai yang disambungkan pada ujung terbuka pintu induksi. Atur katup pengatur kecepatan pada pompa hampa udara hingga mencapai aliran mantap melalui sistem dengan laju yang dibutuhkan, dan pastikan agar laju aliran udara pada seluruh sistem berada dalam batas ± 2% dari laju aliran yang ditetapkan oleh produsen. Pastikan pula agar laju aliran tidak berubah ketika inhaler dihubungkan dengan pintu induksi.

Prosedur Persiapkan katup aerosol dengan mengocok kuat inhaler beberapa detik, dan segera buang satu semprotan. Ulangi prosedur ini lima kali. Bilas permukaan atas katup pengukur, bagian mulut, bagian luar dan dalam dari batang katup menggunakan pelarut yang sesuai, dan uapkan sisa pelarut dengan bantuan aliran udara. Timbang saksama bobot wadah inhaler dan catat. Pasang wadah inhaler pada bagian mulut selama beberapa detik. Dengan pengisap hampa udara dalam keadaan jalan pasangkan bagian mulut pada leher pintu induksi dan segera semprotkan satu dosis ke dalam impaktor riam.

Karena katup pengukur terisi jika batang katup kembali pada posisi istirahat, bebaskan tekanan terhadap bagian bawah wadah segera sesudah satu dosis dikeluarkan. Jika dibutuhkan dosis tambahan sebagai cuplikan, diamkan selama 30 detik sebelum melepaskan pasangan bagian mulut-wadah dari leher pintu induksi untuk memungkinkan katup kembali pada suhu kamar. Lepaskan pasangan bagian mulut-wadah dari leher pintu induksi. Kocok pasangan bagian mulut-wadah dengan kuat, pasangkan bagian mulut pada leher pintu induksi; dan segera semprotkan dosis selanjutnya. Ulangi hingga jumlah dosis yang dibutuhkan telah disemprotkan.

Sesudah dosis terakhir disemprotkan, lepaskan wadah dari bagian mulut, bilas bagian dalam batang katup dengan pelarut, dan encerkan secara kuantitatif hingga volume yang sesuai. Bilas semua obat dari bagian mulut dengan pelarut yang sesuai untuk obat yang bersangkutan dan encerkan secara kuantitatif hingga volume yang sesuai. Bilas leher pintu induksi dengan pelarut, dan encerkan secara kuantitatif hingga volume yang sesuai. Bilas pintu induksi dengan pelarut dan encerkan secara kuantitatif hingga volume yang sesuai. Bongkar impaktor riam, letakkan masing-masing tingkat dan penyaring akhir (jika digunakan) dalam wadah terpisah, dan bilas masing-masing tingkat untuk menghilangkan obat. Encerkan masing-masing secara kuantitatif hingga volume yang sesuai.

Keringkan katup dan bagian dalam batang dengan udara yang dimampatkan, dan timbang wadah untuk menentukan jumlah keseluruhan massa dari formulasi yang dilepas ke dalam impaktor riam dari katup.



Keterangan :

1. Terbuat dari aluminium atau baja tahan karat
2. Susun pada rak
3. Lubang dengan diameter 19,0 dan licin
4. Potong tabung tepat 45° seperti gambar
5. Licinkan ujung-ujung sambungan untuk segel tahan bocor
6. Disusun dalam bentuk tetap untuk benang dengan ukuran 2,5 m, lubang dalam (ϕ 19,0) harus sesuai untuk mencegah seminimal mungkin ketidak teraturan
7. Lubang dengan diameter 31,5 dapat diubah agar tepat pada impaktor
8. Ukuran dalam mm

Gambar 2b Pintu induksi cuplikan terlihat dipasangkan pada impaktor riam

Dengan metode analisis yang dinyatakan dalam masing-masing monografi tentukan massa total obat yang ditampung dari tiap komponen.

Perhitungan Fraksi Terhirup dan Dosis Terhirup Fraksi terhirup dari dosis yang diberikan, atau dengan kata lain, *Median Diameter Massa Aerodinamik* dan *Simpangan Baku Geometrik* dihitung sebagai berikut: Hitung massa total, *A,* obat yang dikeluarkan dari bagian mulut inhaler. Hitung masssa total, *R,* dari obat yang ditemukan pada semua tingkat impaktor dan penyaring
akhir, jika digunakan, yang menangkap obat yang berada dalam rentang ukuran partikel terhirup untuk obat yang diuji. Ini adalah dosis terhirup. Hitung fraksi terhirup yang akan diberikan dari inhaler kepada pasien menggunakan rumus :

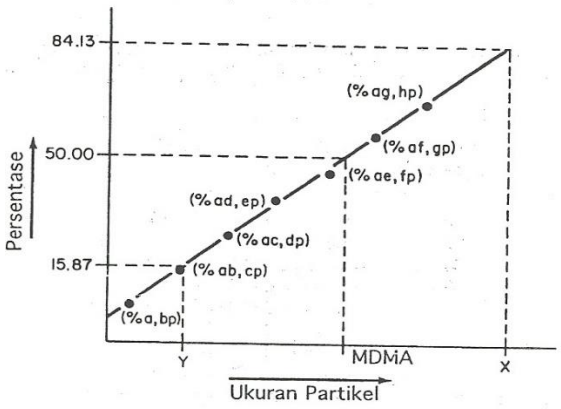
$$\frac{R}{A}$$

Median Diameter Massa Aerodinamik (MDMA) dari aerosol yang dikumpulkan dalam impaktor riam. Buat *Tabel Perolehan Persentase Kumulatif-Ukuran Partikel Kurang dari yang Dinyatakan* (*Tabel 1* dan *Tabel 2*) sebagai berikut. Hitung massa total, *B* dari obat yang dikumpulkan dalam impaktor riam. Mulai dengan obat yang terkumpul pada tingkat yang menangkap fraksi ukuran pertikel terkecil (yaitu pada penyaring akhir, jika digunakan), dan bagi massa obat ini dengan massa total obat, *B,* yang didapat di atas. Kalikan hasil bagi ini dengan 100 untuk mengubah menjadi persentase.

Masukkan persentase ini pada batas diameter efektif partikel pada tingkat di atasnya dalam susunan impaktor. Ulangi langkah ini untuk tiap tingkat selanjutnya menurut urutan menaik. Untuk setiap tingkat, tambahkan persentase massa yang diperoleh pada tingkat di bawahnya. Plot persentase massa kurang dari ukuran partikel yang dinyatakan terhadap ukuran partikel, di atas kertas logaritma, dan tarik garis lurus terbaik yang menghubungkan titik-titik. (lihat *Gambar 2c.*). Jika diperlukan, analisis persamaan regresi dengan pengurangan bobot dapat pula digunakan untuk mendapatkan hasil yang terbaik. Tentukan ukuran partikel pada waktu garis memotong ordinat 50%. Ukuran partikel ini merupakan perkiraan *Median Diameter Massa Aerodinamika (MMAD).*

Perhitungan simpangan baku geometrik Gunakan kurva logaritmik yang digunakan untuk menghitung *Median Diameter Massa Aerodinamik.* Jika garis tepat benar dengan data, maka distribusi ukuran merupakan log-normal, dan dapat dihitung *Simpangan Baku Geometrik.* Catat ukuran partikel pada waktu garis memotong ordinat 84,13%, nyatakan sebagai ukuran *X.* Catat ukuran partikel pada waktu garis memotong ordinat 15,87%, nyatakan sebagai ukuran *Y.* Hitung *Simpangan Baku Geometrik (SBG)* menggunakan rumus:

$$SBG = \sqrt{\frac{\text{Ukuran } X}{\text{Ukuran } Y}}$$



Gambar 2c Plot persentase massa lebih kecil dari ukuran terhadap partikel

Keseimbangan bahan Untuk memastikan validitas percobaan, hitmg keseimbangan bahan sebagai berikut. Hitung massa jumlah, *C,* dari obat yang dikumpulkan (dari batang hingga tingkat akhir impaktor). Tentukan massa jumlah formulasi yang dilepas dari wadah selama percobaan (bobot wadah sebelum pengambilan cuplikan dikurangi bobot sesudah pengambilan cuplikan). Hitung massa, *D,* dari obat yang diperkirakan dilepas dengan mengalikan massa formulasi yang dilepas dengan kadar obat dalam formulasi. Hitung persentase kesetimbangan bahan menggunakan rumus:

$$100\ (\frac{C}{D})$$

Keseimbangan bahan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%.

Tabel 1 Rangkuman Massa untuk Analisis

Massa dari bilasan batang katup			C
Massa dari bilasan bagian mulut			C
Massa dari bilasan leher	A		C
Massa dari bilasan pintu induksi	A		C
Massa dari impaktor bertingkat n	A	B	C
Jumlah massa	∑A	∑B	∑C

Impaktor Satu Tingkat Alat 2 Untuk menentukan fraksi ukuran partikel halus dari dosis yang dikeluarkan inhaler dosis terukur dengan cara inhalasi melalui penyemprot yang tersedia gunakan alat yang diuraikan dalam *Gambar 3,* seperti yang

dinyatakan dalam masing-masing monografi. Unit komponen pada *Gambar 3* dapat dilihat pada *Tabel 3*.

Bagian bawah alat dirancang sedemikian rupa hingga pada kecepatan aliran udara dalam sistem 60 liter per menit, maka batas ukuran efektif partikel aerodinamik (rata-rata) adalah 6,4 µm. Bagian atas alat menggunakan aliran udara vertikal ditiupkan pada permukaan cairan, membentuk pusaran (atau kantong) agar partikel obat ukuran lebih besar dari 6,4 µm dapat ditangkap secara efektif, mudah diambil untuk penetapan kadar secara kimia.

Sejumlah volume pelarut yang dinyatakan dalam masing-masing monografi, dimasukkan ke dalam labu penampung atas (*D*) (lihat *Gambar 3*). Labu penampung bawah, *H*, dan komponen alat dipasang, pastikan alat terpasang secara vertikal, keseluruhan alat cukup ditopang dan penjepit pada rakitan jet bagian bawah (*G*), tepat menyentuh dasar labu penampung (*H*). Sangat penting diperhatikan agar adaptor penyemprot (*A*), berada pada arah yang tepat sehingga bila unit bagian mulut penyemprot wadah bertekanan yang telah disiapkan, dipasang, akan tepat horizontal terhadap leher (*B*) sedangkan sumbu wadah berada pada posisi vertikal seperti halnya alat tersebut. Bagian kerongkongan alat harus dapat menyerupai gerakan kerongkongan pasien dan memungkinkan penyemprotan dan pengumpulan dosis terukur yang serupa dengan tujuan penggunaan.

Prosedur Hubungkan pompa dengan saluran keluar (*F*). aliran udara melalui alat, seperti yang terukur pada saluran masuk bagian kerongkongan (*B*); diatur pada pompa dengan volume 60 liter ± 5 liter per menit. Siapkan katup pengukuran inhaler pada penyemprot dengan emngocok selama 30 detik, buang satu semprotan dan ulangi langkah ini dalam jangka waktu 5 detik dari langkah pertama. Lepaskan wadah bertekanan dari penyemprot, dan cuci bagian dalam dan luar permukaan batang katup dan penyemprot, menggunakan pelarut yang sesuai. Sesudah pasangan penyemprot dan katup dikeringkan, hati-hati pasang lagi wadah bertekanan pada penyemprot. Gunakan penyemprotan udara untuk memastikan semua pelarut menguap. Kocok unit inhaler selama lebih kurang 30 detik, jalankan unit pompa dari alat penampung, dan pasangkan bagian mulut penyemprot pada bagian mulut adaptor (*A*).

Tabel 2 Perolehan persentase Kumulatif-Ukuran Partikel Kurang dari yang Dinyatakan [Tabel untuk Impaktor 8 Tingkat S_0 sampai dengan S_7 dengan Penyaring Akhir (PA)]

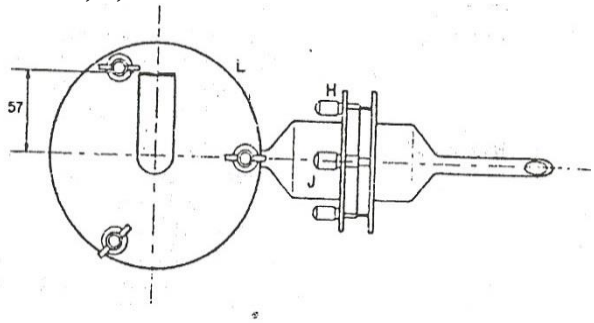
Tingkat impaktor	% obat terkumpul pada tiap tingkat	% Massa	Ukuran partikel
PA	(massa pada AF/B) x 100 = a%	a% + 0 = a%	ap
S7	(massa pada S7/B) x 100 = b%	b% + a% = ab%	bp
S6	(massa pada S6/B) x 100 = c%	c% + ab% = ac%	cp
S5	(massa pada S5/B) x 100 = d%	d% + ac% = ad%	dp
S4	(massa pada S4/B) x 100 = e%	e% + ad% = ae%	ep
S3	(massa pada S3/B) x 100 = f%	f% + ae% = af%	fp
S2	(massa pada S2/B) x 100 = g%	g% + af% = ag%	gp
S1	(massa pada S1/B) x 100 = h%	h% + ag% = ah%	hp
S0	(massa pada S0/B) x 100 = i%	i% + ah% = ih% = 100%	

Segera sesudah dipasang, semprotkan inhaler sekali dan lepaskan penyemprot dan wadah dari mulut adaptor. Kocok wadah selama tidak kurang dari 5 detik, pasangkan kembali pada mulut adaptor dan semprotkan lagi. Ulangi langkah yang sama sebanyak 8 kali lagi. Setelah rentang minimal 5 detik sesudah semprotan ke sepuluh, matikan pompa dan lepaskan peralatan. Menggunakan pelarut yang sesuai, cuci bagian dalam dari tabung saluran masuk (*E*), menuju labu penampung bawah (*H*), dan permukaan luar tabung yang masuk ke dalam labu. Kumpulkan cucian pada labu bawah. Pindahkan isi labu *H* ke dalam labu tentukur, bilas labu dengan pelarut yang sama, masukkan bilasan ke dalam labu tentukur dan encerkan dengan pelarut yang sesuai sampai tanda. Dengan menggunakan metode analisis seperti tertera pada masing-masing monografi, lakukan penetapan kuantitatif bahan aktif dalam larutan ini. Hitung jumlah bahan aktif yang dikumpulkan pada labu penampung bawah pada setiap semprotan melalui penyemprot, dan nyatakan hasil sebagai fraksi atau persentase (berturut-turut *Fraksi Terhirup* atau *Persentase Terhirup*) dari hasil rata-rata yang diperoleh dari penentuan *Keseragaman Kandungan Semprotan. Persentase Terhirup* memenuhi persyaratan seperti tertera pada masing-masing monografi.

Impaktor Satu Tingkat Alat 3 (*Gambar 4a* dan *Gambar 4b*) Alat terdiri dari satu saluran masuk

kerongkongan (*D*) yang bengkok tegak lurus, dijepitkan dengan labu tumbukan, dengan diameter internal 19 mm, dihubungkan dengan jet tumbukan (*E*) dan lempeng kaca masir (*G*). Lempeng tumbukan berada di dalam bejana tumbukan (*F*) dan lempeng dinaikkan dari dasar bejana dengan empat alat penyangga bentuk segi empat. Pada dinding ruangan diberi pelicin untuk memudahkan sambungan dinding gelas maupun rumah penyaring logam (*J*). Penutup (*L*), saluran masuk, dan jet tumbukan dieratkan pada bagian dasar bejana dengan tiga sekrup, bagian ini dpat ditanggalkan untuk keperluan penetapan kadar atau pembersihan. Badan alat ini biasanya dibuat dari aluminium keras, dan rumah penyaring dibuat dari kaca atau baja tahan karat.

Selama digunakan, penyemprotan aerosol (*B*) diatur posisinya, dan langsung dihubungkan dengan saluran masuk menggunakan alat penyambung yang sesuai (*C*), sehinga terbentuk sambungan kedap udara antara *B*, *C*, dan *D*.



Gambar 4b Impaktor Satu Tingkat Alat 3: Tampak Atas

A – Wadah inhalasi bertekanan
B – Penyemprot
C – Adaptor
D – Kerongkongan
E – Jet
F – Ruang tumbukan
G – Lempeng kaca masir
H – Klem penyaring dari baja tahan karat
J – Unit penyaring dari kaca atau baja tahan karat
K – Pompa vakum
L – Penutup aluminium ruang tumbukan
M – Cincin karet berbentuk O

Prosedur Pasang alat seperti pada *Gambar 4a* dan *Gambar 4b*. Letakkan adaptor penyemprot pada bagian ujung kerongkongan sedemikian rupa sehingga apabila dimasukkan ujung mulut penyemprot berada pada sumbu horizontal kerongkongan dan bagian terbuka penyemprot, yang dihubungkan wadah bertekanan berada paling atas dan pada bidang vertikal yang sama seperti bagian lain dari alat. Hubungkan pompa dengan saluran keluar alat, atur laju aliran udara melalui alat, sebagaimana terukur pada saluran masuk menuju kerongkongan sampai 60 liter ± 5 liter per menit. Pada laju aliran ini ukuran partikel aerodinamik efektif (rata-rata) adalah 9,8 µm.

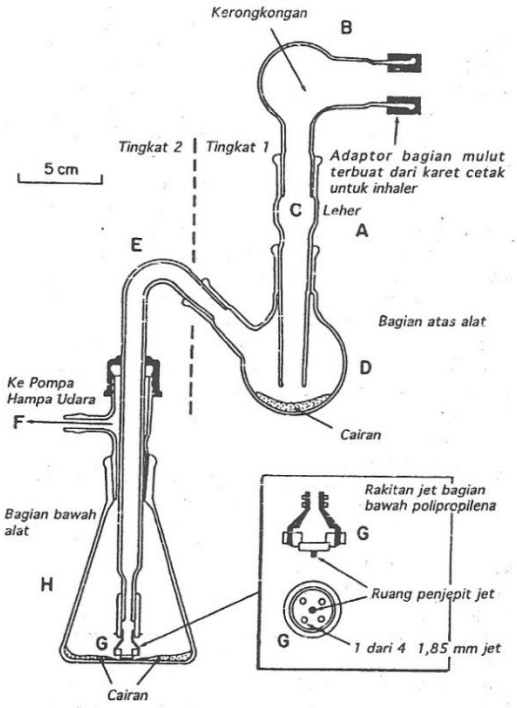
Persiapkan katup pengukur dengan mengocok wadah selama 30 detik, buang satu kali semprotan. Sesudah tidak kurang dari 5 detik ulangi pengocokan dan penyemprotan. Lepaskan wadah bertekanan dari penyemprotnya. Cuci penyemprot dan batang katup bagian dalam dan luar menggunakan pelarut yang sesuai.

Keringkan penyemprot dan unit katup menggunakan aliran udara bertekanan untuk memastikan agar semua pelarut hilang dari dinding batang penyemprot dan bagian dalam batang katup. Hati-hati tempatkan kembali wadah bertekanan dalam penyemprot. Kocok selama lebih kurang 30 detik, hidupkan pompa, dan pasangkan ujung bagian mulut penyemprot pada adaptor. Semprot satu kali dengan segera. Sesuai sifat formulasi sediaan, jika perlu lepaskan inhaler yang terpasang dari adaptor, kocok selama tidak kurang dari 5 detik, kembalikan ujung mulut penyemprot pada adaptor, dan semprot lagi. Ulangi langkah penyemprotan tersebut 8 kali, jika perlu lakukan pengocokan diantara tiap penyemprot. Sesudah semprotan ke sepuluh kali, tunggu selama tidak kurang dari 5 detik dan kemudian matikan pompa.

Tanggalkan peralatan, dan cuci unit penyaring dengan melewatkan pelarut yang dinyatakan pada monografi melalui penyaring dan tampung dalam gelas tentukur. Encerkan filtrat hingga tanda. Menggunakan metode analisis seperti dinyatakan dalam monografi, tentukan kandungan bahan aktif dalam larutan. Hitung jumlah bahan aktif yang terkumpul pada unit penyaringan setiap kali penyemprot alat. Jumlah bahan aktif memenuhi persyaratan seperti tertera pada masing-masing monografi.

Keseragaman Sediaan

Uji *Keseragaman kandungan* dipersyaratkan untuk inhaler dosis terukur bertekanan dan tidak bertekanan. Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi; diberlakukan kriteria persyaratan unit inhaler dosis terukur seperti tertera pada *Keseragaman Sediaan* <911>.



Gambar 3 Impaktor Satu Tingkat Alat 2

Tabel 3 Unit Komponen Impaktor Satu Tingkat Alat 2

Jenis/Bagian	Deskripsi	Kode identifikasi*	Ukuran dalam mm sesuai ISO
1. Adaptor bagian mulut	Adaptor terbuat dari karet cetak untuk bagian mulut penyemprot	A	
2. Kerongkongan	Labu alas bulat yang dimodifikasi	B	50 mL
	Saluran masuk terbuat dari kaca asah		29 / 32
	Saluran keluar terbuat dari kaca asah berbentuk kerucut		24 / 29
3. Bagian leher	Adaptor kaca yang dimodifikasi	C	
	Saluran masuk terbuat dari kaca asah		24 / 29
	Saluran keluar terbuat dari kaca asah berbentuk kerucut		24 / 29
	Saluran keluar di bawah dibuat dari tabung kaca berlubang presisi, dan diameter lubang		14
	Tabung kaca berlubang pada dindingnya, diameter eksternal		17
4. Labu penampung atas	Labu alas bulat yang dimodifikasi	D	100 mL
	Sambungan saluran masuk terbuat dari kaca asah,		24 / 29
	Sambungan saluran keluar terbuat dari kaca asah		14 / 23
5. Tabung penggandeng	Tabung kaca, berdinding ukuran medium, kerucut kaca asah	E	14 / 23
	Bagian lengkung dan bagian vertikal atas, diameter eksternal		13
	Bagian vertikal bawah, diameter eksternal		8

Jenis/Bagian	Deskripsi	Kode identifikasi*	Ukuran dalam mm sesuai ISO
6. Adaptor samping dengan ulir sekrup	Tutup sekrup plastik	F	28 / 13
	Cincin karet silikon		28 / 11
	Pencuci politef		28 / 11
	Ulir sekrup kaca, ukuran		28
	Saluran samping ke pompa vakum diameter lubang		11
7. Rakitan jet bagian bawah	Penyangga penyaring polipropilen yang dimodifiasi, ** dihubungkan dengan bagian vertikal bawah tabung penggandeng oleh tabung politef		
	Cawan sirkular asetal dengan 4 jet yang dirangkai pada lingkaran dan dengan penjepit jet	G	lihat gambar 2
	Diameter penjepit	G'	10
	Pengaman penjepit		2
			2
8. Labu penampung bawah	Labu Erlenmeyer	H	250 mL
	Saluran masuk terbuat dari kaca asah		24 / 29

Catatan : * Keterangan gambar 3
** Modifikasi penyaring penyangga Millipore Propillena Swinnex 13 atau penyangga yang setara

UJI DAYA SERAP <1221>

Metode I

Siapkan keranjang uji berbentuk silinder dengan bobot tidak lebih dari 3 g, terbuat dari kawat tembaga, berdiameter lebih kurang 0,4 mm, diameter silinder lebih kurang 5 cm dan tinggi 8 cm, dengan jarak antar kawat lebih kurang 2 cm. Ambil beberapa bagian kapas yang telah dimurnikan berbobot 1 g ± 0,05 g yang diambil dari 5 tempat yang berbeda dari kemasan dengan cara ditarik, tidak boleh digunting, masukkan kedalam keranjang dan timbang. Gantung keranjang lebih kurang 12 mm diatas permukaan air pada suhu 25º ± 1º, dan jatuhkan kedalam air. Hitung waktu dalam detik dengan pencatat waktu, sampai kapas terendam sempurna.

Angkat keranjang dari air, biarkan menetes selama 10 detik pada posisi horizontal, yang sama dan letakkan segera dalam wadah bertutup yang sudah ditara dan ditimbang, kurangi bobot keranjang uji dan bobot kapas, sehingga diperoleh bobot air yang diserap.

Metode II

Menggunakan alat penjepit contoh, lipat cuplikan yang berbobot 1 g menjadi empat (16 lipatan) dan ratakan permukaannya. Untuk kasa ukuran kecil, lipat seperlunya beberapa kali hingga diperoleh lipatan dengan panjang tidak lebih dari 8 cm. Biarkan contoh jatuh perlahan-lahan pada permukaan air bersuhu 20º dalam gelas piala berdiameter tidak kurang dari 12 cm dan berisi air setinggi 10 cm. Hitung waktu yang diperlukan oleh kasa untuk tenggelam dibawah permukaan air, menggunakan pencatat waktu. Ulangi percobaan dua kali menggunakan contoh selanjutnya dan hitung harga rata-rata.

UJI DISOLUSI <1231>

Uji ini digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan yang digunakan secara oral. Pada lampiran ini, satuan sediaan yang dimaksud adalah 1 tablet atau 1 kapsul atau sejumlah yang ditentukan. Dari jenis alat yang diuraikan di sini, gunakan salah satu sesuai dengan yang tertera dalam masing-masing monografi. Bila pada etiket dinyatakan bahwa sediaan bersalut enterik, sedangkan dalam masing-masing monografi, uji disolusi atau uji waktu hancur tidak secara khusus dinyatakan untuk sediaan lepas tunda, prosedur dan interpretasi yang tertera pada sediaan lepas tunda dapat digunakan, kecuali dinyatakan lain pada tiap monografi. Untuk kapsul gelatin keras atau lunak dan tablet salut gelatin, yang tidak memenuhi syarat uji disolusi ulangi uji sebagai berikut:

- Jika media disolusi yang dinyatakan pada masing-masing monografi adalah air atau media dengan pH kurang dari 6,8 gunakan media yang sama dengan penambahan pepsin yang dimurnikan hingga aktivitas tidak lebih dari 750.000 Unit per 1000 mL.
- Untuk media dengan pH 6,8 atau lebih besar, dapat ditambahkan pankreatin hingga aktivitas protease tidak lebih dari 1750 Unit FI per 1000 mL.

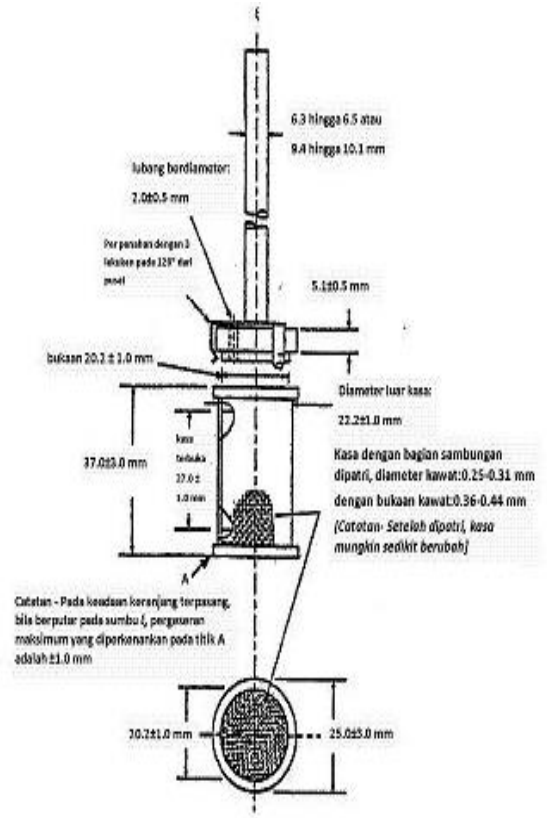
Baku pembanding Gunakan *Tablet lepas lambat Klorfeniramin Maleat BPFI,Tablet Prednison BPFI* .

ALAT

Alat 1 (Tipe Keranjang)

Alat terdiri dari sebuah wadah bertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan[1] lain yang inert; sebuah motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor; dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai, berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37^0 \pm 0{,}5^0$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan, goncangan atau getaran signifikan yang melebihi gerakan akibat perputaran alat pengaduk. Akan lebih baik apabila alat yang digunakan memungkinkan pengamatan contoh dan alat pengaduk selama pengujian berlangsung. Wadah disolusi berbentuk silinder dengan dasar setengah bola dengan dimensi dan kapasitas sebagai berikut: untuk kapasitas nominal 1000 mL, tinggi 160 mm hingga 210 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm; untuk yang berkapasitas nominal 2000 mL, tinggi 280 mm hingga 300 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm; untuk kapasitas nominal 4000 mL, tinggi 280 mm hingga 300 mm dan diameter dalam 145 mm hingga 155 mm. Tepi bagian atas wadah melebar. Untuk mencegah penguapan dapat digunakan suatu penutup[2] yang cocok. Batang logam berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada tiap titik dari sumbu vertikal wadah, berputar dengan halus dan tanpa goyangan yang berarti yang dapat mempengaruhi hasil uji. Suatu alat pengatur kecepatan digunakan sehingga memungkinkan untuk memilih kecepatan putaran yang dikehendaki dan mempertahankan kecepatan seperti tertera dalam masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4%.

Komponen batang logam dan keranjang yang merupakan bagian dari pengaduk terbuat dari baja tahan karat tipe 316 atau bahan lain yang inert sesuai dengan spesifikasi pada Gambar 1. Dapat juga digunakan keranjang berlapis emas setebal 0,0001 inci (2,5 μm). Sediaan dimasukkan ke dalam keranjang yang kering pada tiap awal pengujian. Selama pengujian berlangsung jarak antara bagian dasar dalam wadah dan keranjang adalah 25 mm ± 2 mm.

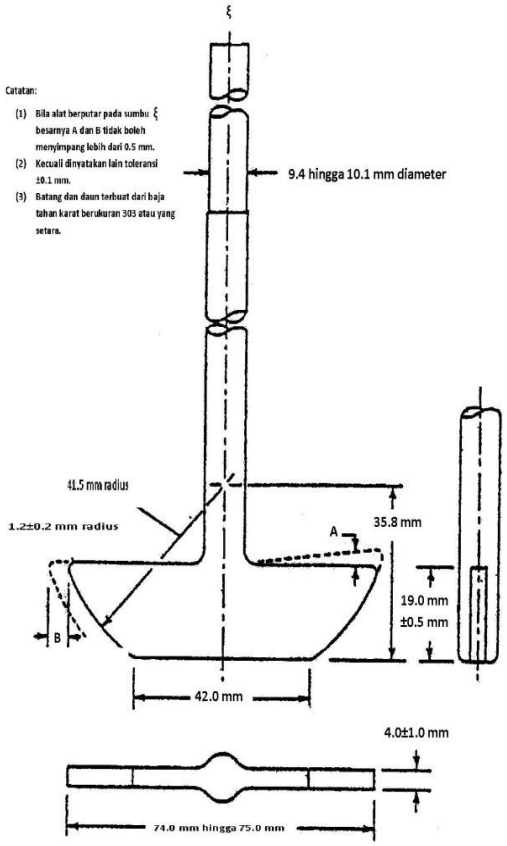


Gambar 1 Pengaduk Bentuk Keranjang

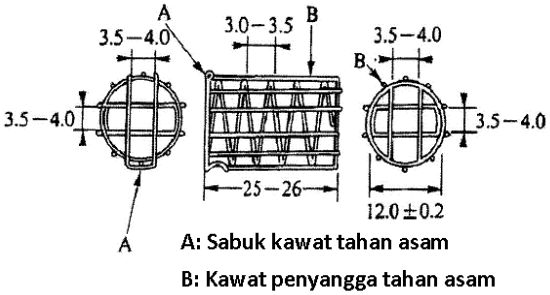
[1]Bahan tidak boleh menyerap, bereaksi, atau mengganggu spesimen yang diuji.
[2]Penutup yang digunakan tetap memberikan keleluasaan untuk memasukkan termometer dan pengambilan cuplikan

Alat 2 (Tipe Dayung)

Sama seperti Alat 1, kecuali pada alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Dayung memenuhi spesifikasi pada Gambar 2. Jarak 25 mm ± 2 mm antara daun dan bagian dalam dasar wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam yang merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai diputar. Sepotong kecil bahan yang tidak bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral dapat digunakan untuk mencegah mengapungnya sediaan. Alternatif pemberat (sinker) ditunjukkan pada Gambar 2a. Alat lain yang dapat mencegah mengapungnya sediaan dan telah divalidasi dapat digunakan.



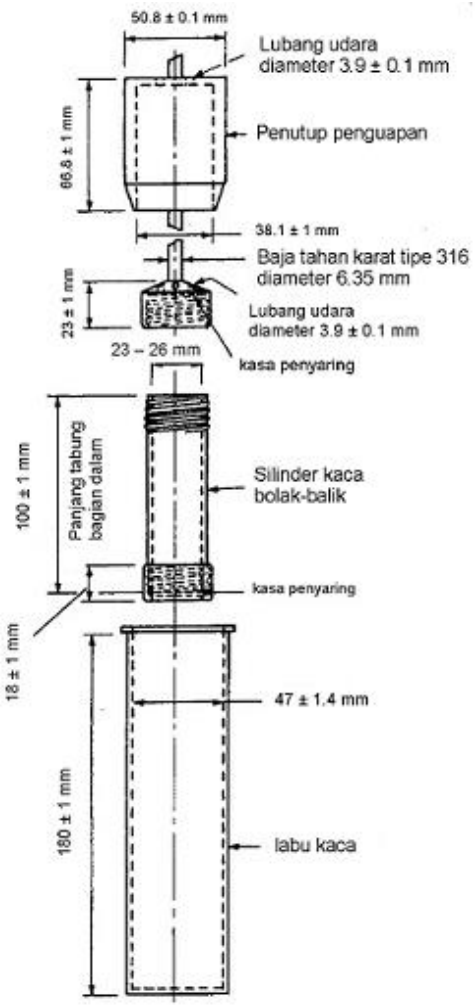
Gambar 2 Pengaduk Bentuk Dayung



Gambar 2a Pemberat (sinker)

Alat 3 (Silinder kaca Bolak-balik)

Alat terdiri dari satu rangkaian labu kaca beralas rata berbentuk silinder; rangkaian silinder kaca yang bergerak bolak balik; penyambung inert dari baja tahan karat (tipe 316 atau yang setara) dan kasa polipropilen yang terbuat dari bahan yang sesuai, inert dan tidak mengabsorbsi, dirancang untuk menyambungkan bagian atas dan alas silinder yang bergerak bolak balik; dan sebuah motor serta sebuah kemudi untuk menggerakkan silinder bolak balik secara vertikal dalam labu dan, jika perlu silinder dapat digeser secara horizontal dan diarahkan ke deretan labu yang lain. Labu tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai dengan ukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37^0 \pm 0{,}5^0$ selama pengujian berlangsung. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan, goncangan atau getaran signifikan di luar yang disebabkan oleh gerakan halus silinder yang bergerak turun-naik. Suatu alat pengatur kecepatan digunakan sehingga memungkinkan untuk memilih dan mempertahankan kecepatan bolak balik seperti tertera dalam monografi dalam batas lebih kurang 5%. Akan lebih baik apabila alat yang digunakan memungkinkan pengamatan contoh dan silinder selama pengujian berlangsung. Wadah dilengkapi dengan penutup yang berada tetap pada tempatnya untuk mencegah penguapan selama pengujian dilakukan. Setiap komponen harus memenuhi ukuran seperti tertera pada *Gambar 3* kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.



Gambar 3 Alat 3 (Silinder kaca bolak balik)

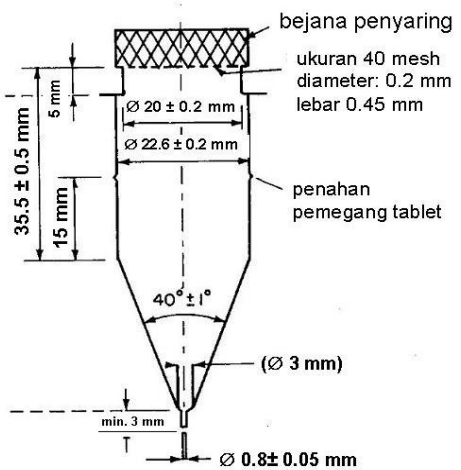
Alat 4 (Sel yang Dapat Dialiri)

Alat terdiri dari sebuah wadah dan sebuah pompa untuk *Media disolusi*; sebuah sel yang dapat dialiri; sebuah tangas air yang dapat mempertahankan suhu *Media disolusi* pada 37º ± 0,5º (*Gambar 2* dan *Gambar 3*). Ukuran sel dinyatakan dalam masing-masing monografi.

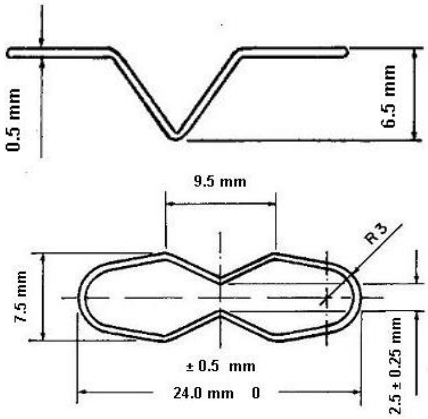
Pompa mendorong *Media disolusi* ke atas melalui pompa sel. Pompa memiliki kapasitas aliran antara 240 mL per jam dan 960 mL per jam, dengan laju alir baku 4 mL, 8 mL dan 16 mL per menit. Alat memberikan aliran konstan (± 5% dari laju alir); profil aliran adalah sinusoidal dengan 120 ± 10 pulsa/denyut per menit. Pompa tanpa denyut juga dapat digunakan. Bagaimanapun juga, uji disolusi menggunakan sel yang dapat dialiri harus memperhatikan laju aliran dan denyut.

Sel (*Gambar 4* dan *Gambar 5*) terbuat dari bahan yang inert dan transparan, dipasang vertikal dengan suatu sistem penyaring (seperti tertera pada masing-masing monografi) yang mencegah lepasnya partikel tidak larut dari bagian atas sel; diameter sel baku adalah 12 mm dan 22,6 mm; bagian bawah yang meruncing umumnya diisi dengan butiran kaca kecil dengan diameter lebih kurang 5 mm yang diletakkan pada bagian ujung untuk mencegah cairan masuk ke dalam tabung; terdapat suatu alat pemegang tablet (*Gambar 4a* dan *Gambar 5a*) untuk meletakkan bentuk sediaan tertentu, misalnya tablet tatahan. Sel tercelup dalam sebuah tangas air dan suhu dipertahankan 37º ± 0,5º.

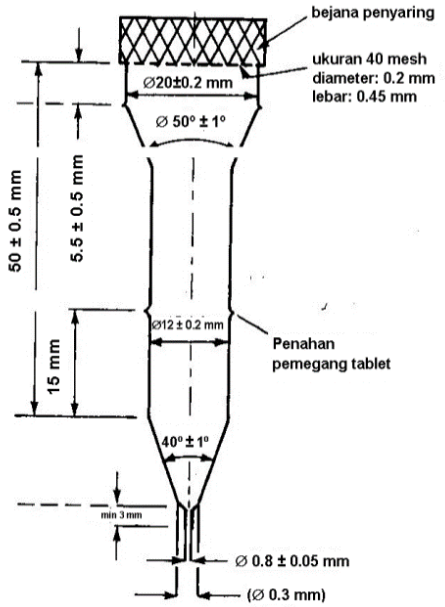
Alat menggunakan mekanisme penjepit dan dua cincin bentuk O untuk menahan sel. Pompa terpisah dari unit disolusi untuk melindungi unit disolusi dari getaran yang berasal dari pompa. Posisi pompa tidak boleh lebih tinggi dari posisi labu penampung. Sambungan pipa harus sependek mungkin. Gunakan pipa politef dengan diameter dalam 1,6 mm dan sambungan yang ujungnya melebar dan inert secara kimia.



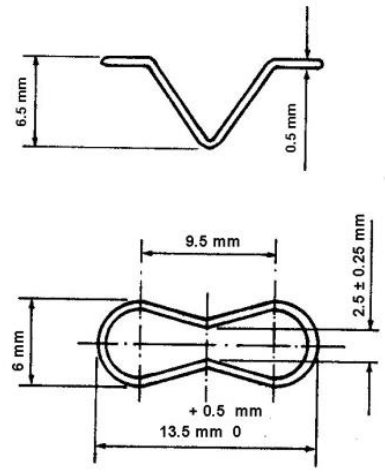
Gambar 4 Sel besar untuk tablet dan kapsul



Gambar 4a Alat pemegang tablet untuk sel besar



Gambar 5 Sel kecil untuk tablet dan kapsul



Gambar 5a Alat pemegang tablet untuk sel kecil

KESESUAIAN ALAT

Penetapan uji kesesuaian dari uji disolusi meliputi kesesuaian terhadap ukuran dan toleransi untuk alat seperti tersebut diatas. Sebagai tambahan, parameter uji kritis dipantau secara periodik selama pengujian, meliputi: volume, suhu media disolusi, kecepatan rotasi (alat 1 dan alat 2), kecepatan turun naik (alat 3) dan laju alir media (alat 4). Penetapan kinerja keberterimaan uji disolusi dilakukan secara periodik. Kesesuaian untuk masing masing alat dilakukan dengan verifikasi kinerja.

Verifikasi kinerja, Alat 1 dan 2 Lakukan pengujian masing-masing wadah menggunakan 1 tablet *Prednison BPFI* sesuai dengan kondisi operasional yang ditentukan.

Alat dianggap sesuai bila hasil yang diperoleh berada dalam rentang yang diperbolehkan seperti tertera pada sertifikat dari tablet yang bersangkutan.

Verifikasi kinerja, Alat 3 Lakukan pengujian masing-masing wadah menggunakan 1 tablet lepas lambat *Klorfeniramin Maleat BPFI* sesuai dengan kondisi operasional yang ditentukan. Alat dianggap sesuai bila hasil yang diperoleh berada dalam rentang yang diperbolehkan dalam sertifikat dari tablet yang bersangkutan.

PROSEDUR

Alat 1 dan Alat 2

SEDIAAN LEPAS SEGERA

Masukkan sejumlah volume (±1%) *Media disolusi* seperti tertera pada masing- masing monografi ke dalam wadah pada alat yang sesuai, jalankan pemanas alat hingga *Media disolusi* mencapai suhu 37º ± 0,5º, hentikan alat, angkat termometer. Masukkan 1 unit sediaan ke dalam masing-masing wadah, jaga agar gelembung udara tidak menempel pada permukaan sediaan, dan segera operasikan alat pada kecepatan yang sesuai dengan yang tertera pada masing-masing monografi. Dalam interval waktu yang ditentukan, atau pada tiap waktu yang tertera ambil sejumlah sampel pada daerah pertengahan antara permukaan *Media disolusi* dan bagian atas keranjang atau dayung, tidak kurang dari 1 cm dari dinding wadah *[Catatan Bila pengambilan sampel dinyatakan pada beberapa waktu, ganti jumlah volume alikot yang diambil dengan sejumlah volume Media disolusi yang sama yang bersuhu 37º, atau bila ini dapat menunjukkan bahwa penggantian media tidak diperlukan, lakukan koreksi perubahan volume pada perhitungan. Jaga labu tetap tertutup selama pengujian dan amati suhu pada saat pengadukan sesuai waktu yang dibutuhkan]*. Lakukan analisis seperti tertera pada masingmasing monografi, menggunakan metode penetapan kadar yang sesuai. *[Catatan : Larutan Uji disaring segera pada saat sampling kecuali proses penyaringan tidak diperlukan. Gunakan penyaring yang inert yang tidak menyebabkan absorbsi zat aktif atau dapat mempengaruhi analisis]*. Ulangi pengujian menggunakan sediaan uji tambahan bila diperlukan.

Bila digunakan alat otomatis untuk pengambilan sampel ataupun peralatan yang dimodifikasi, hasil verifikasi alat tersebut harus menunjukkan hasil yang sama dengan alat yang baku seperti tertera pada ketentuan umum.

Media disolusi Gunakan media disolusi yang sesuai seperti tertera pada masing-masing monografi. *Pengukuran volume dilakukan pada suhu antara 20º dan 25º* . Bila *Media disolusi* adalah suatu larutan dapar, atur pH larutan sedemikian hingga berada dalam batas 0,05 satuan pH yang tertera pada masing-masing monografi. *[Catatan Gas terlarut dapat membentuk gelembung yang dapat merubah hasil pengujian. Oleh karena itu gas terlarut harus dihilangkan terlebih dahulu sebelum pengujian dimulai. Salah satu metoda deaerasi sebagai berikut: Panaskan media, sambil diaduk perlahan, hingga suhu 41º, segera saring menggunakan vakum dengan penyaring berporositas 0,45µm atau kurang, dengan pengadukan yang kuat, dan pengadukan yang terus menerus sambil divakum selama lebih kurang 5 menit. Cara deaerasi lain yang sudah divalidasi dalam menghilangkan gas terlarut dapat digunakan]*.

Waktu Pengambilan cuplikan harus dilakukan pada waktu yang dinyatakan dengan toleransi ± 2%. Bila dalam spesifikasi hanya terdapat satu waktu, pengujian dapat diakhiri dalam waktu yang lebih singkat bila persyaratan jumlah minimum yang terlarut telah dipenuhi.

Prosedur untuk Gabungan sampel untuk sediaan lepas segera Gunakan prosedur ini bila prosedur untuk gabungan sampel dinyatakan pada masing- masing monografi. Lakukan seperti pada *Prosedur* pada *Alat 1* dan *Alat 2* pada sediaan lepas segera. Campur sejumlah sama filtrat larutan dari enam atau duabelas contoh yang diambil, dan gunakan gabungan sampel sebagai sampel uji. Tentukan nilai rata-rata jumlah zat terlarut dalam gabungan sampel.

SEDIAAN LEPAS LAMBAT

Lakukan sesuai dengan Sediaan lepas segera.

Media disolusi Lakukan seperti pada *Sediaan lepas segera.*

Waktu Waktu pengambilan cuplikan umumnya tiga titik, dinyatakan dalam satuan jam.

[Catatan Ganti alikot yang diambil untuk analisis dengan sejumlah volume sama media disolusi yang baru pada suhu yang dinyatakan dalam monografi atau jika dapat ditunjukkan bahwa penggantian media tidak diperlukan, lakukan koreksi terhadap perubahan volume dalam perhitungan. Jaga wadah agar selalu tertutup selama penetapan dan periksa suhu campuran uji pada waktu tertentu].

SEDIAAN LEPAS TUNDA

Gunakan metoda A atau metoda B dan alat yang ditentukan dalam masing-masing monografi. Kecuali dinyatakan lain pengambilan cuplikan harus dilakukan pada waktu yang dinyatakan dengan toleransi ± 2%.

Metode A

Prosedur (kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi)

Tahap asam Masukkan 750 mL *asam hidroklorida 0,1 N* dalam wadah dan pasang alat. Biarkan media hingga suhu 37º ± 0,5º. Masukkan satu satuan sediaan ke dalam alat, tutup wadah, jalankan alat pada kecepatan yang tertera pada masing-masing monografi.

Setelah 2 jam pengujian tahap asam, ambil sejumlah cairan alikot dan lanjutkan segera seperti tertera pada tahap dapar.

Lakukan penetapan kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan yang sesuai, seperti dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Tahap dapar [Catatan Lakukan penambahan dapar dan pengaturan pH dalam waktu tidak lebih dari 5 menit].

Jalankan alat pada kecepatan seperti tertera pada monografi, tambahkan 250 mL larutan *natrium fosfat berbasa tiga 0,2 M* yang bersuhu 37º±0,5º ke dalam labu. Jika perlu atur pH hingga 6,8 ± 0,05 dengan penambahan *asam hidroklorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2N*. Lanjutkan pengujian selama 45 menit atau selama waktu seperti dinyatakan pada masing-masing monografi. Pada akhir periode pengujian, ambil sejumlah cairan alikot. Lakukan penetapan kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan yang sesuai *seperti dinyatakan* dalam masing masing monografi.

Penetapan dapat diakhiri dalam periode yang lebih singkat dari yang dinyatakan untuk *Tahap dapar* bila persyaratan jumlah minimum terlarut dipenuhi pada waktu lebih awal.

Metode B

Prosedur (kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi)

Tahap asam Masukkan 1000 mL *asam hidroklorida 0,1 N* dalam labu dan pasang alat. Biarkan media hingga suhu 37º ± 0,5º. Masukkan satu unit sediaan ke dalam alat, tutup wadah, jalankan alat pada kecepatan yang tercantum dalam masing-masing monografi.

Setelah 2 jam pengujian tahap asam, ambil sejumlah cairan alikot dan lanjutkan segera seperti tercantum pada tahap dapar.

Lakukan penetapan kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan kadar yang sesuai, seperti yang tercantum pada masing-masing monografi.

Tahap dapar [Catatan Pada tahap ini gunakan dapar yang terlebih dahulu dipanaskan hingga suhu 37º ± 0,5º*].* Buang larutan asam dari labu, tambahkan ke dalam labu 1000 mL dapar fosfat pH 6,8, yang dibuat dengan cara mencampur asam hidroklorida 0,1 N dengan natrium phosfat berbasa tiga 0,2 M (3:1), jika perlu atur pH hingga 6,8 ± 0,05 dengan penambahan asam hidroklorida 2 N atau natrium hidroksida 2 N. *[Catatan Penggantian media disolusi dapat juga dilakukan dengan mengeluarkan labu berisi larutan asam dari alat dan menggantinya dengan labu lain yang berisi larutan dapar dan memindahkan sediaan uji ke dalam labu yang berisi larutan dapar tersebut]*

Jalankan kembali alat selama 45 menit atau selama waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi. Pada akhir periode pengujian, ambil sejumlah cairan alikot, lakukan penetapan kadar terhadap alikot menggunakan metoda penetapan yang sesuai *seperti dinyatakan* dalam masing-masing monografi.

Penetapan dapat diakhiri dalam periode yang lebih singkat dari yang dinyatakan untuk *Tahap dapar* bila persyaratan jumlah minimum terlarut dipenuhi pada waktu lebih awal.

Alat 3

SEDIAAN LEPAS SEGERA

Masukkan sejumlah volume media disolusi ke dalam labu, pasang alat, biarkan media disolusi hingga suhu 37º± 0,5º, keluarkan termometer dari alat. Masukkan satu unit sediaan pada masing- masing dari enam silinder, hati-hati jangan sampai ada gelembung udara pada permukaan tiap unit sediaan, segera jalankan alat seperti tertera pada masing-masing monografi. Pada gerakan turun naik, silinder bergerak melalui jarak total 9,9 cm hingga 10,1 cm. Dalam selang waktu yang dinyatakan atau pada setiap waktu yang dinyatakan, naikkan silinder, dan ambil sebagian larutan uji dari tengah-tengah antara permukaan media disolusi dan alas masing-masing labu. Lakukan penetapan kadar seperti tertera pada

masing-masing monografi. Jika perlu, ulangi pengujian dengan sediaan lain.

Media disolusi Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

SEDIAAN LEPAS LAMBAT

Lakukan seperti tertera pada *Sediaaan lepas segera* pada *Alat 3.*

Media disolusi
Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas lambat* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas lambat* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

Alat 4

SEDIAAN LEPAS SEGERA

Masukkan butiran kaca ke dalam sel seperti yang dinyatakan dalam masing-masing monografi. Masukkan 1 unit sediaan di atas butiran atau pada sebuah kawat pembawa jika dinyatakan dalam monografi. Pasang bagian atas penyaring, dan kencangkan bagian-bagiannya dengan penjepit yang sesuai. Masukkan *Media disolusi* yang sebelumnya sudah dipanaskan hingga suhu 37º ± 0,5º dengan pompa melalui bagian dasar sel dengan laju alir seperti tertera pada masing-masing monografi dan ukur dengan ketelitian 5%. Kumpulkan larutan tiap fraksi pada tiap waktu yang ditentukan. Lakukan penetapan kadar seperti tertera pada masing-masing monografi. Jika perlu ulangi pengujian dengan sediaan lain.

Media disolusi Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

SEDIAAN LEPAS LAMBAT

Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 4.*

Media disolusi Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 4.*

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas segera* pada *Alat 4.*

SEDIAAN LEPAS TUNDA

Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas tunda,* pada *Alat 1* dan *Alat 2* menggunakan media yang telah ditentukan.

Waktu Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas tunda* pada *Alat 1* dan *Alat 2*.

INTERPRETASI

Sediaan Lepas Segera

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut dari unit sediaan yang diuji sesuai dengan *Tabel keberterimaan 1*. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap S_1 atau S_2. Harga *Q* adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase kadar pada etiket, angka 5%, 15%, dan 25% dalam tabel adalah persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket, dengan demikian mempunyai arti yang sama dengan *Q*.

Tabel Keberterimaan 1

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Keberterimaan
S_1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari *Q* + 5%
S_2	6	Rata-rata dari 12 unit (S_1 + S_2) adalah sama dengan atau lebih besar dari *Q*, dan tidak satu unitpun yang lebih kecil dari *Q* – 15%
S_3	12	Rata-rata dari 24 unit (S_1 +S_2+S_3) adalah sama atau lebih besar dari *Q*, tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dari *Q* – 15% dan tidak satu unitpun yang lebih kecil dari *Q* – 25%.

Sediaan lepas segera gabungan sampel Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut dari *Gabungan sampel* sesuai dengan *Tabel keberterimaan* 2. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap S_1 atau S_2. Harga *Q* adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket.

Tabel Keberterimaan Gabungan sampel

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Keberterimaan
S_1	6	Rata-rata jumlah zat terlarut tidak kurang dari *Q* + 10%

S_2	6	Rata-rata jumlah zat terlarut (S_1 + S_2) adalah sama dengan atau lebih besar dari *Q* + 5%
S_3	12	Rata-rata jumlah zat terlarut (S_1 + S_2 + S_3) adalah sama atau lebih besar dari Q

Sediaan Lepas Lambat

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut dari unit sediaan yang diuji sesuai dengan *Tabel keberterimaan 3*. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap L_1 atau L_2. Harga *Q* adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket. Q adalah nilai rata-rata dari Qi, jumlah zat aktif yang terlarut pada tiap-tiap dosis per interval waktu. Jika dalam monografi menyatakan lebih dari satu rentang waktu, kriteria keberterimaan pada *Tabel keberterimaan 3* berlaku pada masing-masing rentang waktu.

Tabel Keberterimaan 2

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Keberterimaan
L_1	6	Tidak satu nilaipun diluar rentang keberterimaan yang dinyatakan dan tidak satupun nilai yang kurang dari jumlah yang dinyatakan pada waktu penetapan akhir.
L_2	6	Nilai rata-rata dari 12 unit sediaan (L_1 +L_2) terletak dalam tiap rentang keberterimaan yang dinyatakan dan tidak kurang dari jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir; tidak satupun yang lebih 10% dari jumlah yang tertera pada etiket diluar tiap rentang keberterimaan yang dinyatakan; dan tidak ada satupun yang lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di bawah jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir.
L_3	12	Nilai rata-rata dari 24 unit sediaan (L_1 +L_2+L_3) terletak dalam tiap rentang keberterimaan yang dinyatakan dan tidak kurang dari jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir; tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang diuji lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar rentang yang dinyatakan; tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang diuji lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di bawah jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir; dan tidak satupun dari keseluruh unit yang diuji lebih dari 20% dari jumlah yang tertera pada etiket diluar tiap rentang yang dinyatakan, atau lebih dari 20% dari jumlah yang tertera pada etiket di bawah jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir.

Sediaan Lepas Tunda

Tahap asam

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan tahap tersebut dipenuhi jika jumlah zat aktif terlarut berdasarkan persentase kandungan yang tertera pada etiket sesuai dengan *Tabel keberterimaan 4*. Lakukan penetapan sampai tahap 3 kecuali jika kedua tahap asam dan dapar memenuhi persyaratan pada tahap sebelumnya.

Tabel Keberterimaan 3

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Keberterimaan
A_1	6	Tidak satupun jumlah zat aktif yang terlarut melebihi 10%.
A_2	6	Rata-rata jumlah zat aktif yang terlarut dari 12 unit sediaan (A_1+A_2) tidak lebih dari 10% dan tidak satu unitpun dari jumlah zat aktif yang terlarut lebih dari 25%.
A_3	12	Rata-rata jumlah zat aktif yang terlarut dari 24 unit sediaan (A_1+A_2+ A_3) tidak lebih dari 10%, dan tidak satupun dari jumlah zat aktif terlarut lebih dari 25%.

Tahap dapar

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi jika jumlah zat aktif terlarut dari unit sediaan uji memenuhi *Tabel keberterimaan 5*. Lakukan penetapan hingga tahap 3 kecuali hasil pada tahap sebelumnya telah memenuhi. Nilai Q pada *Tabel keberterimaan 5* adalah 75% terlarut, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi. Nilai Q yang dinyatakan pada masing-masing monografi adalah jumlah total zat aktif terlarut pada kedua tahap asam dan tahap dapar, dinyatakan dalam persen terhadap kadar yang tertera pada etiket. Nilai 5%, 15% dan 25% pada *Tabel keberterimaan 5* adalah persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket hingga nilai-nilai ini dan Q memilki satuan yang sama.

Tabel Keberterimaan 4

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Keberterimaan
B_1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari Q + 5%.

B_2	6	Rata-rata dari 12 unit sediaan (B_1+B_2) sama atau lebih besar dari Q dan tidak satu unit sediaan pun yang kurang dari Q-15%.
B_3	12	Rata-rata dari 24 unit sediaan (B_1+B_2+ B_3) sama atau lebih besar dari Q, tidak lebih dari 2 unit sediaan kurang dari Q-15% dan tidak satu unitpun yang kurang dari Q-25%.

UJI SALEP MATA <1241>

Bahan tambahan Bahan-bahan yang sesuai boleh ditambahkan pada salep mata untuk meningkatkan kestabilan atau kegunaan, kecuali jika dilarang pada masing-masing monografi dengan syarat tidak berbahaya dalam jumlah yang diberikan dan tidak boleh mempengaruhi efek terapi atau respons pada penetapan kadar dan pengujian yang spesifik. Pada sediaan untuk penggunaan mata, tidak boleh ditambahkan zat warna, semata-mata untuk tujuan pewarnaan pada sediaan akhir.

Bahan atau campuran bahan yang sesuai untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme harus ditambahkan ke dalam salep mata yang dikemas dalam wadah untuk pemakaian ganda, tanpa memperhatikan metode sterilisasinya, kecuali jika disebutkan dalam masing-masing monografi, atau formula tersebut bersifat bakteriostatik. Bahan tersebut digunakan dalam kadar tertentu yang akan mencegah pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme dalam salep mata seperti tertera pada *Uji Efektivitas Pengawet Antimikroba* <61> dan *Kandungan Zat Antimikroba* <441>. Proses sterilisasi dilakukan pada produk akhir atau semua bahan jika salep dibuat dengan cara aseptis, seperti tertera pada *Bahan Tambahan* dalam *Ketentuan Umum* dan *Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas Bahan Kompendia* <1371>. Salep mata dikemas dalam wadah dosis tunggal, tidak memerlukan tambahan bahan antibakteri; tetapi, harus tetap memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>.

Wadah Wadah termasuk penutup untuk salep mata tidak boleh berinteraksi secara fisika atau kimia dalam bentuk apapun dengan sediaan yang dapat mengubah kekuatan, mutu atau kemurniaan di luar persyaratan resmi pada kondisi umum atau biasa pada saat penanganan, pengiriman, penyimpanan, penjualan dan penggunaan seperti tertera pada *Wadah untuk artikel yang ditujukan pada penggunaan Sediaan Mata* dalam *Ketentuan Umum*.

Partikel logam Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan Partikel Logam dalam Salep Mata* <1061>

Kebocoran Pilih 10 tube salep mata, dengan segel khusus jika disebutkan. Bersihkan dan keringkan baik-baik permukaan luar tiap tube dengan kain penyerap. Letakkan tube pada posisi horizontal di atas lembaran kertas penyerap dalam oven dengan suhu yang di atur pada 60 º ± 3º selama 8 jam. Tidak boleh terjadi kebocoran yang berarti selama atau setelah pengujian selesai (Abaikan bekas salep yang diperkirakan berasal bagian luar dimana terdapat lipatan dari tube atau dari bagian ulir tutup tube). Jika terdapat bocoran pada satu tube tetapi tidak lebih dari satu tube; ulangi pengujian dengan tambahan 20 tube salep. Pengujian memenuhi syarat jika tidak ada satupun kebocoran diamati dari 10 tube uji pertama, atau kebocoran yang diamati tidak lebih dari satu dari 30 tube yang diuji.

UJI WAKTU HANCUR <1251>

Uji ini dimaksudkan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera dalam masing-masing monografi, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet atau kapsul digunakan sebagai tablet isap atau dikunyah atau dirancang untuk pelepasan kandungan obat secara bertahap dalam jangka waktu tertentu atau melepaskan obat dalam dua periode berbeda atau lebih dengan jarak waktu yang jelas di antara periode pelepasan tersebut. Tetapkan jenis sediaan yang akan diuji dari etiket serta dari pengamatan dan gunakan prosedur yang tepat untuk 6 unit sediaan atau lebih.

Uji waktu hancur tidak menyatakan bahwa sediaan atau bahan aktifnya terlarut sempurna. Sediaan dinyatakan hancur sempurna bila sisa sediaan, yang tertinggal pada kasa alat uji merupakan massa lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas. Kecuali bagian dari penyalut atau cangkang kapsul yang tidak larut.

Alat

Alat terdiri atas suatu rangkaian keranjang, gelas piala berukuran 1000 mL, dengan tinggi 138 hingga 160 mm dan diameter dalam 97 hingga 115 mm, thermostat untuk memanaskan cairan media antara 35º hingga 39º dan alat untuk menaikturunkan keranjang dalam cairan media pada frekuensi yang tetap antara 29 hingga 32 kali per menit melalui jarak tidak kurang dari 53 mm dan tidak lebih dari 57 mm. Volume cairan dalam wadah sedemikian sehingga pada titik tertinggi gerakan ke atas, kawat kasa berada paling sedikit 15 mm di bawah permukaan cairan dan pada gerakan ke bawah berjarak tidak kurang dari 25 mm dari dasar wadah. Waktu yang diperlukan bergerak ke atas adalah sama dengan waktu yang diperlukan untuk bergerak ke bawah dan perubahan pada arah gerakan merupakan perubahan yang halus, bukan gerakan yang tiba-tiba dan kasar. Rangkaian keranjang bergerak vertikal sepanjang sumbunya,

tanpa gerakan horizontal yang berarti atau gerakan sumbu dari posisi vertikalnya.

Rangkaian keranjang Rangkaian keranjang terdiri atas 6 tabung transparan yang kedua ujungnya terbuka, masing-masing dengan panjang 77,5 ± 2,5 mm, diameter dalam 20,7 hingga 23 mm dan tebal dinding 1,0 hingga 2,8 mm, tabung-tabung ditahan pada posisi vertikal oleh dua lempengan plastik, masing-masing dengan diameter 88 hingga 92 mm, tebal 5 hingga 8,5 mm, dengan enam buah lubang, masing-masing berdiameter 22 hingga 26 mm dan berjarak sama dari pusat lempengan maupun antara lubang satu dengan lainnya. Pada permukaan bawah lempengan dipasang suatu kasa baja tahan karat berukuran 10 mesh nomor 23 (0,025 inci). Bagian-bagian alat dirangkai dan dikencangkan oleh tiga buah baut melalui kedua lempengan plastik. Suatu alat pengait dipasang pada alat yang menaikturunkan rangkaian keranjang melalui satu titik pada sumbunya, digunakan untuk menggantungkan rangkaian keranjang.

Rancangan rangkaian keranjang dapat sedikit berbeda asalkan spesifikasi tabung kaca dan ukuran kasa dipertahankan.

Cakram Penggunaan cakram hanya diijinkan apabila tertera pada masing-masing monografi. Tiap tabung mempunyai cakram berbentuk silinder dengan perforasi, tebal 9,5 ± 0,15 mm dan diameter 20,7 ± 0,15 mm. Cakram dibuat dari bahan plastik transparan yang sesuai, mempunyai bobot jenis antara 1,18 hingga 1,20. Terdapat lima lubang berukuran 2 ± 0,1 mm yang tembus dari atas ke bawah, salah satu lubang melalui sumbu silinder, sedangkan lubang lain paralel terhadapnya dengan radius jarak 6 ± 0,2 mm. Pada sisi silinder terdapat 4 lekukan dengan jarak sama berbentuk V yang tegak lurus terhadap ujung silinder. Sisi paralel trapesoid pada dasar mempunyai panjang 1,6±0,1 mm dan ujung bawah terletak 1,5 hingga 1,8 mm dari keliling silinder. Sisi paralel pada bawah silinder mempunyai panjang 9,4±0,2 mm, dan tengahnya terletak pada kedalaman 2,6±0,1 mm dari keliling silinder. Seluruh permukaan cakram licin. Jika penggunaan cakram dicantumkan dalam masing-masing monografi, tambahkan cakram pada masing-masing tabung dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur*.

Prosedur

Tablet tidak bersalut Masukkan 1 tablet pada masing-masing 6 tabung dari keranjang, jika dinyatakan masukkan 1 cakram pada tiap tabung. Jalankan alat, gunakan air bersuhu 37 ±2° sebagai media kecuali dinyatakan menggunakan cairan lain dalam masing-masing monografi. Pada akhir batas waktu seperti tertera pada monografi, angkat keranjang dan amati semua tablet: semua tablet harus hancur sempurna. Bila 1 atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Tablet bersalut bukan enterik

Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Tablet tidak bersalut*, amati tablet dalam batas waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Tablet lepas tunda atau **tablet salut enterik** Masukkan 1 tablet pada masing-masing 6 tabung dari keranjang, bila tablet mempunyai salut gula yang dapat larut, celupkan keranjang dalam air pada suhu kamar selama 5 menit.

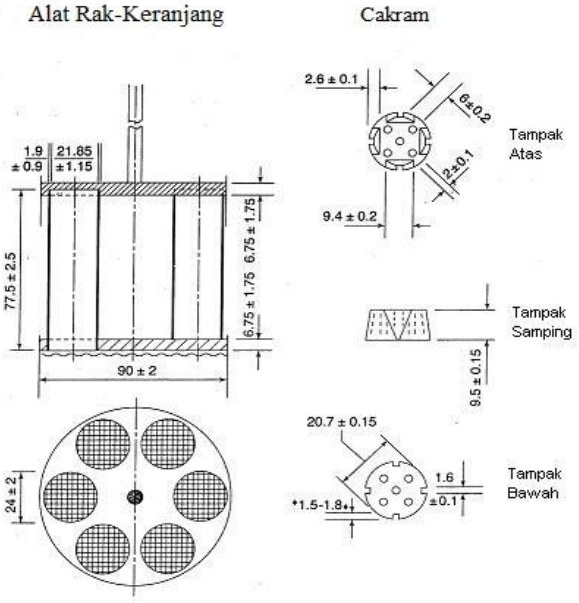
Tanpa menggunakan cakram jalankan alat, gunakan *cairan lambung buatan LP* bersuhu 37 ± 2° sebagai media. Setelah alat dijalankan selama satu jam, angkat keranjang dan amati semua tablet: tablet tidak hancur, retak, atau menjadi lunak. Jalankan alat, gunakan *cairan usus buatan LP* bersuhu 37 ± 2° sebagai media, selama jangka waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi. Angkat keranjang dan amati semua tablet: semua tablet hancur sempurna. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Tablet bukal Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Tablet tidak bersalut*. Setelah 4 jam, angkat keranjang dan amati semua tablet: semua tablet harus hancur. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Tablet sublingual Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Tablet tidak bersalut* . Amati tablet dalam batas waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi: semua tablet harus hancur. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Kapsul gelatin keras Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Tablet tidak bersalut*, tanpa menggunakan cakram. Sebagai pengganti cakram digunakan suatu kasa berukuran 10 mesh seperti yang diuraikan pada rangkaian keranjang, kasa ini ditempatkan pada permukaan lempengan atas dari rangkaian keranjang. Amati kapsul dalam batas waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi, semua kapsul hancur, kecuali bagian dari cangkang kapsul. Bila 1 kapsul atau 2 kapsul tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 kapsul lainnya: tidak kurang 16 dari 18 kapsul yang diuji harus hancur sempurna.

Kapsul gelatin lunak Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Kapsul gelatin keras*.



VOLUME TERPINDAHKAN <1261>

Uji berikut dirancang sebagai jaminan bahwa cairan oral yang dikemas dengan volume yang tertera pada etiket tidak lebih dari 250 mL, yang tersedia dalam bentuk sediaan cair atau sediaan cair yang dikonstitusi dari bentuk padat dengan penambahan bahan pembawa tertentu dengan volume yang ditentukan, jika dipindahkan dari wadah asli, akan memberikan volume terpindahkan sediaan seperti tertera pada etiket.Uji ini tidak ditujukan untuk sediaan wadah dosis tunggal, jika dalam monografi tertera *Keseragaman sediaan* <911>.

PERSIAPAN UJI

Untuk penetapan volume terpindahkan, pilih tidak kurang dari 30 wadah, dan selanjutnya ikuti prosedur berikut untuk bentuk sediaan tersebut.

Larutan oral, suspensi oral dan bentuk sediaan cairan oral lain Kocok isi dari 10 wadah satu persatu.

Serbuk dalam wadah dosis ganda yang mencantumkan penandaan volume untuk cairan oral yang dihasilkan bila serbuk dikonstitusi dengan sejumlah pembawa seperti tertera pada etiket Konstitusi 10 wadah dengan volume pembawa seperti tertera pada etiket, ukur saksama, dan kocok satu per satu.

PROSEDUR

Tuang perlahan-lahan isi dari tiap wadah ke dalam gelas ukur tidak lebih dari dua setengah kali volume yang diukur dan telah dikalibrasi, secara hati-hati untuk menghindarkan pembentukan gelembung udara pada waktu penuangan dan diamkan selama tidak lebih dari 30 menit untuk wadah dosis ganda dan 5 menit untuk wadah dosis tunggal kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

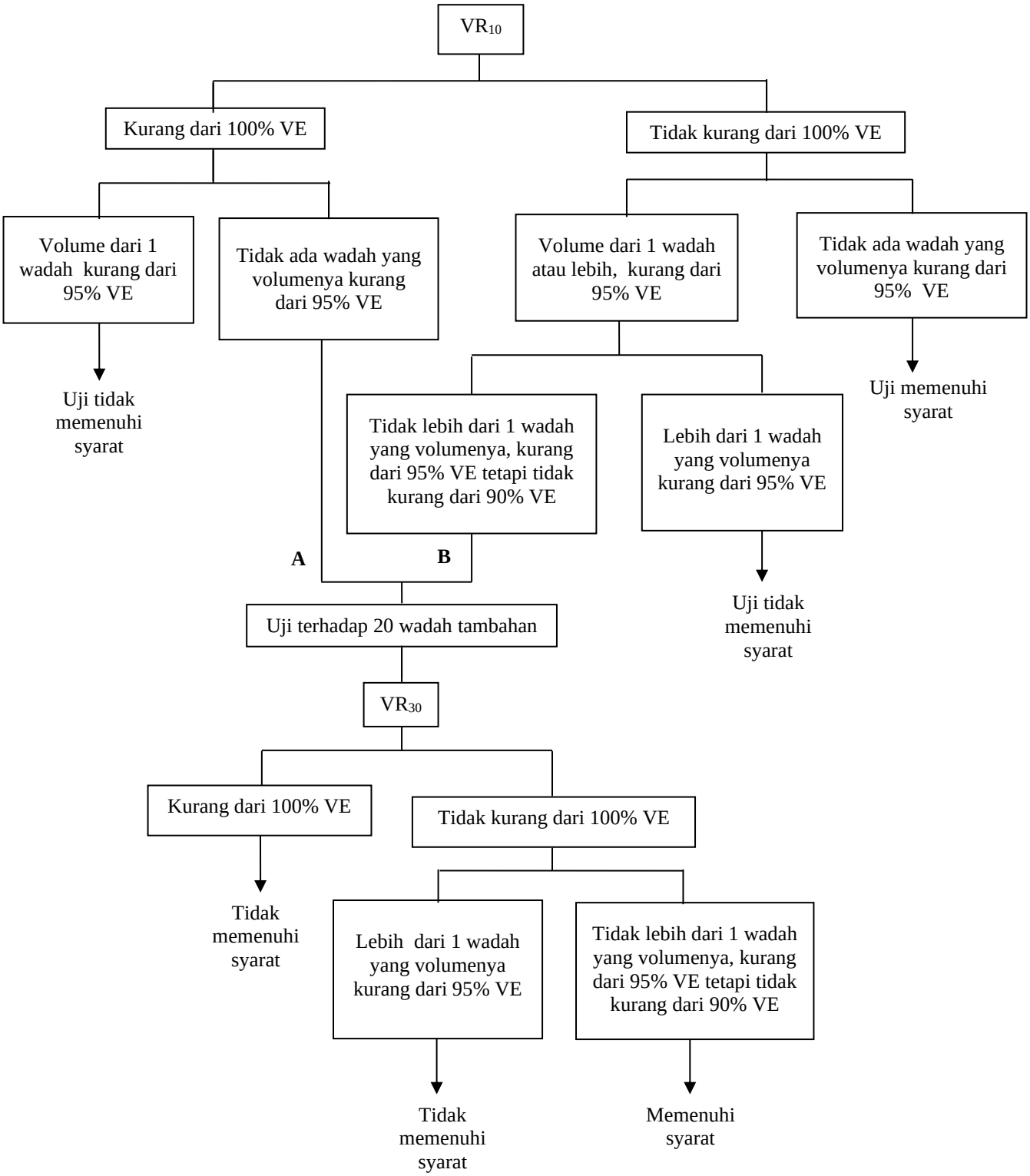
Jika telah bebas dari gelembung udara, ukur volume dari tiap campuran. Untuk sediaan volume kecil yang dikemas dalam wadah dosis tunggal, volume dapat dihitung sebagai berikut: (1) keluarkan isi dari wadah ke dalam wadah yang sesuai dan telah ditara (biarkan mengalir sampai tidak lebih dari 5 detik); (2) tentukan bobot isi dari wadah; dan (3) hitung volume setelah penetapan bobot jenis.

KRITERIA KEBERTERIMAAN

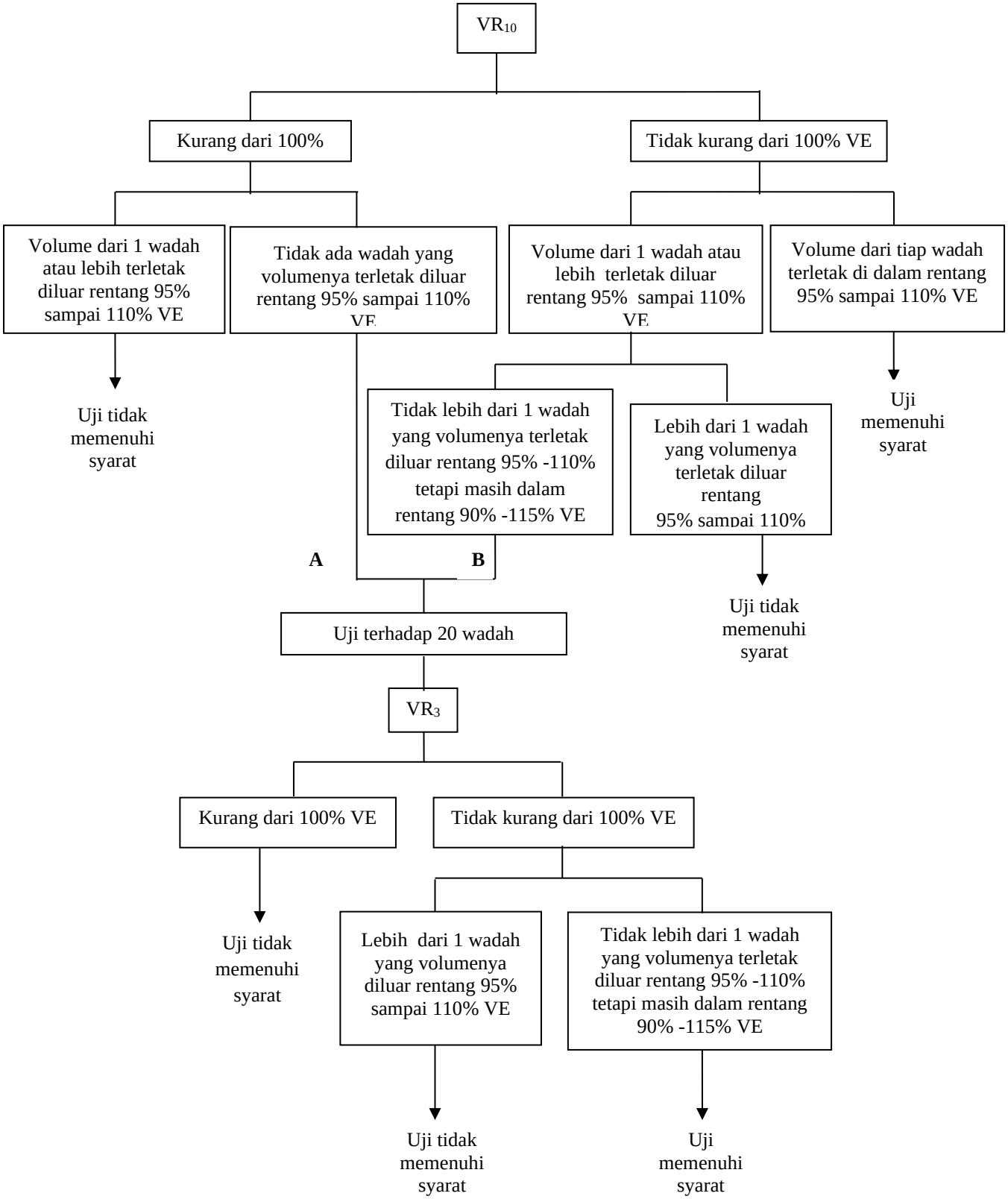
Gunakan kriteria berikut untuk menentukan pemenuhan syarat uji.

Untuk sediaan wadah dosis ganda Memenuhi syarat seperti tertera pada *Gambar 1*. Volume rata-rata cairan yang diperoleh dari 10 wadah tidak kurang dari 100%, dan tidak ada satu wadahpun volumenya kurang dari 95% dari volume yang tertera pada etiket. Jika A adalah volume rata-rata kurang dari 100% dari volume yang tertera pada etiket, tetapi tidak ada satu wadahpun volumenya kurang dari 95% dari volume yang tertera pada etiket, atau B adalah volume rata-rata tidak kurang dari 100% dan tidak lebih dari satu wadah yang volumenya kurang dari 95%, tetapi tidak kurang dari 90% dari volume yang tertera pada etiket, lakukan uji terhadap 20 wadah tambahan. Volume rata-rata cairan yang diperoleh dari 30 wadah tidak kurang dari 100% dari volume yang tertera pada etiket, dan volume cairan yang diperoleh tidak lebih dari satu dari 30 wadah yang volumenya kurang dari 95%, tetapi tidak kurang dari 90% dari volume yang tertera pada etiket.

Untuk sediaan wadah dosis tunggal Memenuhi syarat seperti tertera pada *Gambar 2*. Volume rata-rata cairan yang diperoleh dari 10 wadah tidak kurang dari 100%, dan volume dari masing-masing wadah dari 10 wadah terletak dalam rentang 95% sampai 110% dari volume yang tertera pada etiket. Jika A adalah volume rata-rata kurang dari 100% dari volume yang tertera pada etiket, tetapi tidak ada satu wadah pun volumenya terletak diluar rentang 95% sampai 110% dari volume yang tertera pada etiket, atau B adalah volume rata-rata tidak kurang dari 100% dan tidak lebih dari satu wadah yang volumenya diluar rentang 95% sampai 110%, tetapi dalam rentang 90% sampai 115%, lakukan uji terhadap 20 wadah tambahan. Volume rata-rata cairan yang diperoleh dari 30 wadah tidak kurang dari 100% dari volume yang tertera pada etiket, dan tidak lebih dari satu dari 30 wadah volumenya diluar rentang 95% sampai 110%, tetapi masih dalam rentang 90% sampai 115% dari volume yang tertera pada etiket.



Gambar 1. Alur skema untuk wadah dosis ganda (VR = Volume rata-rata, VE = Volume yang tertera pada etiket).



Gambar 2 Alur skema untuk wadah dosis tunggal (VR = Volume rata- rata; VE = Volume yang tertera pada etiket).

WADAH <1271>

WADAH KACA

Wadah kaca untuk penggunaan farmasi adalah wadah yang berkontak langsung dengan sediaan farmasi. Kaca yang digunakan untuk wadah sediaan farmasi terbuat dari kaca borosilikat (netral) atau kaca soda kapur. Kaca borosilikat mengandung sejumlah oksida borat, alumunium oksida, alkali dan atau oksida alkali dan oksida alkali tanah. Kaca borosilikat mempunyai ketahanan hidrolitik tinggi dan ketahanan kejut panas yang tinggi, karena sifat khas komposisi kimia kaca tersebut; kaca ini dikelompokkan sebagai kaca Tipe I. Kaca soda kapur adalah kaca silika yang mengandung oksida logam alkali, terutama natrium oksida dan oksida alkali tanah, terutama kalsium oksida. Kaca soda kapur mempunyai ketahanan hidrolitik menengah karena sifat khas komposisi kimia kaca tersebut; kaca ini dikelompokkan sebagai kaca Tipe III. Permukaan bagian dalam wadah kaca dapat dilapisi, misalnya untuk meningkatkan ketahanan hidrolitik. Pelapisan wadah kaca Tipe III dapat meningkatkan ketahanan hidrolitik dari menengah ke tingkat lebih tinggi, sehingga terjadi perubahan pengelompokkan menjadi kaca Tipe II.

Rekomendasi berikut dapat digunakan untuk kesesuaian tipe wadah kaca yang sesuai untuk wadah sediaan farmasi, berdasarkan uji ketahanan hidrolitik. Wadah kaca Tipe I umumnya digunakan untuk sediaan parenteral dan bukan parenteral. Wadah kaca Tipe II biasanya digunakan untuk kemasan sediaan produk cair parenteral dan bukan parenteral bersifat asam dan netral. Wadah kaca Tipe II (kesesuaian ditunjukkan dengan data stabilitas) digunakan untuk sediaan parenteral bersifat alkali. Wadah kaca Tipe III soda kapur biasanya tidak digunakan untuk sediaan parenteral atau serbuk untuk parenteral, kecuali jika data uji stabilitas yang sesuai menunjukkan bahwa kaca Tipe III tersebut memenuhi syarat untuk sediaan parenteral.

Permukaan bagian dalam wadah kaca dapat dilapisi untuk meningkatkan ketahanan hidrolitik. Permukaan luar wadah kaca dapat dilapisi untuk mengurangi gesekan atau untuk perlindungan terhadap abrasi atau pecah. Pelapisan permukaan luar dilakukan sedemikian rupa sehingga tidak mempengaruhi permukaan dalam wadah.

Untuk melindungi isi dari cahaya, kaca dapat diberi warna dengan penambahan sejumlah kecil oksida logam yang diuji dan memenuhi persyaratan pada *Transmisi cahaya untuk wadah kaca berwarna.* Wadah jernih atau tidak berwarna atau tembus cahaya dapat dibuat tidak tembus cahaya dengan menggunakan lapisan buram, dikecualikan dari persyaratan *Transmisi Cahaya untuk wadah kaca berwarna.*

UJI SPESIFIK

Kombinasi uji serbuk kaca dan uji permukaan kaca untuk uji ketahanan hidrolitik dapat menunjukan tipe kaca. Ketahanan hidrolitik ditetapkan dengan pelepasan alkali dari kaca dalam kondisi spesifik. Jumlah alkali sangat kecil dalam beberapa kasus ketahanan kaca, sehingga memerlukan ketelitian untuk semua rincian uji dan penggunaan alat berkualitas dan presisi tinggi. Pelaksanaan pengujian dengan menggunakan kaca baku material secara berulang akan membantu untuk memastikan akurasi metode. Baku material kaca borosilikat dan kaca soda kapur dapat diperoleh dari *National Institute of Standards and Technology*. Uji ini harus dilakukan pada tempat yang relatif bebas asap dan debu yang berlebihan. Seleksi uji tertera pada *Tabel 1* dan *Tabel 2.*

Tabel 1 Penetapan Tipe Kaca

Tipe wadah	Uji	Tujuan
I, II, III	Uji Serbuk Kaca	Membedakan kaca borosilikat Tipe 1 dari Tipe II dan III kaca soda kapur

Permukaan bagian dalam wadah kaca yang berkontak langsung dengan sediaan farmasi dan kualitas permukaan ditentukan dengan *Uji Permukann Kaca* untuk ketahanan hidrolik. *Uji Goresan Permukaan* dapat digunakan untuk menentukan apakah ketahanan hidrolik yang tinggi adalah karena komposisi kimia atau pelapisan terhadap permukaan. Jika tidak, perbandingan data dari *Uji Serbuk Kaca* dan *Uji Permukaan Kaca* dapat digunakan pada *Tabel 2.*

Tabel 2 Penetapan Ketahanan Hidrolitik Permukaan Bagian Dalam

Tipe wadah	Uji	Tujuan
I, II, III	Uji Permukaan Kaca	Menentukan ketahanan hidrolitik lapisan bagian dalam, untuk membedakan antara gelas Tipe 1 dan Tipe II dengan ketahanan hidrolitik yang tinggi dan gelas Tipe III dengan ketahanan hidrolitik sedang.
I, II	*Uji Goresan Permukaan* atau perbandingan data *Uji Serbuk Kaca* dan *Uji Ketahanan Kaca*	Jika diperlukan, tentukan apakah ketahanan hidrolitik yang tinggi adalah karena pelapisan bagian dalam atau

komposisi kimia dari wadah kaca.

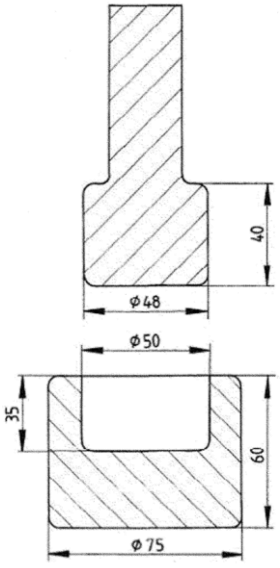
Wadah kaca harus memenuhi spesifikasi masing-masing untuk identitas dan ketahanan hidrolitik permukaan untuk diklasifikasikan sebagai Tipe I, II, III. Tipe I atau Tipe II untuk produk sediaan cair parenteral dapat diuji dengan arsenik yang dapat diekstraksi.

Ketahanan Hidrolitik

Alat

OTOKLAF Gunakan otoklaf yang mampu mempertahankan suhu 121±1° dilengkapi dengan termometer, atau *thermocouple* yang telah dikalibrasi, biarkan pengukuran terjadi pada suhu sistem otoklaf dan rekam, pengukur tekanan, pengatur ventilasi, dan rak yang cukup untuk menampung wadah uji di atas batas air. Bersihkan otoklaf dan seluruh alat lainnya dengan *Air murni*.

LUMPANG DAN ALU Gunakan lumpang dan alu terbuat dari baja-diperkeras yang dibuat menurut spesifikasi pada Gambar 1.



Lumpang dan Alu Khusus Untuk Menyerbukkan Kaca (Ukuran dalam mm)

ALAT LAIN Diperlukan juga satu set pengayak yang terbuat dari baja tahan karat dengan ukuran 25, 40 dan 50 mesh (seperti tertera pada *Pengayak dan derajat halus serbuk* <1141>); pengocok-saringan mekanik atau mesin penyaring yang dapat digunakan untuk menyaring serbuk, alat ukur suhu, palu baja magnetik, magnet permanen, botol timbang, sumbat, *metal foil* (contohnya aluminum, besi tahan karat), oven udara panas yang mampu mempertahankan suhu 140±5°, timbangan kapasitas sampai 500 g dengan akurasi 0,005 g, desikator dan tangas ultrasonik.

Pereaksi

AIR BEBAS KARBONDIOKSIDA Gunakan *Air murni* yang telah dididihkan selama 5 menit atau lebih dan biarkan hingga dingin, tidak boleh menyerap karbon dioksida dari udara atau *Air murni* yang memiliki resitivitas tidak kurang dari 18 Mohm-cm.

LARUTAN MERAH METIL *(Uji Permukaan Kaca)* Larutkan 50 mg *merah metil P* dalam 1,86 mL natrium hidroksida 0,1 N dan 50 mL *etanol P* dan encerkan dengan *Air murni* hingga 100 mL. Untuk uji sensitifitas, tambahkan 100 mL *Air bebas karbon dioksida P* dan 0,05 mL asam hidroklorida 0,02 N ke dalam 0,1 mL larutan merah metil, larutan akan berwarna merah: diperlukan tidak lebih dari 0,1 mL natrium hidroksida 0,02 N untuk mengubah warna menjadi kuning. Perubahan warna merah menjadi kuning sesuai dengan perubahan pH 4,4 (merah) menjadi pH 6,0 (kuning).

Uji Serbuk Kaca

Uji serbuk kaca dapat dilakukan baik pada batang kaca yang digunakan untuk pembuatan wadah, atau wadah seperti tabung, vial dan botol.

Larutan uji

Bilas bahan yang akan diuji dengan *Air murni* dan keringkan dalam oven. Bungkus tidak kurang dari tiga bahan uji dengan kertas bersih dan gerus menjadi pecahan berukuran tidak lebih dari 30 mm, kemudian pecahan kaca yang sudah digerus secara kasar bagi menjadi 2 bagian masing-masing lebih kurang 100 g. Masukkan ke dalam lumpang 30-40 g potongan berukuran antara 10 dan 30 mm yang diambil dari salah satu sampel, masukkan alu pada tempatnya dan pukul dengan palu sekali. Ayak serbuk kaca melalui pengayak *nomor 25*. Ulangi prosedur hingga semua bagian pecahan kaca melewati pengayak. Goyang pengayak dengan tangan sebentar, kemudian pindahkan pecahan kaca yang tersisa dari pengayak *nomor 25* dan pengayak *nomor 40*. Gerus kembali bagian yang tersisa tesebut dan ulangi prosedur hingga tersisa 10 g serbuk kaca pada penyaring *nomor 25*. Bagian yang tidak tersaring dapat disaring melalui penyaring *nomor 50*. Pasang kembali susunan pengayak, dan goyang secara mekanik selama 5 menit. Pindahkan ke dalam botol timbang serbuk kaca yang melewati penyaring *nomor 40* dan bagian yang tersisa pada pengayak *nomor 50*. Ulangi prosedur pengggerusan dan pengayakan untuk sampel kedua hingga diperoleh dua sampel serbuk yang beratnya masing-masing lebih dari 10 g.

Sebarkan hasil ayakan pada selembar kertas kaca dan lewatkan magnet melalui hasil ayakan tersebut untuk menghilangkan partikel besi. Masukkan hasil ayakan ke dalam gelas piala untuk dibersihkan. Tambahkan 30 mL *aseton P* dan bersihkan serbuk kaca yang tertinggal pada kertas kaca menggunakan batang kaca berlapis plastik, masukkan ke dalam gelas piala. Biarkan hingga mengendap dan enaptuangkan sebanyak mungkin aseton. Tambahkan sejumlah 30 mL *aseton P*, goyang, enaptuangkan dan tambahkan sejumlah *aseton P*. Masukkan gelas piala ke dalam ultrasonik hingga gelas piala terbenam sebatas aseton. Ultrasonik selama satu menit. Goyang gelas piala, biarkan hingga diam dan enaptuangkan aseton sebanyak mungkin, kemudian ulangi ultrasonik. Jika terlihat kekeruhan, ulangi pembersihan dengan ultrasonik hingga aseton jernih. Enaptuangkan aseton. Keringkan serbuk, pertama letakkan gelas piala pada lempeng hangat, kemudian panaskan pada oven pengering suhu 140° selama 20 menit. Pindahkan serbuk kering dari masing-masing gelas piala ke dalam botol timbang terpisah, sumbat botol timbang dan dinginkan pada desikator.

Metode

Pengisian dan Pemanasan Timbang saksama lebih kurang 10 g serbuk kering dan bersih ke dalam dua labu Erlenmeyer terpisah. Pipet 50 mL *Air bebas karbondioksida*, masukkan ke dalam masing-masing labu Erlenmeyer (larutan uji). Masukkan 50 mL *Air bebas karbondioksida* ke dalam labu Erlenmeyer ketiga yang digunakan sebagai blangko. Masukkan serbuk hingga tersebar merata ke dasar labu, kocok perlahan. Tutup labu dengan kaca netral atau alumunium foil yang sebelumnya dibilas dengan *Air murni* atau dengan gelas piala terbalik. Tempatkan ketiga labu Erlenmeyer ke dalam otoklaf yang berisi air pada suhu ruang. Lakukan prosedur sebagai berikut:

1. Masukkan termometer yang sudah dikalibrasi ke dalam wadah melalui lubang yang sesuai dengan diameter termokopel dan hubungkan ke alat pengukuran luar. Cara lainnya, gunakan termometer dalam pada otoklaf.
2. Tutup otoklaf atau tutup secara aman, tetapi biarkan lubang ventilasi terbuka.
3. Mulai merekam suhu secara otamatis terhadap waktu dan panaskan otoklaf dengan kecepatan tetap hingga uap keluar dari lubang ventilasi secara terus menerus setelah 20-30 menit dan pertahankan uap yang keluar selama 10 menit. Untuk otoklaf yang menggunakan generator uap, tidak perlu untuk mempertahankan suhu pada 100° selama 10 menit.
4. Tutup lubang ventilasi dan naikkan suhu dari 100° hingga 121° dengan kecepatan 1° per menit selama 20-22 menit;
5. Pertahankan suhu pada 121±1° selama 30±1 menit dihitung mulai dari suhu yang diinginkan tercapai;
6. Turunkan suhu hingga 100° dengan kecepatan 0,5° per menit, buka lubang ventilasi untuk mencegah hampa udara selama 40-44 menit;
7. Jangan membuka otoklaf sebelum suhu mencapai 95°;
8. Keluarkan wadah dari otoklaf menggunakan tindakan keselamatan yang sesuai, dinginkan hingga suhu ruang selama lebih kurang 30 menit, hindari pendinginan tiba-tiba.

Titrasi Masukkan ke dalam tiga labu masing-masing lebih kurang 0,05 mL *Larutan metil merah*. Segera lakukan titrasi *Larutan blangko* dengan *asam hidroklorida 0,02 N*, kemudian titrasi *Larutan uji* hingga warna larutan sama dengan *Larutan blangko*. Kurangi volume titrasi larutan uji dengan larutan blangko. Hitung nilai rata-rata *asam hidroklorida 0,02 N* per gram sampel. Ulangi uji jika nilai tertinggi dan terendah yang diperoleh berbeda dari yang tertera pada *Tabel 3*.

Tabel 3 Rentang yang diperbolehkan untuk hasil uji

Nilai rerata penggunaan asam hidroklorida per g serbuk kaca (mL/g)	Rentang yang diperbolehkan untuk hasil uji (dari nilai rerata)
< 0,10	25%
0,10-0,20	20%
> 0,20	10%

[Catatan Jika diperlukan titik akhir yang tajam, pindahkan larutan jernih ke dalam labu tentukur terpisah 250-mL. Bilas serbuk tiga kali, tiap kali dengan 15 mL Air bebas karbondioksida, tambahkan bilasan ke dalam larutan utama. Tambahkan 0,05 mL Larutan metil merah. Titrasi dan hitung seperti sebelumnya. Lakukan blangko dengan 45 mL Air bebas karbon dioksida dan 0,05 mL Larutan metil merah]

Batas

Volume tidak melebihi nilai yang tertera pada *Tabel 4*.

Tabel 4 Batas uji untuk uji serbuk kaca

Volume pengisian (mL)	Volume maksimum HCl 0,02 N per g serbuk uji (mL)	
	Tipe I	Tipe II dan III
Semua	0,1	0,85

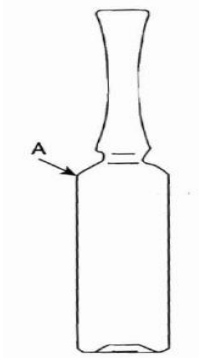
Uji Permukaan Kaca

Penetapan volume pengisian Volume pengisian adalah volume *Air murni* yang diisikan ke dalam wadah untuk uji. Untuk vial, botol, tabung dan siring, volume pengisian adalah 90% dari kapasitas penuh. Untuk ampul volume ini sampai setinggi bahu.

Vial dan botol Pilih secara acak 6 vial atau botol kering dari lot sampel, atau 3 jika kapasitas lebih dari 100 mL, dan hilangkan kotoran atau cemaran. Timbang wadah kosong dengan ketelitian 0,1 gram. Letakkan wadah pada permukaan horizontal, isi dengan *Air murni* pada lebih kurang tepi lingkaran, hindari kelebihan dan terbentuknya gelembung udara. Atur garis permukaan cairan penuh. Timbang wadah yang sudah diisi untuk memperoleh massa dari air, nyatakan pada 2 desimal untuk wadah yang mempunyai volume kurang atau sama dengan 30 mL, dan nyatakan dalam 1 desimal untuk wadah yang mempunyai volume lebih dari 30 mL. Hitung nilai rerata kapasitas penuh dalam mL, dan kalikan dengan 0,9. Volume ini, dinyatakan dalam satu desimal adalah volume pengisian untuk lot wadah.

Katrid dan siring Pilih secara acak 6 siring atau katrid kering, tutup lubang kecil (mulut katrid, luer dari siring), menggunakan bahan inert. Lakukan penetapan kapasitas volume pengisian seperti pada *Vial dan botol.*

Ampul Letakkan tidak kurang dari 6 ampul kering pada bidang rata, permukaan horisontal dan isi dengan *Air murni* melalui buret sampai air mencapai titik A, yaitu posisi badan ampul menurun pada bahu ampul (seperti tertera pada *Gambar 2*). Baca kapasitas, nyatakan dalam 2 desimal dan hitung nilai reratanya. Volume pengisian untuk lot ampul tertentu, dinyatakan dalam 1 desimal. Volume pengisian dapat juga ditetapkan dengan penimbangan.



Pengisian volume ampul (sampai dengan titik A)

Uji Lakukan penetapan pada wadah yang tidak digunakan. Volume cairan uji diperlukan untuk penetapan akhir ditunjukkan seperti yang tertera pada *Tabel 5*.

Tabel 5 Volume Cairan Uji dan Volume Titran

Volume pengisian (mL)	Volume cairan untuk satu titrasi (mL)	Jumlah titrasi
< 3	25,0	1
3-30	50,0	2
30-100	100,0	2
> 100	100,0	3

Metode

Pencucian Sebelum penetapan, bersihkan cemaran atau debu. Sesaat sebelum pengujian, bilas masing-masing wadah secara hati-hati sedikitnya dua kali dengan *Air murni*. Segera sebelum uji, kosongkan wadah, bilas satu kali dengan *Air murni*, kemudian dengan *Air bebas karbondioksida* dan biarkan mengering. Lakukan prosedur pengeringan dari pembilasan pertama dalam waktu 20 sampai 30 menit. Panaskan ampul tertutup dalam tangas air atau dalam oven-udara panas pada suhu lebih kurang 40° selama lebih kurang 2 menit sebelum dibuka untuk menghindari tekanan saat dibuka. Jangan dibilas sebelum uji. **Pengisian dan Pemanasan** Wadah diisi dengan *Air bebas karbon dioksida* sampai volume pengisian. Wadah dalam bentuk katrid atau siring prapengisian ditutup dengan cara yang sesuai dengan bahan yang tidak mempengaruhi pengujian. Masing-masing wadah, termasuk ampul ditutup dengan bahan inert seperti kaca netral atau alumunium foil yang sebelumnya dibilas dengan *Air murni*. Masukkan wadah ke dalam otoklaf.

Tutup otoklaf dan lakukan prosedur otoklaf langkah 1-8 seperti pada *Uji serbuk kaca*, kecuali suhu dipertahankan pada 121±1° selama 60±1 menit. Jika penangas air digunakan untuk mendinginkan sampel, hati-hati jangan sampai air menyentuh tutup ampul sehingga mengkontaminasi larutan ekstraksi. Larutan ektraksi dianalisis dengan titrasi menurut cara berikut ini.

Metode Lakukan titrasi dalam waktu 1 jam setelah wadah dikeluarkan dari otoklaf.

Gabungkan cairan yang diperoleh dari wadah dan campur. Masukkan volume seperti tertera pada *Tabel 3* ke dalam labu tentukur. Masukkan volume sama *Air bebas karbondioksida* ke dalam labu ke dua sebagai blangko. Tambahkan 0,05 mL *Larutan merah metil* ke dalam masing-masing labu untuk tiap 25 mL cairan. Titrasi blangko dengan *asam hidroklorida 0,01 N*. Titrasi *Larutan uji* dengan asam yang sama sampai warna larutan sama dengan warna blangko. Kurangi nilai yang diperoleh untuk *Larutan uji* dengan nilai yang diperoleh dari titrasi blangko, dan nyatakan dalam mL *asam hidroklorida 0,01 N* per 100 mL *Larutan uji*. Nyatakan nilai titrasi kurang dari 1,0 mL

dalam 2 desimal dan nilai titrasi lebih atau sama dengan 1,0 mL dalam 1 desimal.

Batas Hasil atau rerata hasil jika titrasi dilakukan lebih dari satu kali adalah tidak lebih besar dari nilai yang dinyatakan dalam *Tabel 6*.

Tabel 6 Batas uji untuk uji permukaan kaca

Volume pengisian (mL)	Volume maksimum HCl 0,01 N per 100 mL *Larutan uji* (mL)	
	Tipe I dan II	Tipe III
< 1	2,0	20,0
1-2	1,8	17,6
2- 3	1,6	16,1
3-5	1,3	13,2
5-10	1,0	10,2
10-20	0,80	8,1
20-50	0,60	6,1
50-100	0,50	4,8
100-200	0,40	3,8
200-500	0,30	2,9
> 500	0,20	2,2

Uji goresan permukaan

Uji goresan permukaan digunakan sebagai tambahan untuk uji permukaan kaca dalam menentukan permukaan kaca telah dilapisi dan atau membedakan kaca Tipe I dan Tipe II. Sebagai alternatif dari *Uji serbuk kaca* atau *Uji Permukaan Kaca*. Uji goresan permukaan dapat dilakukan pada sampel yang tidak digunakan atau pada sampel yang sudah digunakan pada *Uji Permukaan Kaca*.

Metode

Vial dan botol Volume larutan uji tertera pada *Tabel 5*. Bilas wadah dua kali menggunakan *Air murni*, isi wadah hingga penuh dengan campuran 1 bagian *asam florida P* dan 9 bagian *asam hidroklorida P* dan biarkan selama 10 menit. Kosongkan wadah dan bilas hati-hati lima kali dengan *Air murni*. Sebelum melakukan pengujian, bilas satu kali lagi dengan *Air murni*. Masukkan wadah ke dalam otoklaf dan lakukan prosedur seperti pada *Uji Permukaan Kaca*. Jika hasil yang diperoleh jauh lebih besar dari hasil yang diperoleh dari permukaan aslinya (5-10 kali), sampel mempunyai permukaan yang dilapisi. *[Catatan Asam florida sangat berbahaya. Meskipun dalam jumlah kecil dapat menimbulkan cedera.]*

Ampul, katrid dan siring Lakukan seperti tertera pada *Vial dan Botol*. Jika ampul, katrid dan siring tidak dilapisi, nilai yang diperoleh sedikit lebih rendah dari uji sebelumnya. *[Catatan ampul, katrid dan siring terbuat dari gelas tipe 1 yang biasanya tidak diperlukan pelapisan permukaan bagian dalam.]*

Perbedaan antara wadah kaca tipe I dan tipe II

Hasil yang diperoleh dari *Uji gores permukaan* dibandingkan dengan hasil dari *Uji permukaan kaca*. Untuk wadah kaca tipe I, hasil yang diperoleh mendekati hasil *Uji permukaan kaca*. Untuk wadah kaca tipe II, hasil yang diperoleh jauh melebihi *Uji permukaan kaca* dan keduanya mirip, tetapi tidak lebih besar dari hasil yang diperoleh dari wadah kaca tipe III pada jumlah pengisian yang sama.

Cemaran Arsen

Arsen <321> Tidak lebih dari 0,1 bpj; sebagai larutan uji gunakan 35 mL air dari satu wadah kaca Tipe I atau Tipe II atau untuk wadah lebih kecil 35 mL isi gabungan beberapa wadah kaca Tipe I atau Tipe II, lakukan penetapan seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Uji permukaan kaca.*

Fungsionalitas

Transmisi spektrum cahaya yang melalui wadah kaca berwarna.

Alat

Spektrofotometer ultraviolet dan cahaya tampak, dilengkapi dengan detektor fotodioda atau tabung fotomultiplier, yang digabung dengan *Integrating-sphare*.

Persiapan uji

Potong wadah kaca dengan gergaji yang dilengkapi dengan roda gerinda basah, seperti roda berlian, pemotong kaca. Pilih bagian yang mewakili ketebalan dinding kaca dan ratakan sehingga dapat dipasang pada spektrofotometer. Setelah dipotong, cuci dan keringkan, lindungi agar tidak merusak permukaan. Jika potongan terlalu kecil untuk ditempatkan pada wadah sampel, tutupi bagian yang terbuka dengan kertas buram atau pita, dengan syarat lebar potongan lebih besar dari celah. Sebelum ditempatkan dalam wadah sampel, cuci, keringkan dan bersihkan bagian potongan dengan tisu lensa. Pasang potongan dengan bantuan malam (*wax*) atau dengan cara lain yang sesuai, hati-hati agar tidak meninggalkan sidik jari atau tanda lainnya.

Metode

Letakkan potongan dalam spektrofotometer dengan silinder poros paralel dengan celah dan sinar tegak

lurus terhadap bagian permukaan dan minimalkan pengaruh karena pantulan cahaya. Ukur transmisi potongan dengan blangko udara pada panjang gelombang 290-450 nm, secara berkesinambungan atau dengan interval 20 nm.

Batas

Transmisi spektrum cahaya yang melalui wadah kaca berwarna untuk produk non parenteral tidak lebih dari 10% pada panjang gelombang 290-450 nm, tidak tergantung pada jenis dan kapasitas wadah kaca. Transmisi spektrum cahaya yang melalui wadah kaca berwarna untuk produk parenteral tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 7*.

Tabel 7 Batas transmisi spektrum cahaya yang melalui wadah kaca berwarna untuk produk parenteral

Jumlah volume (mL)	Persentase maksimun transmisi spektrum cahaya pada panjang gelombang antara 290 nm dan 450 nm	
	Wadah kaca yang ditutup dengan pemanasan	Wadah kaca dengan sumbat
< 1	50	25
1-2	45	20
2-5	40	15
5-10	35	13
10-20	30	12
> 20	25	10

UJI KINERJA WADAH <1281>

Tujuan dari lampiran ini adalah menyediakan standar untuk sifat-sifat fungsi/kegunaan wadah plastik dan komponen-komponennya yang biasa digunakan untuk kemasan produk yang diatur dengan regulasi (farmasetik, produk biologik, suplemen dan alat). Definisi yang digunakan pada lampiran ini tersedia dalam *Perlindungan*, *Wadah*, *Penyimpanan dan Penandaan* yang tertera pada *Ketentuan Umum*. Uji ini dimaksudkan untuk menetapkan permeabilitas kelembaban dan transmisi cahaya melalui wadah plastik yang digunakan. Bagian *Wadah Satuan Ganda untuk Kapsul dan Tablet* digunakan untuk wadah satuan ganda. Bagian *Wadah Satuan Tunggal dan Wadah Dosis-Satuan untuk Kapsul dan Tablet* digunakan untuk wadah satuan tunggal dan dosis satuan. Bagian *Wadah Satuan Ganda untuk Kapsul dan Tablet (Tanpa Penutup)* digunakan untuk wadah polietilen atau polipropilen yang tidak bertutup. *Wadah Satuan Ganda dan Satuan Tunggal untuk Cairan* digunakan untuk wadah satuan tunggal dan ganda.

Suatu wadah yang dimaksudkan untuk memberikan perlindungan dari cahaya atau sebagai wadah yang resisten terhadap cahaya, memenuhi persyaratan untuk *Transmisi Cahaya*, seperti perlindungan atau resistensi yang merupakan sifat spesifik dari bahan wadah, termasuk bahan pelapis yang digunakan. Suatu wadah yang jernih, tidak berwarna atau tembus cahaya yang dibuat resisten cahaya dengan menggunakan pelapis yang tidak tembus cahaya seperti tertera pada *Ketentuan Umum* dibebaskan dari persyaratan untuk *Transmisi Cahaya*. Dalam hal ini, yang dimaksud dengan "wadah" adalah seluruh sistem yang biasanya terdiri dari wadah itu sendiri, pelapis (jika digunakan), penutup pada wadah satuan ganda, dan penutup/blister pada wadah dosis satuan.

PERMEASI KELEMBAPAN
Wadah Satuan Ganda untuk Kapsul dan Tablet

Desikan Tempatkan sejumlah *kalsium klorida anhidrat P* berukuran 4 mesh hingga 8 mesh dalam wadah dangkal, hati-hati agar serbuk halus tidak keluar; lakukan pegeringan pada suhu 110º selama 1 jam dan dinginkan dalam desikator.

Prosedur Pilih 12 wadah dengan ukuran dan tipe seragam, bersihkan permukaan segel dengan kain bebas serat, tutup dan buka setiap wadah 30 kali. Tutup rapat dengan cara sama setiap kali wadah ditutup. Tutup penutup sekrup wadah dengan tenaga putaran dalam rentang kerapatan yang tertera pada *Tabel 1*. Tambahkan *Desikan* ke dalam 10 wadah uji. Isi setiap wadah hingga mencapai 13 mm dari tutup jika volume wadah 20 mL atau lebih; atau isi setiap wadah hingga 2/3 kapasitas jika volume wadah kurang dari 20 mL. Jika kedalaman wadah lebih dari 63 mm, tempatkan pengisi atau pengatur jarak inert pada dasar wadah untuk memperkecil bobot total wadah dan *Desikan*; tebal lapisan *Desikan* dalam wadah tidak kurang dari 5 cm. Tutup wadah segera setelah penambahan *Desikan* dengan tenaga putaran yang tertera dalam *Tabel 1*, pada waktu menutup sekrup wadah. Pada masing-masing dari 2 wadah sisa yang diperlakukan sebagai kontrol, tambahkan sejumlah manik kaca secukupnya, untuk memperoleh bobot lebih kurang setara dengan setiap wadah uji, tutup dengan tenaga putaran yang tertera dalam *Tabel 1*, pada waktu menutup sekrup wadah. Catat bobot masing-masing wadah yang telah disiapkan dengan ketelitian mendekati 0,1 mg, jika volume wadah kurang dari 20 mL; ketelitian mendekati 1 mg, jika volume wadah 20 mL atau lebih tetapi kurang dari 200 mL; atau ketelitian mendekati 10 mg, jika volume wadah 200 mL atau lebih; dan simpan pada kelembapan relatif 75 ± 3% dan pada suhu 23 ± 2º. *[Catatan Larutan jenuh dari 35 g natrium klorida P*

untuk setiap 100 mL air diletakkan pada dasar desikator; dapat mempertahankan kelembapan yang telah ditentukan: untuk mempertahankan kondisi ini dapat digunakan cara lain.] Setelah 336 ± 1 jam (14 hari), catat bobot setiap wadah dengan cara yang sama. Isi penuh 5 wadah kosong, dengan ukuran dan tipe yang sama seperti wadah yang akan diuji, dengan air atau padatan yang bersifat mengalir bebas, tidak dapat dikempa seperti manik kaca yang halus dan padat, hingga tinggi yang ditunjukkan oleh permukaan penutup jika penutup ada pada tempatnya. Pindahkan setiap isi ke dalam gelas ukur; tentukan volume wadah rata-rata dalam mL. Hitung laju permeabilitas kelembaban dalam mg per hari per liter, dengan rumus:

$$\left(\frac{1000}{14V}\right)[(T_F - T_I) - (C_F - C_I)]$$

V adalah volume wadah dalam mL; $(T_F - T_I)$ adalah perbedaan antara bobot akhir dan bobot awal setiap wadah uji dalam mg; dan $(C_F - C_I)$ adalah perbedaan rata-rata antara bobot akhir dan bobot awal dari dua wadah kontrol dalam mg.

Pada wadah yang digunakan untuk obat yang diberikan berdasarkan resep, wadah yang diuji dinyatakan tertutup rapat jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji mempunyai permeabilitas kelembapan melebihi 100 mg per hari per liter, dan tidak satupun melebihi 200 mg per hari per liter.

Pada wadah yang digunakan untuk obat yang diberikan berdasarkan resep, wadah yang diuji dinyatakan tertutup baik jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji mempunyai permeabilitas kelembapan melebihi 2000 mg per hari per liter, dan tidak satupun melebihi 3000 mg per hari per liter.

Tabel 1
Torsi yang digunakan untuk Wadah Tipe Tutup Ulir

Diameter Penutup [a] (mm)	Rentang Kerapatan yang disarankan dengan Tenaga Putaran secara Manual ("*inch –pounds*")
8	5
10	6
13	8
15	5-9
18	7-10
20	8-12
22	9-14
24	10-18
28	12-21
30	13-23
33	15-25
38	17-26
43	17-27
48	19-30
53	21-36
58	23-40
63	25-43
66	26-45
70	28-50
83	32-65
86	40-65
89	40-70
100	45-70
110	45-70
120	55-95
132	60-95

[a] Untuk pentutup dengan diameter diantara yang tertera pada Tabel, gunakan tenaga putaran yang ditetapkan untuk diameter yang lebih besar

Wadah Satuan Ganda untuk Kapsul dan Tablet (Tanpa Penutup)

Wadah Polietilen Pastikan wadah dengan segel kedap air yang diperoleh dari botol bersegel panas dengan lembar alumunium berlapis polietilen atau segel yang sesuai[1)]. Uji wadah seperti yang dinyatakan dalam *Wadah Satuan Ganda untuk Kapsul dan Tablet*: Wadah polietilen berat jenis tinggi yang diuji memenuhi persyaratan jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji mempunyai permeabilitas kelembaban melebihi 10 mg per hari per liter, dan tidak satupun melebihi 25 mg per hari per liter. Wadah polietilen berat jenis rendah yang diuji memenuhi persyaratan jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji mempunyai permeabilitas kelembaban melebihi 20 mg per hari per liter, dan tidak satupun melebihi 30 mg per hari per liter.

Wadah Polipropilen Pastikan wadah dengan segel kedap air yang diperoleh dari botol bersegel panas dengan lembar alumunium berlapis polietilen atau segel yang sesuai. Uji wadah seperti yang dinyatakan dalam *Wadah Satuan Ganda untuk Kapsul dan Tablet*: Wadah memenuhi persyaratan jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji mempunyai permeabilitas kelembaban melebihi 15 mg per hari per liter, dan tidak satupun melebihi 25 mg per hari per liter.

Wadah Satuan Tunggal dan Wadah Dosis Satuan untuk Kapsul dan Tablet

Untuk dapat mencantumkan keterangan yang berkaitan dengan pengemasan yang sesuai untuk tipe produk tertentu, dibuat prosedur dan klasifikasi berikut untuk mengevaluasi sifat permeasi kelembaban wadah satuan tunggal dan wadah dosis-satuan. Sesungguhnya peralatan dan cara pengoperasian dapat mempengaruhi terbentuknya atau tertutupnya permeasi kelembaban dari suatu wadah, sifat spesifik permeasi lembab dari sistem pengemasan yang digunakan harus ditentukan.

Desikan Keringkan sejumlah pelet desikan pada suhu 110º selama 1 jam sebelum digunakan. Gunakan pelet yang masing-masing bobotnya lebih kurang 400 mg dan berdiameter lebih kurang 8 mm. *[Catatan Jika perlu ukuran wadah dosis satuan dibatasi, pelet yang masing-masing bobotnya kurang dari 400 mg dan berdiameter kurang dari 8 mm dapat digunakan]*

Prosedur

Metode I Segel tidak kurang dari 10 wadah dosis-satuan yang berisi 1 pelet per wadah dan segel 10 wadah dosis-satuan kosong sebagai kontrol. Gunakan pinset atau tang untuk memegang wadah tersegel. Beri nomor wadah dan catat bobot masing-masing hingga mg yang terdekat. Timbang wadah kontrol sebagai satu satuan dan bagi bobot total dengan jumlah wadah kontrol untuk memperoleh bobot rata-rata wadah kosong. Simpan semua wadah pada kelembaban relatif 75 ± 3% dan suhu 23 ± 2º. *[Catatan Larutan jenuh dari 35 g natrium klorida P untuk setiap 100 mL air diletakkan pada dasar desikator; dapat mempertahankan kelembaban yang telah ditentukan: untuk mempertahankan kondisi ini dapat digunakan cara lain.]* Setelah interval 24 jam atau kelipatannya (seperti tertera pada *Hasil*), pindahkan wadah dari bejana dan biarkan terjadi kesetimbangan selama 15 hingga 60 menit di ruang penimbangan. Catat kembali bobot setiap wadah dan gabungan kontrol dengan cara sama.

[1)]Suatu lapisan yang sesuai untuk segel, berupa lapisan polietilen wadah tidak kurang dari 0,025 mm (0,001 inci), dengan lapisan tambahan bahan pendukung. Suatu segel yang sesuai dapat diperoleh juga dari penggunaan lempeng kaca dan suatu segel menggunakan malam yang mengandung 60% malam bentuk amorf halus dan 40% malam parafin bentuk hablur halus.

[Catatan Jika pelet menunjukkan perubahan warna menjadi merah muda selama pengerjaan atau jika bobot pelet naik melebihi 10%, hentikan pengujian dan anggap penetapan terdahulu sebagai hasil yang valid.] Kembalikan wadah ke dalam bejana lembab. Hitung laju permeasi kelembaban dalam mg per hari dari tiap wadah yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{1}{N}\right)[(W_F - W_I) - (C_F - C_I)]$$

N adalah jumlah hari hingga akhir periode pengujian (dimulai setelah 24 jam pertama periode kesetimbangan); $(W_F - W_I)$ adalah perbedaan antara bobot akhir dan bobot awal setiap wadah uji dalam mg; dan $(C_F - C_I)$ adalah perbedaan rata-rata antara bobot akhir dan bobot awal wadah kontrol dalam mg, data dihitung hingga dua angka dibelakang koma. *[Catatan Jika permeasi kurang dari 5 mg per hari dan jika kontrol diamati mencapai keadaan setimbang dalam 7 hari, permeasi individu dapat ditentukan lebih saksama pada hari ke 7 menggunakan bobot wadah uji, dan wadah kontrol, berturut-turut sebagai W_I dan C_I dalam perhitungan. Dalam hal ini, suatu interval uji yang sesuai untuk Kelas A (seperti tertera pada Hasil), tidak akan kurang dari 28 hari mulai hari ke 7 periode kesetimbangan awal (total 35 hari)]*.

Metode II Gunakan prosedur ini untuk kemasan berbentuk lempeng pipih dengan menggabungkan sejumlah wadah dosis-satuan yang disegel terpisah atau blister. Segel sejumlah kemasan secukupnya, tidak kurang dari 4 kemasan dan total tidak kurang dari 10 wadah dosis-satuan atau blister, masukkan 1 pelet dalam tiap satuan wadah uji. Segel sejumlah kemasan kosong, setiap kemasan mengandung wadah dosis-satuan atau blister dengan jumlah sama seperti pada kemasan uji, sebagai kontrol. Simpan semua wadah pada kelembaban relatif 75 ± 3% dan suhu 23 ± 2º. *[Catatan Larutan jenuh dari 35 g natrium klorida P untuk setiap 100 mL air diletakkan pada dasar desikator*; *dapat mempertahankan kelembaban yang telah ditentukan: untuk mempertahankan kondisi ini dapat digunakan cara lain.]* Setelah interval 24 jam atau kelipatannya (seperti tertera pada *Hasil*), pindahkan kemasan dari bejana dan biarkan terjadi kesetimbangan selama lebih kurang 45 menit. Catat bobot masing-masing kemasan dan kembalikan ke dalam bejana. Timbang kemasan kontrol sebagai suatu satuan, dan bagi bobot total dengan jumlah kemasan kontrol untuk memperoleh bobot kemasan kosong rata-rata. *[Catatan Jika pelet menunjukkan perubahan warna menjadi merah muda selama pengerjaan atau jika bobot pelet naik melebihi 10%, hentikan pengujian dan anggap penetapan terdahulu sebagai hasil yang valid.]* Hitung laju permeasi kelembaban rata-rata, dalam mg per hari untuk tiap wadah dosis-satuan atau blister dalam setiap kemasan yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{1}{NX}\right)[(W_F - W_I) - (C_F - C_I)]$$

N adalah jumlah hari hingga akhir periode pengujian (dimulai setelah 24 jam pertama dari periode kesetimbangan); *X* adalah jumlah unit segel yang terpisah per kemasan; $(W_F - W_I)$ adalah perbedaan antara bobot akhir dan bobot awal setiap kemasan uji dalam mg; dan $(C_F - C_I)$ adalah perbedaan rata-rata antara bobot akhir dan bobot awal kemasan kontrol dalam mg, laju dihitung hingga dua angka dibelakang koma.

Hasil Wadah dosis-satuan tunggal yang diuji menurut *Metode I* dinyatakan sebagai *Kelas A* jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji mempunyai laju

permeabilitas kelembaban lebih dari 0,5 mg per hari dan tidak satupun lebih dari 1 mg per hari; dinyatakan sebagai *Kelas B* jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji melebihi 5 mg per hari dan tidak satupun lebih dari 10 mg per hari; dinyatakan sebagai *Kelas C* jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji melebihi 20 mg per hari dan tidak satupun lebih dari 40 mg per hari; dinyatakan sebagai *Kelas D* jika wadah tidak memenuhi persyaratan laju permeasi kelembaban.

Kemasan yang diuji pada *Metode II* dinyatakan sebagai *Kelas A* jika tidak satupun kemasan uji mempunyai rata-rata laju permeabilitas kelembaban blister melebihi 0,5 mg per hari; dinyatakan sebagai *Kelas B* jika tidak satupun kemasan uji melebihi 5 mg per hari; dinyatakan sebagai *Kelas C* jika tidak satupun kemasan uji melebihi 20 mg per hari; dinyatakan sebagai *Kelas D* jika kemasan uji tidak memenuhi persyaratan rata-rata laju permeabilitas kelembaban blister.

Dengan penggunaan *Desikan* seperti tersebut di atas, seperti yang dinyatakan pada *Metode I* dan *Metode II*, setelah setiap 24 jam, wadah uji dan wadah kontrol atau kemasan ditimbang; dan interval uji yang sesuai untuk penimbangan akhir W_F dan C_F adalah 24 jam untuk *Kelas D*; 48 jam untuk *Kelas C*; 7 hari untuk *Kelas B*; dan tidak kurang dari 28 hari untuk *Kelas A*.

Wadah Satuan Ganda dan Wadah Dosis Satuan untuk Cairan

Standar dan uji yang diberikan dalam bagian ini untuk mengukur kegunaan dan kinerja dari wadah plastik yang biasa digunakan untuk kemasan sediaan berbasis air melalui pengukuran kehilangan bobot cairan air sebagai persen kandungan. Uji ini dapat juga digunakan untuk menunjukkan kinerja atau fungsi yang dapat diperbandingkan. *[Catatan Dari keseluruhan prosedur yang diikuti, tentukan bobot masing-masing wadah-sistem penutup (botol, jika digunakan segel sebelah dalam dan penutup) berturut-turut sebagai bobot tara dan bobot isi dengan ketelitian mendekati 0,1 mg jika kapasitas botol kurang dari 200 mL; ketelitian mendekati 1 mg jika kapasitas botol 200 mL atau lebih tetapi kurang dari 1000 mL; atau ketelitian mendekati 10 mg jika kapasitas botol 1000 mL atau lebih]*.

Prosedur Pilih 12 botol dengan ukuran dan tipe seragam, bersihkan permukaan segel dengan kain bebas serat. Pastikan setiap botol dengan 1 penutup ulir (jika digunakan) atau penutup. Beri nomor setiap wadah-sistem penutup dan catat bobot tara.

Buka penutup dan isi 10 botol dengan air sampai penuh dengan menggunakan pipet. Isi 2 wadah yang lain dengan manik-manik gelas dengan bobot setara dengan wadah yang diisi air. Pastikan botol dengan segel dan gunakan penutup. Jika menggunakan penutup sekrup, gunakan tenaga putaran dalam rentang kerapatan yang tertera pada *Tabel 1*. Simpan semua wadah bersegel pada suhu 25 ± 2° dan kelembaban relatif 40 ± 2%. Setelah 336 ± 1 jam (14 hari), catat bobot masing-masing wadah. Hitung laju permeasi uap air, dalam persen kehilangan bobot air per tahun untuk setiap botol yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{(W_{1i}-W_T)-(W_{14i}-W_T)-(WC_1-WC_{14})}{(W_{1i}-W_T)14}\right)\times 365$$

W_{1i} adalah bobot awal masing-masing wadah; W_T adalah bobot tara; W_{14i} adalah bobot masing-masing wadah pada hari ke 14; dan $(WC_1 - WC_{14})$ adalah bobot rata-rata perubahan kontrol dari awal sampai hari ke-14. Wadah yang diuji memenuhi persyaratan wadah tertutup rapat jika tidak lebih 1 dari 10 wadah uji, kehilangan bobot air melebihi 2,5% per tahun, dan tidak satupun melebihi 5,0% per tahun.

UJI TRANSMISI CAHAYA

Alat Gunakan spektrofotometer dengan sensitivitas dan akurasi yang sesuai untuk pengukuran sejumlah cahaya yang ditransmisikan oleh kaca atau bahan kaca tembus cahaya yang digunakan untuk wadah farmasetik. Selain itu, spektrofotometer mampu mengukur dan merekam difusi cahaya yang ditransmisikan sama baik dengan sinar paralel.

Prosedur Pilih bagian yang mewakili ketebalan rata-rata. Potong 2 atau lebih secara sirkular bagian wadah dan buat garis untuk memberikan tanda bagian dari ukuran yang tepat untuk tempat spesimen dalam spektrofotometer. Cuci dan keringkan setiap spesimen, jaga agar permukaan tidak tergores. Jika spesimen terlalu kecil untuk menutupi tempat spesimen yang terbuka, tutup bagian yang tidak tertutup dengan kertas tidak tembus cahaya atau pita penutup, hal ini memberikan panjang spesimen yang lebih besar dari celah spektrofotometer. Segera sebelum ditempatkan pada tempat spesimen, usap spesimen dengan kertas lensa. Tempatkan spesimen dengan bantuan malam atau alat lain yang tepat, jaga agar sidik jari yang tertinggal atau tanda lain pada permukaan tidak terlewati oleh jalan cahaya. Tempatkan bagian dalam spektrofotometer dengan aksis silindris yang paralel terhadap bidang celah dan lebih kurang di pusat celah. Jika ditempatkan dengan baik, berkas cahaya yang sampai ke permukaan, hanya sedikit (minimum) yang dipantulkan.

Ukur berturut-turut transmitan bagian tersebut dengan pembanding terhadap udara dalam daerah spektra yang diinginkan dengan pembacaan instrumen atau pada interval lebih kurang 20 nm dengan instrumen manual dalam rentang antara 290 dan 450 nm.

Batas Transmisi cahaya yang diamati tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2* untuk wadah penggunaan parenteral.

Tabel 2
Batas untuk Kelas Plastik I sampai VI

Ukuran Nominal (mL)	Persentase Maksimum Transmisi Cahaya pada berbagai Panjang Gelombang antara 290 dan 450 nm	
	Wadah yang ditutup dengan pemanasan	Wadah dengan penutup segel
1	50	25
2	45	20
5	40	15
10	35	13
20	30	12
50	15	10

[Catatan Tiap wadah berukuran diantara ukuran yang tertera pada Tabel menunjukkan transmisi yang tidak lebih besar dari transmisi wadah berukuran lebih besar berikutnya. Untuk wadah lebih besar dari 50 mL, gunakan batas untuk 50 mL.]

Transmisi cahaya yang diamati pada wadah plastik untuk pemberian oral dan topikal, tidak lebih dari 10% pada berbagai panjang gelombang dalam rentang antara 290 dan 450 nm.

WARNA DAN AKROMISITAS <1291>

Metode 1

Definisi Warna dalam hal ini didefinisikan sebagai persepsi atau respons subjektif seorang pengamat terhadap rangsangan objektif energi sinar pada spektrum cahaya tampak pada panjang gelombang 400 nm sampai 700 nm. Warna yang tampak jelas merupakan fungsi dari tiga variabel, yaitu sifat spektrum benda, serapan dan refleksi; sifat spektrum sumber iluminasi dan sifat visual dari pengamat.

Dua benda disebut memiliki warna sepadan untuk iluminasi tertentu bila seorang pengamat tidak dapat membedakan perbedaan warna tersebut. Bila sepasang benda menunjukkan warna yang sepadan terhadap satu sumber iluminasi dan tidak dengan yang lain, keduanya merupakan pasangan metamerik. Warna yang sepadan dari dua benda terjadi untuk semua sumber iluminasi bila spektrum serapan dan reflektans dari dua benda tersebut sama.

Akromisitas atau ketidakberwarnaan adalah suatu skala warna transmisi cahaya yang ekstrim. Hal itu berarti tidak ada warna, dan oleh karena itu spektrum cahaya tampak benda tersebut kurang memberikan serapan. Untuk tujuan praktis, bila pengamat menyatakan sedikit atau tidak sama sekali terjadi penyerapan dalam spektrum cahaya tampak.

Sifat-sifat warna Karena sensasi warna dapat bersifat subjektif dan objektif, warna tidak dapat digambarkan hanya dalam batasan-batasan spektrofotometrik saja. Oleh karena itu sifat – sifat umum suatu warna tidak dapat dikaitkan langsung dengan terminologi spektrum.

Tiga sifat yang umum digunakan untuk mengidentifikasi suatu warna adalah (1) Warna atau kualitas yang membedakan satu golongan warna dari lainnya seperti merah, kuning, biru,hijau dan warna-warna diantaranya, (2) Nilai atau kualitas yang membedakan warna gelap terhadap terang, (3) Intensitas warna, atau kualitas yang membedakan warna kuat terhadap yang lemah atau sejauh mana suatu warna berbeda dari nilai yang sama.

Ketiga sifat warna dapat digunakan untuk menetapkan ruang warna tiga dimensi berdasarkan koordinatnya. Ruang warna yang dipilih adalah ruang warna dengan keseragaman secara visual, bila jarak geometrik antara dua warna dalam ruang warna merupakan ukuran langsung jarak warnanya. Koordinat silindris sering merupakan pilihan yang sesuai.

Titik-titik disepanjang aksis panjang menunjukkan nilai dari gelap ke terang atau dari hitam ke putih, memiliki warna yang tidak dapat ditetapkan dan tanpa intensitas warna. Dengan menggunakan perpotongan garis tegak lurus terhadap aksis nilai, warna ditetapkan berdasarkan sudut sepanjang aksis panjang dan intensitas warna ditetapkan berdasarkan jarak aksis panjang. Merah, kuning, hijau, biru, ungu dan warna –warna diantaranya diperoleh dari perbedaan sudutnya. Warna sepanjang radius dari perpotongan memiliki warna yang sama, tetapi intensitas akan meningkat dengan bertambahnya jarak. Contoh: air tidak berwarna atau jernih memiliki warna yang tidak dapat ditetapkan, nilai tinggi dan tanpa intensitas warna. Bila suatu zat berwarna yang larut ditambahkan, air menjadi berwarna. Lebih banyak ditambahkan, warna menjadi lebih gelap, lebih kuat, lebih tua, dengan demikian intensitas warna umumnya bertambah dan nilainya berkurang. Jika zat yang larut berwarna netral, yaitu abu-abu, nilai akan berkurang, tidak ada peningkatan intensitas warna yang teramati dan warna tetap tidak dapat ditetapkan.

Pengukuran secara spektroskopik dapat dikonversikan menjadi pengukuran ketiga sifat warna. Hasil spektroskopik ketiga cahaya atau stimulus terpilih diberi bobot oleh ketiga fungsi distribusi hingga menghasilkan nilai tristimulus X, Y, Z seperti tertera pada *Pengukuran Warna dengan Instrumen* <1341>. Fungsi distribusi ditetapkan berdasarkan percobaan perbandingan warna dengan subyek manusia.

Nilai tristimulus bukan merupakan koordinat dalam ruang warna dengan keseragaman secara visual; namun beberapa transformasi telah diusulkan sebagai pendekatan bentuk keseragaman, diantaranya seperti tertera pada *Pengukuran Warna dengan Instrumen* <1341>. Nilai tersebut sering merupakan fungsi nilai Y saja. Untuk memperoleh keseragaman dalam sub-ruang warna dan intensitas, belum memuaskan. Secara praktis hal ini berarti bahwa dalam membandingkan warna secara visual dari dua benda yang warnanya berbeda secara berarti, sulit memutuskan intensitas warna mana yang lebih tinggi. Dengan demikian adalah penting membandingkan warna baku terhadap contoh sedekat mungkin, terutama untuk sifat-sifat warna dan intensitas warna.

Penetapan warna dan baku Pengertian warna dan kesepadanan warna tergantung pada kondisi-kondisi pandangan dan iluminasi. Penetapan harus menggunakan iluminasi baur dan seragam pada kondisi yang dapat mengurangi bayangan dan reflektans non spektral sampai tingkat minimum. Permukaan serbuk harus dihaluskan dengan tekanan ringan sehingga diperoleh permukaan yang datar bebas dari ketidakteraturan. Cairan harus dibandingkan dalam tabung pembanding warna yang sepadan, dengan latar belakang putih. Jika hasil yang diperoleh bervariasi menurut iluminasinya, hasil yang diperoleh dari cahaya alam atau cahaya buatan pada siang hari dianggap yang benar. Selain penetapan secara visual dapat digunakan metode peralatan yang sesuai.

Baku warna harus sedekat mungkin terhadap warna bahan uji untuk penetapan kuantitatif perbedaan warna. Baku untuk bahan tidak tembus cahaya tersedia secara komersial. Larutan padanan untuk membandingkan warna-warna cairan dapat dibuat menurut *Tabel* berikut. Untuk membuat larutan padanan yang diperlukan, pipet sejumlah volume larutan uji kolorimetri (seperti tertera pada *Larutan Kolorimetri* (*LK*)) dan air ke dalam salah satu tabung pembanding, campur. Buat pembanding sesuai dengan yang tertera pada masing-masing monografi dibawah kondisi pengamatan. *Larutan padanan* atau campuran larutan kolorimetri lain, dapat digunakan dengan kadar sangat rendah untuk mengukur deviasi akromisitas.

Tabel 1 Larutan Padanan Metode 1

Larutan padanan	Bagian Kobalt(II) klorida LK	Bagian Besi(III) klorida LK	Bagian Tembaga (II) sulfat LK	Bagian Air
A	0,1	0,4	0,1	4,4
B	0,3	0,9	0,3	3,5
C	0,1	0,6	0,1	4,2
D	0,3	0,6	0,4	3,7
E	0,4	1,2	0,3	3,1
F	0,3	1,2	0,0	3,5
G	0,5	1,2	0,2	3,1
H	0,2	1,5	0,0	3,3
I	0,4	2,2	0,1	2,3
J	0,4	3,5	0,1	1,0
K	0,5	4,5	0,0	0,0
L	0,8	3,8	0,1	0,3
M	0,1	2,0	0,1	2,8
N	0,0	4,9	0,1	0,0
O	0,1	4,8	0,1	0,0
P	0,2	0,4	0,1	4,3
Q	0,2	0,3	0,1	4,4
R	0,3	0,4	0,2	4,1
S	0,2	0,1	0,0	4,7
T	0,5	0,5	0,4	3,6

Metode II

Definisi Larutan dinyatakan tidak berwarna jika mempunyai penampilan seperti air atau pelarut atau warnanya tidak lebih kuat dari *Larutan padanan U9.*

Penetapan warna Gunakan tabung yang sama, tidak berwarna, tembus pandang, kaca netral, dengan diameter luar 12 mm, bandingkan 2,0 mL dari larutan yang diuji dengan 2,0 mL air atau pelarut atau *Larutan padanan* (*Tabel Larutan Padanan Induk Metode II dan Metode III, Larutan padanan U, Larutan Padanan V, Larutan padanan W, Larutan padanan X, Larutan padanan Y*) yang dinyatakan dalam monografi. Bandingkan warna dalam cahaya baur dengan mengamati secara horisontal terhadap latar belakang putih.

Penyimpanan Simpan *Larutan padanan* dalam tabung yang disegel, tidak berwarna, transparan, kaca netral dengan diameter luar 12 mm dan terlindung dari cahaya.

Metode III

Definisi Larutan dinyatakan tidak berwarna jika mempunyai penampilan seperti air atau pelarut atau warnanya tidak lebih kuat dari *Larutan padanan U9.*

Penetapan warna Gunakan tabung yang sama, tidak berwarna, tembus pandang, kaca netral, dengan alas datar dan diameter dalam 15 mm hingga 25 mm, bandingkan 40 mm lapisan larutan yang diuji dengan 40 mL lapisan air atau pelarut atau *Larutan padanan*. *(Tabel Larutan Padanan Induk Metode II dan Metode III, Larutan Padanan U, Larutan Padanan V, Larutan padanan W, Larutan Padanan X, Larutan Padanan Y)* yang dinyatakan dalam monografi. Bandingkan kolom cairan dalam cahaya baur dengan mengamati dari atas terhadap latar belakang putih.

Penyimpanan Buat *Larutan padanan* segera sebelum digunakan dari *Larutan padanan induk.*

Tabel Larutan Padanan Induk Metode II dan Metode III

Larutan padanan Induk	Kobalt (II) klorida LK (mL)	Besi (III) klorida LK (mL)	Tembaga (II) sulfat LK (mL)	Asam hidroklorida 1% b/v (mL)
U	30	30	24	16
V	10	24	4	62
W	6	24	0	70
X	2	96	2	0
Y	20	10	0	70

Tabel Larutan Padanan U

Larutan padanan	Larutan padanan induk U (mL)	Asam hidroklorida 1% b/v (mL)
U1	75,0	25,0
U2	50,0	50,0
U3	37,5	62,5
U4	25,0	75,0
U5	12,5	87,5
U6	5,0	95,0
U7	2,5	97,5
U8	1,5	98,5
U9	1,0	99,0

Tabel Larutan Padanan V

Larutan padanan	Larutan padanan induk V (mL)	Asam hidroklorida 1% b/v (mL)
V1	100,0	0
V2	75,0	25,0
V3	50,0	50,0
V4	25,0	75,0
V5	12,5	87,5
V6	5,0	95,0
V7	2,5	97,5

Tabel Larutan Padanan W

Larutan padanan	Larutan padanan induk W (mL)	Asam hidroklorida 1% b/v (mL)
W1	100,0	0
W2	75,0	25,0
W3	50,0	50,0
W4	25,0	75,0
W5	12,5	87,5
W6	5,0	95,0
W7	2,5	97,5

Tabel Larutan Padanan X

Larutan padanan	Larutan padanan induk X (mL)	Asam hidroklorida 1% b/v (mL)
X1	25,0	75,0
X2	15,0	85,0
X3	8,5	91,5
X4	5,0	95,0
X5	3,0	97,0
X6	1,5	98,5
X7	0,75	99,25

Tabel Larutan Padanan Y

Larutan padanan	Larutan padanan induk Y (mL)	Asam hidroklorida 1% b/v (mL)
Y1	100,0	0
Y2	75,0	25,0
Y3	50,0	50,0
Y4	37,5	62,5
Y5	25,0	75,0
Y6	12,5	87,5
Y7	5,0	95,0

ZAT LARUT DALAM AIR <1301>

Gunakan *Metode I* kecuali dinyatakan lain pada monografi

Metode I

Didihkan 7 g zat dengan 700 mL air selama 30 menit sambil sering diaduk dan tambahkan air yang hilang karena penguapan. Enaptuangkan cairan ke dalam gelas piala, tekan hati-hati sisa air yang tertinggal pada bahan dengan batang pengaduk, campur larutan dan saring ekstrak selagi panas. Uapkan 400 mL dan keringkan residu sampai bobot tetap pada suhu 100° hingga 105°.

Metode II

Keringkan 5 g zat sampai bobot tetap pada suhu 105° dan tetapkan kehilangan bobot. Tambahkan 400 mL air, panaskan perlahan dan didihkan selama 1 menit, dinginkan dengan penambahan lebih kurang 400 mL air dan enaptuangkan cairan melalui penyaring dengan ukuran lubang 106 µm, peras bahan dengan tangan untuk menghilangkan cairan sebanyak mungkin; kembalikan bahan ke dalam wadah dan ulangi pencucian 5 kali, tiap kali dengan 400 mL air dengan cara yang sama. Masukkan bahan dan benang atau serat yang terlepas dari penyaring ke dalam gelas piala, tambahkan larutan diastase 0,5%, panaskan dan pertahankan suhu pada 70° atau jika bahan mengandung wol pada suhu 45° hingga 50°, sampai bebas pati. Enaptuangkan cairan melalui penyaringan, kembalikan serat atau benang yang terlepas yang tertahan pada penyaring kepada bahan di dalam wadah, ulangi pencucian dengan air mendidih dan kembalikan lagi serat atau benang yang terlepas pada bahan. Keringkan bahan dan tetapkan kehilangan bobot.

Untuk krep katun, dikurangkan dari kehilangan bobot 3% dari bobot contoh akhir yang telah dikeringkan; jika bahan berwarna, dikurangkan 1%; untuk pembalut krep, dikurangkan 2%.

Hitung persentase zat larut dalam air terhadap bahan yang dikeringkan sampai bobot tetap pada suhu 105°.

ZAT LARUT DALAM ETER <1311>

Masukkan 5 g ke dalam alat Soxhlet, ekstraksi dengan *eter P* selama 4 jam, atur alat sedemikian rupa sehingga laju tidak kurang dari 4 ekstraksi per jam. Uapkan ekstrak eter dan keringkan residu sampai bobot tetap pada suhu 100° hingga 105°, kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

INDIKATOR BIOLOGIK UNTUK STERILISASI <1321>

Indikator biologik secara luas didefinisikan sebagai produk terkarakteristik dari mikroba spesifik yang resisten terhadap proses sterilisasi tertentu. Beberapa mikroorganisme yang secara luas dikenal sesuai sebagai indikator biologik adalah bakteri pembentuk spora yang secara nyata lebih resisten dibandingkan mikroflora normal, kecuali dengan proses radiasi ionisasi. Indikator biologik digunakan untuk:

- membantu kualifikasi kinerja alat sterilisasi, dalam pengembangan dan penetapan proses sterilisasi yang tervalidasi untuk bahan tertentu.
- proses yang menghasilkan produk steril dalam wadah atau kemasan akhir, juga untuk sterilisasi peralatan, bahan, dan komponen kemasan yang digunakan pada proses aseptik.
- memantau siklus sterilisasi yang pernah dilakukan dan revalidasi proses sterilisasi secara berkala.
- mengevaluasi kemampuan proses dekontaminasi isolator atau lingkungan ruang bersih.

Prinsip dan persyaratan untuk aplikasi ini dijelaskan dalam *Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas Bahan Kompendia* <1371>.

JENIS INDIKATOR BIOLOGIK

Terdapat sedikitnya tiga jenis indikator. Masing-masing jenis indikator mengandung satu jenis spesies mikroba yang telah diketahui resistensi sterilisasinya terhadap cara sterilisasi. Beberapa indikator biologik dapat juga mengandung dua spesies yang berbedadan jumlah mikroba.

Salah satu bentuk indikator biologik termasuk spora yang ditambahkan pada suatu pembawa (kertas saring berbentuk cakram atau strip; kaca, plastik atau bahan lain) dan dikemas sedemikian rupa agar dapat mempertahankan integritas dan viabilitas pembawa yang diinokulasi.

Pembawa dan kemasan primer harus tidak mengandung kontaminan (fisik, kimia atau mikroba) yang akan berdampak pada kinerja atau stabilitas karakteristik dari indikator biologik. Pembawa dan kemasan primer harus tidak terdegradasi oleh proses sterilisasi tertentu, yang akan mempengaruhi kinerja indikator biologik. Pembawa harus tidak terpengaruh selama transportasi dalam kemasan primer dan sekunder serta penanganan pada saat penggunaan. Desain pembawa dan kemasan primer harus meminimalkan kehilangan inokula asli pada waktu transportasi, penanganan, dan penyimpanan selama belum kedaluwarsa.

Bentuk lain dari indikator biologik adalah suspensi spora yang diinokulasi pada atau ke dalam unit yang mewakili bets yang disterilkan. Hal ini menunjukkan sediaan yang diinokulasi; akan tetapidapat digunakan simulasi sediaan yang diinokulasi, apabila tidak praktis untuk menginokulasi sediaan sebenarnya. Simulasi sediaan adalah sediaan yang dibuat dengan satu atau beberapa perbedaan dari sediaan yang sebenarnya, tetapi kinerjanya sama seperti sediaan bila menggunakan kondisi uji dan proses sterilisasi yang sebenarnya. Suspensi spora dengan nilai D yang telah diketahui digunakan untuk menginokulasi sediaan sebenarnya atau sediaan simulasi. Apabila digunakan sediaan simulasi yang diinokulasi, maka harus dibuktikan bahwa itu tidak akan menurunkan resistensi sterilisasi dari indikator biologik. Desain fisik sediaan sebenarnya atau sediaan simulasi dapat mempengaruhi resistensi suspensi spora yang diinokulasikan pada atau ke dalam sediaan. Pada kasus sediaan cair yang diinokulasi, sering disarankan untuk menetapkan kedua nilai D dan z dari mikroba indikator biologik spesifik pada sediaan cair tertentu. Bila perlu hendaknya ditentukan populasi, nilai D, nilai z dan titik akhir waktu kematian yang digunakan pada sediaan sebenarnya atau sediaan simulasi yang diinokulasi.

Bentuk ketiga dari indikator biologik adalah indikator *self-contained*. Indikator biologik *self-contained* didesain sehingga kemasan primer yang ditujukan untuk inkubasi setelah proses sterilisasi, mengandung media pertumbuhan untuk menumbuhkan kembali mikroba yang terpapar. Bentuk indikator biologik bersama dengan media pertumbuhan *self-contained* dapat dianggap satu sistem. Pada kasus indikator biologik *self-contained*, seluruh sistem memberikan resistensi terhadap proses sterilisasi.

Apabila indikator biologik adalah strip atau cakram kertas pada kemasan *self-contained* yang mengandung media kultur, bentuk kemasannya seharusnya dapat dipenetrasi oleh agen pensteril. Untuk memberikan "*time lag"* agar agen pensteril mencapai mikroba yang terkandung dalam sistem, nilai D, proses titik akhir waktu kematian dan waktu bertahan hidup pada sistem harus dikarakterisasi, dan hal ini tidak hanya berlaku untuk strip kertas pada unit *self-contained*. Setelah proses sterilisasi, strip atau cakram spora dicelupkan ke dalam media *self-contained*, sehingga memungkinkan kontak media dengan kultur.

Indikator biologik *self-contained* juga dapat terdiri dari suspensi spora pada medianya sendiri, dan seringkali juga mengandung pewarna yang dapat menunjukkan pertumbuhan positif atau negatif setelah inkubasi. Resistensi sistem *self-contained* tergantung pada penetrasi dari agen pensteril ke dalam kemasan. Penetrasi dapat dikontrol oleh industri melalui berbagai desain dan komposisi dari bentuk kemasan, ampul atau wadah. Ampul yang mengandung indikator biologik *self-contained* dapat langsung diinkubasi setelah terpapar proses sterilisasi. Seluruh sistem kemudian diinkubasi di bawah kondisi tertentu. Ada atau tidaknya pertumbuhan spora yang diberi perlakuan ditetapkan secara visual (dengan mengamati perubahan warna tertentu dari indikator yang dimasukkan dalam media atau dengan kekeruhan) atau dengan pengamatan mikroskopik dari media yang diinokulasi.

Karakteristik dari resistensi sistem *self-contained* juga harus sesuai dengan etiket dan monografi indikator biologik yang relevan. Sistem indikator biologik *self-contained* harus tidak terpengaruh selama transportasi dalam kemasan sekunder dan penanganan pada saat penggunaan tanpa rusak. Desain indikator biologik *self-contained* hendaknya sedemikian rupa sehingga meminimalkan kehilangan inokula mikroba asli selama transportasi dan penanganan. Selama atau sesudah proses sterilisasi, bahan yang digunakan dalam sistem *self-contained* harus tidak menyisakan atau mengeluarkan zat yang dapat menghambat pertumbuhan sejumlah kecil mikroba indikator yang bertahan hiduppada kondisi pertumbuhan. Tahapan yang tepat harus dilakukan untuk membuktikan bahwa media untuk perolehan kembali dapat mempertahankan sifat yang mendukung pertumbuhan setelah terpapar proses sterilisasi.

Penyiapan

Seluruh kegiatan yang berhubungan dengan penyiapan indikator biologik dikendalikan dengan sistem dokumen mutu. Ketertelusuran dipelihara untuk semua bahan dan komponen yang tergabung dalam atau yang masuk kontak langsung dengan suspensi mikroba, pembawa yang diinokulasi atau indikator biologik.

Penyiapan stok suspensi spora mikroba tertentu yang digunakan sebagai indikator biologik memerlukan pengembangan prosedur yang sesuai meliputi perbanyakan biakan, pemanenan, pemurnian, dan pemeliharaan suspensi spora. Stok suspensi harus mengandung terutama spora dorman (tidak bergerminasi) yang disimpan dalam cairan tidak bernutrisi.

Produk akhir (suspensi mikroba, pembawa terinokulasi atau indikator biologik) yang disediakan oleh industri harus tidak mengandung mikroba selain mikroba uji, dalam jumlah yang cukup untuk mempengaruhi produk. Sistem untuk meminimalkan keberadaan mikroba selain mikroba indikator biologik dalam produk harus divalidasi, dipantau dan dicatat.

Pemilihan Proses Sterilisasi Spesifik

Pemilihan indikator biologik memerlukan pengetahuan resistensi sistem indikator biologik terhadap proses sterilisasi spesifik. Harus dibuktikan bahwa sistem indikator biologik memberikan suatu ketahanan terhadap proses sterilisasi yang melebihi ketahanan mikroba alami yang ada dalam atau pada produk.

Penggunaan indikator biologik yang efektif untuk pengembangan siklus, proses, dan validasi produk dan pemantauan produksi rutin dari sebuah proses sterilisasi membutuhkan pengetahuan yang menyeluruh atas produk yang akan disterilisasi dan komponennya (bahan dan kemasan). Hanya indikator biologik yang dikenal secara luas yang disebutkan dalam monografi indikator biologik yang dapat digunakan pada pengembangan atau validasi proses sterilisasi. Hal ini menjamin bahwa indikator biologik yang dipilih memberikan ketahanan yang lebih besar terhadap proses sterilisasi dibandingkan jumlah mikroba dalam atau pada produk. Beberapa pengguna mungkin membutuhkan indikator biologik dengan karakteristik yang berbeda dari yang beredar luas secara komersial. Pada kasus seperti ini, pengguna dapat menumbuhkan kultur spora sendiri dalam penyiapan indikator biologik buatan sendiri untuk digunakan sendiri. Pada kasus seperti itu, pengguna sangat disarankan untuk menggunakan mikroba yang telah dinyatakan pada literatur ilmiah sebagai mikroba indikator dan pengguna harus mempunyai kemampuan menentukan nilai D dan z untuk indikator biologik buatan sendiri. Jika indikator biologik disiapkan sendiri, pengguna harus mengkonfirmasi populasi, kemurnian dan masa hidup indikator biologik tersebut untuk menjamin validitas setiap uji yang menggunakan indikator biologik buatan sendiri. Jika digunakan bentuk proses sterilisasi berdasarkan bioburden, data perbandingan resistensi antara indikator biologik terhadap bioburden sangat penting. Diperlukan juga penghitungan bioburden yang terkandung dalam bahan yang akan disterilkan. Proses ini harus menghasilkan kematian secara biologi terverifikasi yang mamadai untuk mencapai suatu kemungkinan diperolehnya unit nonsteril kurang dari satu dalam sejuta.

Sebagai alternatif, metode "*overkill*" dapat digunakan dalam desain proses sterilisasi. Pada kasus ini, asumsi khusus dibuat berdasarkan asumsi resistensi yang digunakan dalam menetapkan persyaratan proses sterilisasi. Secara umum, semua proses "*overkill*" berdasarkan asumsi bahwa

"*bioburden*" setara dengan satu juta mikro badan yang mempunyai resistensi tinggi sehingga untuk mencapai persyaratan probabilitas dari unit nonsteril yaitu kurang dari satu dalam satu juta, minimum diperlukan proses 12 D. Proses 12 D didefinisikan sebagai proses yang memberikan kematian yang cukup untuk menghasilkan penurunan 12 log, yaitu setara dengan 12 kali nilai D terhadap mikroba dengan resistensi yang lebih tinggi dibandingkan resistensi rata-rata "*bioburden*". Karena "*bioburden*" diasumsikan sebagai satu juta, pada praktek sesungguhnya proses "*overkill*" akan menghasilkan probabilitas nonsteril lebih kecil dari 10^{-6}. Rancangan dan evaluasi proses "*overkill*" dapat berbeda tergantung proses sterilisasi dalam pengujian. Penggunaan rancangan "*overkill*" dan pendekatan validasi dapat meminimalkan atau meniadakan kebutuhan identifikasi dan perhitungan "*bioburden*".

Panas basah Untuk sterilisasi panas basah, spora dari strain *Bacillus stearothermophilus* tersedia secara komersil sebagai indikator biologik dan sering digunakan. Mikroba pembentuk spora lain yang tahan pemanasan seperti *Clostridium sporogenes, Bacillus subtilis,*dan *Bacillus coagulans* juga telah digunakan dalam pengembangan dan validasi proses sterilisasi panas basah.

Panas kering Untuk sterilisasi panas kering, spora *Bacillus subtilis* spp. dapat digunakan untuk validasi proses. Selama validasi proses sterilisasi panas kering, pengkajian depirogenasi endotoksin biasanya dilakukan sebagai pengganti dari pengkajian inaktifasi mikroba selama penentuan siklus sterilisasi karena kecepatan inaktifasi endotoksin tersebut lebih lambat dibandingkan kecepatan inaktifasi spora *Bacillus subtilis.* Pada praktek penurunan titer endotoksin oleh 3log atau lebih akan berakibat dalam proses yang juga mencapai probabilitas unit nonsteril lebih rendah dari 10^{-6}.

Radiasi ionisasi Spora *Bacillus pumilus* telah digunakan untuk memantau proses sterilisasi menggunakan radiasi ionisasi, akan tetapi hal ini tidak praktis. Metode pengaturan dosis radiasi yang tidak menggunakan indikator biologik telah digunakan secara luas untuk melakukan proses radiasi. Disamping itu "*bioburden*" mikroba tertentu dapat menunjukkan resistensi yang lebih besar terhadap radiasi dibandingkan *Bacillus pumilus.*

Etilen oksida Untuk sterilisasi etilen oksida, biasa digunakan spora sub spesies *Bacillus subtilis* (*Bacillus subtilis* var. *niger*). Sistem indikator biologik yang sama pada umumnya digunakan apabila etilen oksida 100% atau etilen oksida yang berbeda dan sistem pembawa gas digunakan sebagai pensteril.

Hidrogen Peroksida Fase Uap ("*Vapor Phase Hydrogen Peroxide*"/VPHP) Proses ini telah menunjukkan sebagai pensteril atau dekontaminan permukaan yang efektif. VPHP mampu mencapai sterilisasi (probabilitas nonsteril kurang dari satu dalam satu juta) jikakondisi proses tertentu dan target yang disterilisasi disusun dengan memadai. VPHP juga biasa digunakan sebagai agen dekontaminan permukaaan pada perlakuan uji sterilitas, wadah bahan biologi atau kimia, isolator pabrik dan ruang steril.

Dekontaminasi permukaan adalah sebuah proses yang berbeda dari sterilisasi yang mengandung bahan yang bersentuhan dengan produk, wadah sistem tertutup atau produk. Proses ini dirancang untuk memberi lingkungan yang bebas dari mikroba yang dapat terdeteksi atau yang dapat hidup kembali. Akan tetapi pada kasus dekontaminasi, nilai penurunan spora 3 sampai 4 log memadai karena sasarannya adalah lebih kepada dekontaminasi dibanding sterilisasi.

Bacillus stearothermophilus paling banyak digunakan sebagai indikator biologik untuk validasi VPHP. Mikroba lain yang dapat digunakan sebagai indikator biologik dalam proses VPHP adalah spora dari *Bacillus subtilis* dan *Clostridium sporogenes.* Mikroba lain dapat dipertimbangkan jika respons terhadap VPHP sama dengan mikroba yang disebutkan di atas.

Spora dapat diinokulasi pada permukaan berbagai sistem yang kedap air seperti permukaan kaca, logam atau plastik. Permukaan dengan daya serap tinggi seperti substrat fiber, atau substrat lain yang dapat menyerap VPHP atau lembab dapat memberi pengaruh merugikan terhadap kadar VPHP untuk inaktifasi mikroba yang diinokulasi. Substrat kertas tidak digunakan karena VPHP akan mendegradasi bahan yang mengandung selulosa.

Karakteristik yang mewakili indikator biologik yang tersedia secara komersil tertera pada *Tabel 1*.
Indikator biologik juga dapat dikemas secara individu dalam sebuah kemasan primer terbungkus secara memadai yang tidak berpengaruh merugikan pada kinerja indikator dan dapat ditembus oleh VPHP. Bahan serat poliolefin telah terbukti sesuai sebagai pengemas indikator biologik yang dimaksudkan untuk penggunaan dalam evaluasi proses VPHP. Bahan yang sudah dikemas dapat mempermudah penanganan laboratorium untuk indikator biologik setelah paparan VPHP.

Tabel 1 Karakteristik Spesifik Sistem Indikator Biologik Komersil

Cara sterilisasi	Contoh dari nilai D khas (menit)	Rentang nilai D untuk seleksi indikator biologik yang sesuai (menit)	Batas untuk resistensi yang sesuai (bergantung pada nilai D tertentu [menit])	
			Waktu bertahan hidup	Waktu kematian
Pemanasan kering[a]	1,9	Min. 1,0	Min. 4,0	10,0
160°		Maks. 3,0	Maks. 14,0	32,0
Etilen Oksida[b]				
600 mg /L	3,5	Min. 2,5	Min. 10,0	25,0
54°		Maks. 5,8	Maks. 27,0	68,0
60% RH%				
Panas basah[c]				
121°	1,9	Min. 1,5	Min. 4,5	13,5
		Maks. 3,0	Maks. 14,0	32,0

[a] Untuk 1,0 x 10^6 sampai dengan 5,0 x 10^6 spora per pembawa
[b] Untuk 1,0 x 10^6 sampai dengan 5,0 x 10^7 spora per pembawa
[c] Untuk 1,0 x 10^6 sampai dengan 5,0 x 10^8 spora per pembawa

Penggunaan bahan pengemas indikator biologik VPHP harus diperiksa secara cermat untuk memastikan bahwa, setelah pemaparan VPHP, hidrogen peroksida tidak tersisa pada bahan kemasan, yang dapat menghambat pertumbuhan mikroba selama tahap pemulihan. Nilai D mikroba akan dipengaruhi oleh adanya efek laju inaktivasi relatif dari bahan pengemas indikator biologik dan adanya potensi sisa VPHP. Jika digunakan indikator biologik (pembawa terinokulasi) tanpa kemasan primer, perlu diperhatikan teknik aseptik yang benar.

EVALUASI KINERJA

Tanggung Jawab Produsen

Karakteristik kinerja dari indikator biologik yang diberikan pada pengguna merupakan tanggung jawab produsen. Produsen hendaknya menyediakan sertifikat analisis untuk setiap lot indikator biologik yang membuktikan keabsahan pernyataan kinerja indikator biologik yang tertulis pada etiket kemasan atau dimasukkan dalam kemasan. Produsen hendaknya menjelaskan proses sterilisasi indikator biologik yang akan digunakan untuk evaluasi. Karakterisasi dari setiap jenis indikator biologik, yang menjadi dasar untuk pernyataan pada etiket, harus dilakukan oleh produsen menggunakan alat khusus dan terstandar pada kondisi yang ditetapkan secara tepat. [1]Produsen juga hendaknya memberikan informasi mengenai nilai D, metode penentuan nilai D, jumlah mikroba dan stabilitas ketahanan indikator biologik sebelum waktu kedaluwarsa yang tertera pada etiket. Kondisi penyimpanan yang optimum hendaknya ditetapkan oleh produsen, termasuk suhu, kelembaban relatif, dan persyaratan lainnya untuk penyimpanan terkendali. Data yang diperoleh dari berbagai uji kinerja yang diperlukan hendaknya ditulis dalam sisipan kemasan atau pada etiket kemasan indikator biologik. Produsen hendaknya memberikan petunjuk penggunaan, termasuk media dan kondisi yang digunakan untuk pemulihan mikroba setelah terpapar proses sterilisasi. Cara pemusnahan harus disediakan oleh produsen indikator biologik tersebut.

Tanggung Jawab Pengguna

Produk Komersil Jika indikator biologik dibeli dari sumber komersil, kesesuaiannya untuk penggunaan pada proses sterilisasi spesifik sebaiknya ditetapkan melalui pengkajian pengembangan proses sterilisasi kecuali jika telah tersedia data untuk penggunaan pada proses sterilisasi. Pengguna sebaiknya menetapkan sendiri kriteria keberterimaan untuk lot indikator biologik dan mempertimbangkan penolakan apabila suatu lot indikator biologik tidak mencapai standar kinerja yang telah ditetapkan. Sertifikat kinerja sebaiknya diperoleh dari masing-masing lot indikator, dan pengguna sebaiknya melakukan audit terhadap fasilitas pabrik dan kinerja prosedur secara rutin. Jika tidak diperoleh sertifikat dan audit belum dilakukan atau jika indikator biologik digunakan diluar yang dinyatakan dalam etiket dari

[1]Tertera pada *Peralatan* dalam *Uji Kinerja Resistensi Indikator Biologik* <65>. Peralatan ini telah dirancang untuk memberikan kondisi fisik yang konsisten dan dapat diaplikasikan terhadap karakterisasi indikator biologik. Harus dinyatakan karakteristik kinerja yang diperlukan.

pabrik, verifikasi dan dokumentasi kinerja pada kondisi penggunaan harus tersedia.

Pada saat penerimaan awal indikator biologik dari pemasok komersil, pengguna sebaiknya memverifikasi kemurnian dan morfologi mikroba indikator biologik yang dibeli. Verifikasi yang diperlukan minimal sampai kebenaran genus dan juga sebaiknya dilakukan perhitungan jumlah mikroba untuk menentukan rata-rata tiap unit indikator biologik. Pernyataan pabrik yang berkaitan dengan rentang nilai D, kondisi penyimpanan, waktu kedaluwarsa, dan stabilitas indikator biologik sebaiknya diperhatikan dan dicatat. Pengguna dapat mempertimbangkan untuk melakukan penilaian nilai D sebelum menerima lot tertentu. Laboratorium yang mempunyai kemampuan melakukan pengujian kinerja nilai D dapat melakukan penentuan nilai D menggunakan satu dari tiga metode yang tertera pada *Penetapan Nilai D* dalam *Uji Kinerja Resistensi Indikator Biologik* <65> dan pada monografi yang sesuai untuk indikator biologik khusus. Jika dilakukan penyimpanan dalam jangka waktu lama perlu dilakukan verifikasi nilai D dan sistem perhitungan stabilitas indikator biologik yang digunakan.

Pada keadaan dimana spora dipelihara lebih dari 12 bulan di bawah kondisi penyimpanan yang terdokumentasi, harus dilakukan analisis jumlah dan resistensi spora, kecuali jika kinerja panenan induk asli telah tervalidasi untuk penyimpanan yang lebih lama. Hasil uji angka spora dan resistensi sebaiknya berada dalam rentang keberterimaan yang ditetapkan selama penerimaan awal dari lot panenan spora.

Produk Nonkomersil Pengguna dapat memilih untuk memperbanyak mikroba dalam pengembangan indikator biologik buatan sendiri untuk pengembangan atau validasi proses sterilisasi. Jika pengguna membuat indikator biologik, persyaratan kinerja indikator biologik harus dipenuhi. Jika sistem indikator biologik digunakan untuk pengembangan proses sterilisasi baru atau validasi proses yang sudah ada, kriteria kinerja yang sama seperti dijelaskan untuk pabrik komersil indikator biologik harus dipenuhi.

PERSIAPAN PANENAN SPORA

Umumnya indikator biologik menggunakan spora mikroba, oleh karena itu rekaman yang akurat tentang identifikasi panenan spora harus didokumentasikan oleh pabrik indikator biologik komersil dan nonkomersil. Rekaman ini sebaiknya mencakup rekaman yang berkaitan dengan sumber awal kultur, identifikasi, ketertelusuran pada panenan spora induk, frekuensi subkultur, media yang digunakan untuk sporulasi, perubahan penyiapan media, pengamatan kontaminasi panenan, dan data sebelum dan sesudah pemanasan ekstrim. Rekaman pemakaian panen spora dan resistensi terhadap sterilisasi (yaitu nilai D dan nilai z jika memungkinkan) sebaiknya juga didokumentasikan.

Peralatan

Peralatan yang digunakan untuk evaluasi resistensi sterilisasi panenan spora harus konsisten dengan standar yang ada yang berhubungan dengan evaluasi kinerja sistem indikator biologik.

Peralatan untuk penetapan nilai D mikroba yang terpapar VPHP sebaiknya dapat mengendalikan secara ketat parameter operasional lain dari yang tertera pada *Uji Kinerja Resistensi Indikator Biologik* <65>. Perlu diperhatikan jaminan kemampuan menghasilkan kadar VPHP secara konsisten, diberikan dalam waktu yang terbatas, dan dipertahankan dalam rentang kadar tertentu atau rentang tekanan VPHP untuk menetapkan penambahan waktu yang diperlukan. Indikator biologik yang dimasukkan dalam kadar yang tetap pada kondisi VPHP sebaiknya melalui suatu sistem yang memungkinkan pemasukan dan pelepasan unit kerja secara cepat dari ruangan. Rancangan ruang uji sebaiknya memungkinkan pencapaian kadar dan tekanan VPHP yang tetap, atau penggunaan jumlah tertentu volume VPHP yang mengalir pada tekanan dan suhu yang ditetapkan. Saat ini, peralatan pengukur kadar VPHP tidak digunakan secara luas. Oleh karena itu, kondisi pemaparan perlu didasarkan pada tekanan VPHP tetap atau hasil laju alir dari berat awal hidrogen peroksida yang telah diketahui, ditambahkan ke dalam ruangan dalam waktu tertentu. Berdasarkan informasi ini, volume tertentu ruangan yang telah diketahui, perhitungan perkiraan kadar VPHP dapat dilakukan. Jika keseluruhan kondisi dipertahankan secara tetap selama penilaian masing-masing nilai D yang digunakan, perbandingan resistensi relatif antara lot indikator biologik yang berbeda dapat ditentukan.

PENGGUNAAN DALAM PROSES VALIDASI

Tanpa memperhatikan cara sterilisasi, jumlah populasi mikroba awal, resistensinya terhadap sterilisasi dan tempat inokulasi pada atau di dalam produk dapat mempengaruhi kecepatan inaktifasi indikator biologik.

Pada produk yang mengandung mikroba tantang, beberapaposisi dari produk sebaiknya diinokulasi dengan indikator biologik. Sebagai contoh, jika sebuah wadah dengan sistem tertutup disterilisasi, larutan produk dan penutupnya dapat ditantang untuk menjamin sterilisasi sebanding dengan 10^{-6} (probabilitas unit nonsterilsatu dalam satu juta) tingkat jaminan sterilisasi (*Sterilization Assurance Level*, SAL) akan diperoleh pada larutan dan juga pada penutup.

Sebelumnya perlu dilakukan pengkajian laboratorium apakah komponen produk lebih sulit untuk disterilisasi daripada sediaannya. Tergantung pada lokasi komponen produk yang paling sulit untuk disterilisasi, parameter proses yang berbeda dapat diterapkan dalam menjamin inaktifasi mikroba terhadap 10^{-6} SAL. Fase kualifikasi kinerja produk hendaknya mengidentifikasi paramater proses yang penting untuk inaktifasi mikroba pada bagian yang paling sulit untuk disterilkan. Jika parameter proses yang pentingini telah ditetapkan, selama sterilisasi pada proses validasi produk, sebaiknya dioperasikan pada kondisi kurangdari kondisi yang dinyatakan pada spesifikasi proses sterilisasi. Kelangsungan hidup indikator biologik didasarkan pada resistensi dan populasi. Sehingga, 10^{-6} populasi indikator biologik tidak selalu dipersyaratkan untuk menghasilkan 10^{-6} SAL. Penggunaan indikator biologik yang semestinya adalah menggunakannya untuk mengkonfirmasi bahwa hasil parameter proses yang dikembangkan berada dalam SAL yang diinginkan. Pada sterilisasi basah, indikator biologik digunakan untuk membuktikan bahwa kematian yang terukur secara fisik dapat diverifikasi secara biologi. Indikator biologik dengan nilai D yang sebenarnya dan populasi yang sebenarnya kurang dari 10^6 cukup untuk validasi beberapa proses sterilisasi dan dekontaminasi. Penting bahwa pengguna dapat menetapkan pemilihan indikator biologik secara ilmiah.

PENCUCIAN PERALATAN KACA <1331>

Keberhasilan dalam melakukan pengujian dan penetapan kadar dalam farmakope tergantung sepenuhnya pada kebersihan peralatan kaca yang digunakan. Sebagai contoh, akurasi penetapan kadar heparin natrium, aktivitas vitamin B_{12}, uji pirogen dan karbon organik total, terutama tergantung pada kebersihan peralatan kaca.

Pada masa lalu salah satu cara yang paling efektif untuk membersihkan peralatan kaca adalah dengan asam nitrat panas. Metode konvensional lain untuk membersihkan bahan organik yang tidak memerlukan panas adalah menggunakan campuran asam sulfat-asam kromat. Penggunaan pencuci asam kromat tidak dianjurkan karena sifat bahan yang berbahaya dan beracun.

Beberapa alternatif yang lebih aman, termasuk penggunaan bahan pencuci, seperti trinatrium fosfat dan detergen sintetik, telah terbukti sangat berguna, tetapi memerlukan pembilasan yang lebih lama. Mungkin lebih mudah untuk membilas menggunakan asam nitrat encer atau asam sulfat sebelum pembilasan dengan air. Sistem ini akan menghilangkan residu bahan yang bersifat basa.

Untuk alat kaca yang digunakan pada pengukuran optik, perlu penanganan khusus untuk pembersihan wadah, penggunaan asam kromat maupun larutan alkali pekat hendaknya dihindari,

Pembersihan bahan organik yang efektif sangat penting pada pengujian air untuk penggunaan farmasi dalam hubungannya dengan pengujian *Karbon Organik Total* <875>. Telah terbukti bahwa detergen sintetik dengan kalium hidroksida sebagai komponen utama meninggalkan paling sedikit residu bahan organik. Pemanasan dalam cawan pemijar memberikan hasil yang sebanding dan merupakan prosedur yang ringkas, tetapi memerlukan peralatan khusus.

Pada semua kasus, sangat penting untuk memverifikasi prosedur pembersihan yang sesuai untuk uji dan penetapan kadar yang dilakukan. Hal ini dapat dilakukan melalui penggunaan blangko, penjelasan ilmiah, data residu bahan pembersih dari produsen, atau kontrol lainnya. Terutama, penanganan khusus diperlukan untuk pembersihan wadah yang digunakan untuk pengukuran secara optik: hindari penggunaan alkali pekat dan tidak diajurkan penggunaan larutan asam kromat. Perlu dicantumkan pernyataan dalam protokol pencucian yang menjelaskan bagaimana menilai pencucian yang baik.

PENGUKURAN WARNA DENGAN INSTRUMEN <1341>

Warna yang diamati dari suatu benda tergantung pada energi spektral iluminasi, sifat menyerap benda, dan kepekaan visual pengamat terhadap rentang cahaya tampak seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291>. Penting untuk diperhatikan bahwa metode pengukuran warna dengan instrumen yang digunakan secara luas harus memperhitungkan juga faktor-faktor tersebut diatas.

Pengukuran warna dengan instrumen memberikan data yang lebih obyektif daripada pengamatan subyektif oleh beberapa orang. Dengan pemeliharaan dan kalibrasi instrumen yang memadai, metode ini memberikan pengukuran warna dan perbedaan warna yang tepat dan akurat yang tidak berubah dengan perbedaan waktu pengukuran. Dasar pengukuran warna dengan instrumen adalah bahwa mata manusia telah dibuktikan untuk mendeteksi warna melalui tiga reseptor. Karena itu semua warna dapat dibagi ke dalam campuran tiga stimuli cahaya yang dapat dipilih dan sesuai untuk merangsang ketiga reseptor dalam mata. Walaupun tidak ada satu perangkatpun sumber cahaya yang dapat digunakan untuk menyepadankan semua warna (misal untuk setiap tiga cahaya yang dipilih, beberapa warna memerlukan suatu jumlah negatif dari satu atau lebih cahaya), tiga

stimuli yang dapat berubah telah ditetapkan, sehingga memungkinkan untuk menetapkan semua warna yang sebenarnya. Melalui percobaan perbandingan warna yang luas dengan pengamat manusia yang mempunyai penglihatan warna normal, telah diukur koefisien distribusi untuk tiap panjang gelombang daerah cahaya tampak (400 nm sampai 700 nm) yang memberikan jumlah relatif stimulasi pada tiap reseptor yang disebabkan oleh cahaya dari panjang gelonbang bersangkutan. Koefesien distribusi ini, $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ dapat dilihat pada *Gambar*. Demikian juga untuk setiap warna, jumlah rangsangan pada tiap reseptor di mata dinyatakan oleh pasangan *Nilai Tristimulus (X, Y, Z)* untuk warna tersebut.

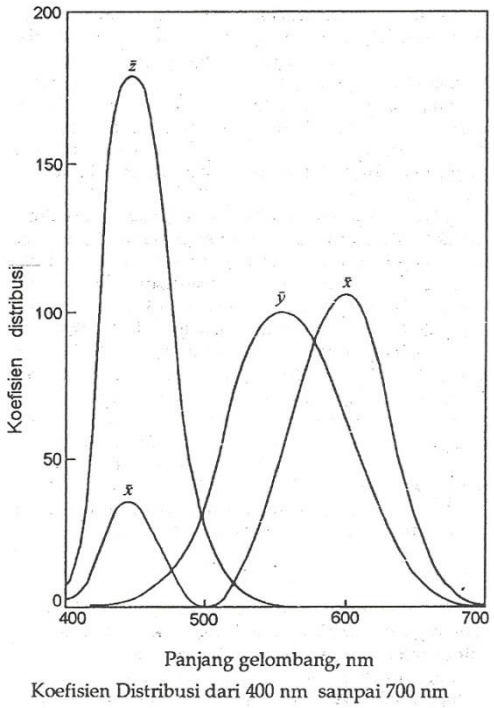
Hubungan antara koefisien distribusi (lihat *Gambar*) dan nilai tristimulus diberikan dalam persamaan berikut:

$$X = \int_0^\infty \frac{f_\lambda \bar{x}_\lambda P_\lambda \, d\lambda}{Y'}$$

$$Y = \int_0^\infty \frac{f_\lambda \bar{y}_\lambda P_\lambda \, d\lambda}{Y'}$$

$$Z = \int_0^\infty \frac{f_\lambda \bar{z}_\lambda P_\lambda \, d\lambda}{Y'}$$

$Y' = \int_0^\infty \bar{y}_\lambda P_\lambda \, d\lambda$; P_λ adalah daya spektral pencahayaan, dan f_λ adalah reflektans spektral (P_λ) atau transmitans spektral (τ_λ) dari bahan.



Koefisien Distribusi dari 400 nm sampai 700 nm

Begitu nilai tristimulus warna telah ditetapkan, nilai itu dapat digunakan untuk menghitung koordinat warna dalam ruang warna tiga dimensi yang ideal sebagai ruang warna yang seragam secara visual. Banyak persaman warna telah dikembangkan dalam usaha menentukan ruang warna. Persamaan yang dituliskan dalam bagian ini merupakan kesepakatan antara kesederhanaan perhitungan dengan yang ideal.

Koordinat warna dalam ruang warna yang seragam secara visual dapat digunakan untuk menghitung deviasi warna dari titik pembanding warna yang dipilih. Jika metode pengukuran warna dengan instrumen digunakan untuk menetapkan hasil suatu pengujian yang memerlukan pembandingan warna antara sediaan uji dan larutan pembanding atau baku, parameter yang dibandingkan adalah perbedaan antara warna blangko dan warna sediaan uji atau baku dalam ruang warna yang seragam secara visual.

Prosedur

Pertimbangan yang dibahas dalam *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dapat ditetapkan juga pada pengukuran warna dengan instrumen. Dalam metode spektrofotometri, nilai reflaktans atau nilai transmitans diperoleh pada panjang gelombang yang berbeda sepanjang spektrum cahaya tampak, menggunakan suatu lebar pita 10 nm atau kurang. Nilai-nilai ini kemudian digunakan faktor pembobotan. Pada metode kolorimetri, pembobotan diperoleh melalui penggunaan filter.

Pada pengukuran reflaktans spektral zat padat tidak tembus cahaya, sudut pengamatan dipisahkan dari sudut pencahayaan sedemikian rupa, sehingga hanya cahaya terefleksi secara difusi yang dipancarkan dari bahan uji memasuki reseptor. Refleksi yang lain dan penyimpangan cahaya tidak diukur.

Untuk pengukuran transmitans spektral cairan jernih, cairan disinari dalam batas 5 derajat dari normal terhadap permukaannya, dan energi transmisi yang diukur adalah dalam batas 5 derajat dari normal. Warna cairan berubah dengan ketebalan lapisan yang diukur. Kecuali dinyatakan lain, harus digunakan ketebalan lapisan 1 cm.

Metode ini tidak dapat digunakan untuk cairan keruh atau zat padat tembus cahaya.

KALIBRASI

Untuk tujuan kalibrasi salah satu dari bahan pembanding berikut dapat digunakan, sebagaimana dibutuhkan pada geometri instrumen. Untuk pengukuran transmitans, air murni dapat digunakan sebagai baku putih dan ditetapkan transmitans 1,000 pada semua panjang gelombang. Kemudian nilai trimulus *X*, *Y* dan *Z* untuk C sumber CIE masing-masing 98,0; 100,0; dan 118,1. Untuk pengukuran reflaktans dapat digunakan lempeng porselen yang

tidak tembus cahaya, yang dasar kalibrasinya adalah reflektor difusi sempurna dan karakteristik reflektansnya telah ditetapkan untuk geometri instrumen yang dapat digunakan. Bila geometri yang ditunjukkan bahan uji mengganggu penggunaan lempeng tersebut, dapat digunakan barium sulfat yang ditekan dengan kualitas baku reflaktans putih.

Setelah kalibrasi dengan bahan tersebut diatas, sebaiknya bila mungkin ukur bahan pembanding yang warnanya sedapat mungkin mendekati warna contoh.

Bila contoh bahan uji tidak sesuai untuk digunakan sebagai baku jangka panjang, dapat digunakan keping warna yang seragam secara visual dalam bagian yang kecil. Penggunaan baku pembanding seperti ini dianjurkan untuk memantau kinerja alat sekalipun untuk penetapan warna absolut.

METODE SPEKTROFOTOMETRI

Tetapkan reflaktans atau transmitans dari 380 nm sampai 770 nm dengan interval 10 nm. Nyatakan hasil dalam presentase, dengan maksimum 100,0. Hitung nilai tristimulus *X*, *Y* dan *Z* sebagai berikut.

Bahan Refleksi Untuk bahan refleksi jumlah *X*, *Y* dan *Z* adalah

$$X = \sum_{380}^{770} \frac{\rho_\lambda \, \bar{x}_\lambda \, P_\lambda \, \Delta\lambda}{Y'}$$

$$Y = \sum_{380}^{770} \frac{\rho_\lambda \, \bar{y}_\lambda \, P_\lambda \, \Delta\lambda}{Y'}$$

$$Z = \sum_{380}^{770} \frac{\rho_\lambda \, \bar{z}_\lambda \, P_\lambda \, \Delta\lambda}{Y'}$$

$Y' = \sum_{380}^{770} \bar{y}\lambda \, P\lambda \, \Delta\lambda$; ρ_λ adalah reflaktans spektral bahan, $\bar{x}_\lambda \, P_\lambda$, $\bar{y}_\lambda \, P_{\lambda\lambda}$ dan $\bar{z}_\lambda \, P_\lambda$ adalah nilai yang diketahui dari tiap sumber baku, dan $\triangle\lambda$ dinyatakan dalam nm.

Bahan Transmisi Untuk bahan transmisi, jumlah *X*, *Y* dan *Z* dihitung dengan cara diatas, τ_λ (transmitans spektral) sebagai pengganti untuk ρ_λ.

METODE KOLOMETRI

Atur kolorimeter yang sesuai untuk memperoleh nilai yang setara nilai tristimulus *X*, *Y* dan *Z*. Ketepatan dapat ditunjukkan dalam memperoleh hasil dari filter kolorimeter sepadan dengan nilai tristimulus lempeng warna jenuh yang kuat dan membandingkan nilai tersebut dengan hasil perhitungan dari pengukuran spektral pada spektrofotometer.

Interpretasi

KOORDINAT WARNA

Koordinat warna, *L**, *a** dan *b** didefinisikan sebagai berikut:

$$L^* = 116\,(Y/Y_0)^{1/3} - 16$$
$$a^* = 500\,[(X/X_0)^{1/3} - (Y/Y_0)^{1/3}]$$
$$b^* = 200\,[(Y/Y_0) - (Z/Z_0)^{1/3}]$$

X_0, Y_0 dan Z_0 adalah nilai tristimulus dari baku tidak berwarna atau putih dan $Y/Y_0 > 0{,}01$. Umumnya nilai tersebut setara dengan nilai tristimulus dari pencahayaan baku dengan Y_0 dibuat setara 100,0. Dalam hal ini $X_0 = 98{,}0$ dan $Z_0^0 = 118{,}1$.

PERBEDAAN WARNA

Jumlah Perbedaan warna $\triangle E^*$ adalah:

$$\triangle E^* = [(\triangle L^*)^2 + (\triangle a^*)^2 + (\triangle b^*)^2]^{1/2}$$

$\triangle L^*$, $\triangle a^*$ dan $\triangle b^*$ adalah perbedaan dalam koordinat warna dari bahan yang akan dibandingkan.

Walaupun perbandingan yang dipercaya dapat dibuat antara warna yang serupa yang diukur bersamaan, hasil yang diperoleh dengan instrumen berbeda atau dalam kondisi operasional yang berbeda harus dibandingkan secara hati-hati. Jika diperlukan untuk membandingkan data yang diperoleh dari instrumen yang berbeda atau yang dicatat pada waktu yang berbeda atau kondisi lain yang berbeda, akan sangat membantu untuk memperoleh data secara bersamaan. Perbandingan hasil pembacaan pada bahan pembanding membantu untuk identifikasi perbedaan yang diakibatkan oleh instrumen.

PENIMBANGAN PADA TIMBANGAN ANALITIK <1342>

PENDAHULUAN

Penimbangan adalah tahap yang sering dilakukan pada prosedur analitik, oleh karena itu timbangan adalah perlengkapan penting suatu laboratorium. Informasi umum yang dijelaskan pada lampiran berlaku untuk timbangan elektronik. Meskipun sebagian besar berlaku untuk semua timbangan, bagian tertentu lampiran ini berlaku hanya untuk jenis timbangan analitik. Informasi pada lampiran ini dapat digunakankan tidak hanya untuk bahan yang harus ditimbang secara akurat (seperti tertera pada *Timbangan* <41>) tetapi juga dalam semua penimbangan pada prosedur analisis.

KUALIFIKASI

Pengguna harus mengacu pada kualifikasi alat, *standard operating procedure* (SOP) dan rekomendasi dari pabrik ketika menyusun rencana kualifikasi. *[Catatan Untuk menghindari kesalahan pemilihan timbangan.]*.

Instalasi

Kinerja timbangan tergantung pada kondisi fasilitas dimana alat akan dipasang. Pengguna harus mengetahui informasi dari manual timbangan sebelum pemasangan timbangan.

DUKUNGAN LINGKUNGAN TIMBANGAN

Timbangan harus dipasang pada permukaan yang padat dan datar, non magnetik, minimal dari transmisi getaran (seperti meja timbang dari granit). Jika meja timbangan mengandung bahan metal, permukaan meja ditambahkan antistatis (*grounded*) untuk mencegah terjadinya penumpukan arus listrik stastis.

RUANGAN

Timbangan harus ditempatkan dalam ruangan dengan suhu dan kelembapan terkendali. Tempat harus bersih, dengan arus listrik yang stabil. Ruangan harus bebas dari debu dan jauh dari oven, tanur, saluran AC atau kipas pendingin yang berasal dari peralatan atau komputer. Timbangan harus terhindar dari sinar matahari langsung. Tidak boleh dipasang dekat dengan sumber radiasi elektromagnetik seperti generator frekuensi radio, motor listrik atau perangkat komunikasi genggam (termasuk telepon nirkabel, telepon selular). Timbangan tidak boleh ditempatkan di dekat medan magnet yang berasal dari instrumentasi laboratorium atau peralatan lain.

Kinerja timbangan harus dapat dinilai setelah dipasang dan sebelum digunakan untuk menunjukan kinerja yang optimal. Dalam kondisi tertentu, timbangan mungkin berada dalam lingkungan yang tidak optimum. Contoh hal-hal yang berpotensi menjadi masalah seperti:

1. Adanya aliran udara dalam laboratorium.
2. Suhu yang berfluktuasi secara berlebihan (cek sensitivitas suhu pada manual alat).
3. Kelembapan yang terlalu rendah atau terlalu tinggi. Kedua kondisi tersebut dapat meningkatkan variasi bobot sampel karena penambahan atau kehilangan air. Kelembapan rendah meningkatkan penumpukan listrik statis.
4. Pekerjaan yang menyebabkan getaran.
5. Ditempatkan dekat dengan bahan korosif dan/atau bahan korosif yang ditimbang berulang.
6. Penempatan timbangan dalam lemari asam yang digunakan untuk menimbang bahan korosif atau bahan berbahaya.
7. Penempatan timbangan yang berdekatan dengan peralatan yang menghasilkan medan magnet (contoh pengaduk magnetik).
8. Terkena sinar matahari langsung.

Jika timbangan diletakkan dekat peralatan atau sistem yang menginduksi getaran, *drafts*, radiasi elektromagnetik, medan magnetik, atau perubahan suhu dan kelembapan, penilaian harus dilakukan terhadap gangguan yang ditimbulkan oleh sistem tersebut.

Kualifikasi Operasional

Kualifikasi operasional harus dilakukan baik oleh teknisi atau pihak ketiga setelah peralatan terpasang.

Sebelum timbangan dapat dioperasikan, timbangan harus diaktifkan sesuai dengan petunjuk pada buku manual (1-24 jam, tergantung pada jenis timbangan). Sesuai jenis timbangan, teknisi harus mengikuti prosedur sesuai kualifikasi operasional meliputi:

1. Fungsi mekanik pada semua bagian alat.
2. Pengendalian indikasi stabil.
3. Penyetelan secara manual atau otomatis menggunakan *built-in weights*
4. Pengoperasian peralatan pendukung.
5. Fungsi tara (nol)
6. Kalibrasi awal

Beberapa tipe timbangan analitik elektronik menggunakan *built-in weights* sebagai penyetelan manual atau otomatis. Penyetelan biasanya dilakukan untuk mengembalikan timbangan ke kondisi awal karena adanya penyimpangan timbangan yang berlebih dan untuk mengkompensasi penyimpangan yang disebabkan variasi pada suhu ruang.

Kalibrasi merupakan bagian dari kualifikasi operasional dan selanjutnya dilakukan secara berkala. Kalibrasi dilakukan di tempat timbangan digunakan pada pengerjaan normal.

Kualifikasi Kinerja

Tabel 1 menunjukkan persyaratan kualifikasi kinerja. Beberapa uji dapat dihilangkan tergantung dari resiko dan toleransi proses penimbangan. Pengujian dapat dihilangkan jika persyaratan berpengaruh minimal dalam kinerja penimbangan. Setiap prosedur penimbangan harus konsisten mengacu pada SOP masing-masing laboratorium, yang diterapkan spesifik pada timbangan tertentu dan sesuai peruntukan. Kualifikasi kinerja harus dilakukan secara berkala sesuai dengan SOP dan

jumlah dari masing-masing uji dapat bervariasi tergantung dari persyaratan kritis.

Anak timbangan standar harus disimpan dan dijaga untuk mengurangi pengaruh kontaminan. Sebelum melakukan pengujian, pengguna harus menempatkan anak timbang standar di sekitar timbangan pada waktu yang cukup untuk mencapai kesetimbangan suhu. Jika memungkinkan, pengujian dilakukan dengan satu anak timbang standar untuk meminimalisasi kesalahan, tetapi diperbolehkan menggunakan beberapa anak timbang standar.

Pengujian harus direkam sedemikian rupa sehingga data dapat dengan mudah ditelusur dalam rangka menilai kinerja timbangan dan untuk membantu dalam investigasi laboratorium jika diperlukan. Kriteria keberterimaan tergantung toleransi persyaratan penimbangan yaitu penyimpangan maksimum yang diperbolehkan sesuai spesifikasi, regulasi, dan sebagainya dari nilai target zat yang ditimbang. Prosedur harus tersedia untuk mengatasi hasil penimbangan yang berada diluar kriteria keberterimaan dan untuk memberi jaminan kebersihan timbangan serta daerah sekitar timbangan tidak mempengaruhi hasil penimbangan. Prosedur juga harus tersedia untuk memindahkan timbangan yang hasil penimbangan jauh diluar dari rentang keberterimaan.

Tabel 1 Persyaratan uji kinerja dan kriteria keberterimaan

Persyaratan	**Definisi**	**Sampel**	**Kriteria keberterimaan**
Sensitivitas	Perubahan nilai pada layar dibagi dengan beban pada timbangan, yang menyebabkan perubahan	Beban uji pada atau mendekati kapasitas maksimum timbangan	Penyimpangan dari 1 skala tidak lebih dari 0,05% dari beban uji (sensitivitas dari timbangan) seperti tertera pada Timbangan <41>.
Linearitas	Kemampuan timbangan untuk menggambarkan hubungan antara pembacaan timbangan dengan nilai penimbangan. Nonlinear ditunjukkan sebagai penyimpangan terbesar pada skala dalam tiap interval uji	Diambil 3 sampai 6 titik atau lebih dalam rentang kapasitas nominal timbangan dengan masing-masing titik ukur, lima kali pengulangan	Penyimpangan tidak lebih dari 0,05% seperti tertera pada Timbangan <41> .
Efek pembebanan tidak sentris	Penyimpangan dalam nilai pengukuran yang disebabkan oleh pembebanan tidak sentris, dengan kata lain, penempatan asimetris dari pusat gravitasi dari beban relatif terhadap penerima beban. Efek pembebanan tidak sentris ditunjukkan sebagai penyimpangan terbesar dari titik pembebanan timbangan terhadap pusat pembebanan	Dilakukan di pusat pembebanan timbangan dan empat kuadran. Beban anak timbang uji yang digunakan 30% sampai 70% dari kapasitas maksimum timbangan, disarankan menggunakan tidak lebih dari 1 anak timbang standar.	Penyimpangan tidak lebih dari 0,05% seperti tertera pada Timbangan <41>.
Keberulangan	Kemampuan alat timbang untuk menampilkan nilai-nilai pengukuran yang identik untuk penimbangan ulang dari objek yang sama dalam kondisi yang sama, misalnya prosedur pengukuran yang sama, pengguna yang sama, sistem pengukuran yang sama, kondisi yang sama dan lokasi yang sama dalam periode waktu yang singkat. Keberulangan biasanya dinyatakan sebagai simpangan baku dari berbagai penimbangan.	10 penimbangan berulang (menggunakan anak timbang standar yang memiliki massa nominal beberapa persen (5%, 50% dan 100%) dari kapasitas timbangan diatas bobot minimum penimbangan)	Mengacu pada persyaratan Timbangan <41>.

Sensitivitas, linearitas dan efek pembebanan tidak sentris menyebabkan penyimpangan sistematik contohnya membatasi akurasi timbangan (sesuai dengan definisi akurasi dalam *Validasi Prodesur dalam Farmakope* <1381> dan ICH Q2.)

PEMERIKSAAN TIMBANGAN

Pemeriksaan timbangan menggunakan anak timbang standar membantu pemastian timbangan memenuhi persyaratan. Pemeriksaan timbangan dilakukan secara berkala pada rentang waktu tertentu sesuai dengan SOP. Frekuensi pemeriksaan timbangan dilakukan berdasarkan risiko penggunaan dan persyaratan toleransi penimbangan. Pemeriksaan menggunakan anak timbang standar dapat digantikan secara parsial menggunakan *built in weights* dengan cara otomatis atau manual yang terpasang pada alat timbang. Ketika pengguna melakukan pemeriksaan timbangan dengan anak timbang standar, kriteria keberterimaan yang sama dapat diterapkan seperti yang dijelaskan pada uji sensitivitas.

BOBOT MINIMUM

Bobot bersih minimum pada timbangan analitik dapat dihitung dengan rumus:

$$m_{min} = k\frac{s}{persyaratan\ toleransi\ bobot}$$

k adalah faktor cakupan (biasanya 2 atau lebih) dan *s* adalah nilai simpangan baku, tidak kurang dari 10 kali penimbangan ulang anak timbang. Jika diperoleh nilai simpangan baku kurang dari 0,41*d*, dengan *d* adalah skala interval (daya baca), simpangan baku dapat digantikan dengan 0,41*d*. Batas terendah kesalahan pembulatan simpangan baku timbangan digital adalah 0,41*d*. Kesalahan pembulatan yang masih dapat diterima untuk pembacaan tunggal dihitung sebagai 0,29*d*. Pencatatan penimbangan selalu konsisten 2 kali pembacaan, yaitu satu kali sebelum dan satu kali sesudah pemindahan sampel dalam wadah, dengan selisih antara kedua pembacaan menjadi bobot bersih sampel. Kesalahan pembulatan antara dua pembacaan biasanya ditambahkan kuadratik, mendekati 0,41*d*. Pentaraan timbangan setelah penempatan wadah dalam piringan tidak mempengaruhi kesalahan pembulatan. Bobot minimum memberikan batas bawah penimbangan, penimbangan di bawah persyaratan toleransi tidak dianjurkan. Rumus di atas adalah perhitungan kinerja timbangan analitik pada batas bawah dari rentang pengukuran yang dibatasi oleh keberulangan tertentu.

Timbangan <41> menetapkan bahwa pengulangan dianggap memenuhi syarat jika dua kali simpangan baku dari nilai bobot yang ditimbang dibagi dengan nilai nominal zat yang ditimbang tidak lebih dari 0,10%. Untuk kriteria ini, rumus di atas dapat disederhanakan menjadi:

$$m_{min} = 2000 \times s$$

Jika simpangan baku yang diperoleh kurang dari 0,41*d*, dengan *d* adalah skala interval (daya baca), gunakan nilai simpangan baku dengan nilai 0,41*d*.

Jika timbangan tidak termasuk kategori dalam persyaratan pada *Timban*gan <41>, nilai penimbangan minimum dapat bervariasi tergantung toleransi penimbangan dan spesifikasi timbangan.

Anak timbang yang digunakan dalam uji keberulangan tidak harus berdasarkan nilai bobot minimum, tetapi dapat lebih besar karena simpangan baku keberulangan tidak tergantung dari nominal anak timbang.

Untuk memenuhi persyaratan toleransi penimbangan, nilai bobot sampel (yaitu bobot bersih) yang ditimbang ditimbang harus sama dengan atau lebih besar dari bobot minimum. Bobot minimum berlaku untuk bobot sampel, bukan untuk yang ditara atau bobot kotor.

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi keberulangan saat timbangan digunakan, meliputi:

1. Kinerja dari timbangan dan bobot minimum dapat bervariasi dari waktu ke waktu karena perubahan kondisi lingkungan;
2. Pengguna yang berbeda dapat memberikan hasil penimbangan yang berbeda pula;
3. Simpangan baku dari sejumlah tertentu replikasi penimbangan merupakan estimasi simpangan baku yang nilai benarnya tidak diketahui;
4. Penentuan bobot minimum dengan satu anak timbang tidak dapat mewakili penggunaan penimbangan secara keseluruhan;
5. Wadah yang digunakan untuk menimbang juga dapat mempengaruhi bobot minimum karena terdapat interaksi antara lingkungan dengan permukaan wadah.

Oleh karena itu, penimbangan harus dilakukan pada nilai yang lebih besar dari bobot minimum.

PENGOPERASIAN TIMBANGAN ANALITIK

Gunakan timbangan yang sesuai dengan kuantitas dan kinerja yang dibutuhkan. Lampiran *Timbangan* <41> memberikan persyaratan timbangan yang digunakan untuk menimbang bahan yang harus ditimbang secara akurat. Pengguna timbangan harus memeriksa keadaan timbangan (getaran, aliran udara dan kebersihan) dan status kalibrasi sebelum digunakan.

Wadah untuk Menimbang

Untuk memastikan kinerja timbangan yang sesuai dalam mengukur bobot sampel, pengguna harus mempertimbangkan pemilihan wadah yang tepat.

Karakteristik Umum Semua wadah harus bersih, kering dan inert. Berat total dari wadah ditambah dengan sampel tidak boleh melebihi kapasitas maksimum timbangan. Untuk sampel dengan ukuran dan luas permukaan kecil, penimbangan dilakukan dengan menggunakan wadah yang sesuai.

Wadah harus dibuat dari material non-magnetik dengan tujuan untuk menghindari gangguan magnetik dari komponen elektromagnetik timbangan. Wadah harus digunakan pada suhu ruang untuk mencegah aliran udara dalam *chamber* timbangan.

Sampel Padat Wadah untuk penimbangan sampel padat dapat berupa kertas timbang, piring timbang, botol timbang, wadah dengan penutup, termasuk botol, vial, dan labu. Kertas higroskopis tidak disarankan untuk penimbangan karena dapat mengakibatkan gangguan pada saat pengamatan.

Piring timbang biasanya terbuat dari polimer atau aluminium. Piring timbang antistatis dapat digunakan untuk mengukur bahan yang mengandung efek listrik statis. Botol timbang biasanya terbuat dari kaca atau polimer. Rancangan dari tipe wadah ini menggabungkan fungsi piringan dan corong, yang memudahkan pemindahan secara analitik serbuk yang ditimbang ke dalam wadah dengan saluran masuk berdiameter sempit seperti labu tentukur. Untuk sampel padat mudah menguap atau *deliquescent*, dan sampel higroskopis pengguna harus menimbang di dalam wadah tertutup. Pengguna harus menggunakan wadah tertutup dan pembuka yang kecil untuk mengurangi kehilangan berat sampel dari penguapan atau penambahan berat dari adsorpsi dan penyerapan air dari udara.

Sampel Cair Wadah untuk penimbangan sampel cair bersifat inert, dilengkapi dengan penutup. Untuk sampel cair yang mudah menguap atau *deliquescent*, dan higroskopis pengguna harus menggunakan wadah dengan penutup berdiameter kecil dan harus segera ditutup setelah pemindahan. Tindakan pencegahan khusus harus dilakukan untuk memastikan bahwa wadah dan penutup terbuat dari bahan yang sesuai dengan sampel cair. Wadah dan penutup harus disegel untuk mencegah kebocoran dari cairan yang mempunyai viskositas rendah atau tegangan permukaan yang rendah atau titik didih rendah.

JENIS PENIMBANGAN

Penimbangan untuk Analisis Kuantitatif

Langkah awal pada penimbangan kuantitatif adalah menimbang sejumlah tertentu sampel secara akurat. *Ketentuan Umum* menetapkan bahwa larutan untuk pengujian kuantitatif harus dibuat menggunakan sampel yang ditimbang secara akurat oleh karena itu pengguna harus menggunakan timbangan yang memenuhi kriteria yang tertera pada *Timbangan* <41>. Kesalahan awal selama penimbangan akan mempengaruhi pengukuran selanjutnya.

Penimbangan dengan Penambahan

Penimbangan dengan penambahan biasanya digunakan untuk sampel padat dan cair yang tidak ada masalah terkait penguapan. Letakkan wadah di atas timbangan. Tunggu sampai angka penunjukan pada timbangan stabil, tara (nol-kan) timbangan, kemudian masukkan sejumlah sampel yang akan ditimbang ke dalam wadah, tunggu sampai angka penunjukan pada timbangan stabil, catat angka yang tertera pada layar timbangan, pindahkan sampel secara kuantitatif ke dalam wadah lain, atau jika tidak pasti bahwa semua bahan yang ditimbang sudah terpindahkan, timbang kembali wadah, kemudian catat angka yang tertera, hitung selisih bobot yang didapat.

Penimbangan dengan Pengurangan

Penimbangan dengan pengurangan biasanya digunakan untuk menimbang emulsi atau cairan yang kental seperti salep. Dalam hal ini tidak praktis jika bahan dipindahkan ke dalam wadah untuk menimbang. Pengguna menara timbangan terlebih dahulu, kemudian letakkan sampel yang akan ditimbang ke dalam timbangan menggunakan kemasan asli (seperti: botol, tube, pipet, atau *syringe*) yang bagian luarnya telah dibersihkan. Tunggu sampai angka pada layar timbangan stabil kemudian catat. Pindahkan sampel ke dalam wadah yang sesuai seperti labu tentukur, dan timbang kembali kemasan. Selisih bobot yang didapat merupakan bobot dari sampel terpindahkan.

Gravimetric dosing

Gravimetric dosing digunakan untuk penyiapan sampel, baku atau pada pengisian kapsul. Pengguna meletakkan labu tentukur, vial atau cangkang kapsul pada timbangan. Tara (nol-kan) timbangan setelah angka pada layar stabil. Masukkan sampel padat atau cair ke dalam wadah seperti tersebut diatas menggunakan alat yang sesuai, kemudian catat bobot.

SAMPEL YANG BERPOTENSI MENYEBABKAN MASALAH DALAM PENIMBANGAN

Sampel dan wadah yang bermuatan listrik

Serbuk halus kering dapat bermuatan listrik statis yang menyebabkan serbuk ditarik atau ditolak oleh wadah atau timbangan, yang dapat mengakibatkan penimbangan menjadi tidak akurat dan kehilangan bahan saat pemindahan. *Drift* (ketidakstabilan pembacaan) saat menimbang menjadi peringatan kepada pengguna kemungkinan bahan bermuatan listrik statis. Tersedia timbangan yang dilengkapi dengan perangkat antistatis yang dapat mengatasi permasalahan tersebut. Misalnya perangkat yang menggunakan komponen piezoelektrik atau elemen radioaktif (biasanya polonium) dalam jumlah yang sangat kecil untuk menghilangkan aliran ion bermuatan statis pada saat serbuk ditimbang. Wadah untuk menimbang antistatis, *guns,* dan *screens* antistatis juga tersedia secara komersial. Muatan statis juga tergantung kepada kelembapan di dalam laboratorium, yang bergantung pada kondisi udara. Pada kondisi tertentu muatan statis ini dapat juga dipengaruhi oleh jenis pakaian yang dikenakan oleh pengguna dan dapat menyebabkan kesalahan yang besar dalam penimbangan. Wadah kaca borosilikat dan plastik cenderung menangkap muatan statis, terutama pada kondisi kelembapan rendah. Sarung tangan yang digunakan pengguna juga dapat meningkatkan potensi muatan elektrostatis. Menempatkan wadah menggunakan pegangan logam dan sarung tangan antistatis dapat membantu mengurangi masalah muatan statis.

Sampel mudah menguap

Pada saat menimbang cairan yang mempunyai titik didih rendah, pengguna harus menempatkan sampel di dalam wadah tertutup kedap udara dengan diameter kecil. Kemudian tara (nol-kan) wadah dan tutupnya terlebih dahulu, lalu masukkan sejumlah sampel yang diinginkan dan tutup. Tunggu sampai angka pada layar timbangan stabil, catat bobot.

Sampel hangat atau dingin

Sampel hangat atau dingin harus dikondisikan dalam ruang timbang, jika tidak pembacaan bobot akan keliru. Untuk sampel hangat, bobot yang dibaca akan lebih kecil dibandingkan dengan bobot sesungguhnya yang disebabkan adanya konveksi panas. Misalnya, wadah yang lebih hangat dibandingkan suhu ruang akan memanaskan udara dalam *chamber* timbangan, sehingga terjadi aliran udara ke atas di sepanjang *chamber* timbangan dan mengurangi bobot sampel.

Sampel higroskopis

Sampel higroskopis akan dengan cepat menyerap uap dari udara dan bobot akan terus bertambah jika dibiarkan terbuka. Oleh karena itu sampel higroskopis harus ditimbang segera dan dimasukkan ke dalam wadah dengan penutup kedap udara. Pada wadah kedap udara, pengguna mentara (nol-kan) wadah dan penutupnya, masukkan sejumlah sampel yang diinginkan dan tutup. Tunggu sampai angka pada layar timbangan stabil, catat bobot.

Sampel aseptis atau sampel biohazard

Penimbangan sampel steril atau sampel *biohazard* dilakukan pada tempat bersih dan terlindung, misalnya *biosafety cabinet*, isolator, atau perangkat serupa. Aliran udara yang terdapat dalam ruang terlindung berpotensi membuat timbangan menjadi tidak stabil, oleh karena itu setelah timbangan dipasang dalam ruang terlindung, pengguna harus melakukan uji kualifikasi yang ketat seperti yang tertera pada *Timbangan* <41> untuk menentukan keberterimaan kinerja timbangan pada kondisi ini.

Penimbangan bahan korosif

Berbagai jenis bahan kimia seperti garam yang bersifat korosif tidak boleh tumpah dalam wadah timbang atau di dalam *chamber* timbang. Ketelitian ekstra harus dilakukan pada saat penimbangan zat seperti ini. Pengguna dapat mempertimbangkan penggunaan wadah yang bersegel seperti botol atau *syringe*. Jika bahan tumpah, timbangan perlu dikualifikasi kembali tergantung pada sifat bahan yang tumpah.

KESELAMATAN SAAT PENIMBANGAN

Selama penimbangan, pengguna dapat terpapar zat berkonsentrasi tinggi. Pengguna harus berhati-hati setiap saat dengan kemungkinan seperti ini dan harus mengetahui dengan baik setiap peringatan yang terdapat dalam *Material Safety Data Sheet* sebelum melakukan penimbangan. Bahan berbahaya harus ditimbang dalam lingkungan tertutup dengan filtrasi udara yang sesuai. Berbagai racun dan potensi alergenik ada dalam bentuk cairan atau partikel halus. Saat melakukan penimbangan bahan ini, pengguna harus menggunakan masker untuk menutup hidung dan mulut untuk mencegah terhirupnya zat tersebut dan menggunakan sarung tangan untuk menghindari kontak langsung dengan kulit. *[Catatan Penggunaan sarung tangan sangat baik dalam penanganan bahan kimia. Jika perlu dalam penanganan wadah untuk menimbang pengguna menggunakan sarung tangan bukan hanya untuk perlindungan diri namun juga untuk mencegah kelembapan dan lemak mengendap pada wadah untuk menimbang].*

PERTIMBANGAN TENTANG STABILITAS DALAM PEMBERIAN OBAT <1351>

[Catatan Uraian dalam bab ini ditujukan hanya untuk informasi umum, tidak dimaksudkan untuk memodifikasi atau menggantikan persyaratan khusus yang tertera pada Farmakope ini]

Aspek stabilitas produk obat yang merupakan perhatian utama bagi Apoteker dalam pemberian obat akan dibicarakan di sini.

Apoteker sebaiknya menghindari bahan dan kondisi yang menyebabkan terjadinya penurunan mutu fisik atau peruraian sediaan obat secara kimia. Stabilitas dan efek klinik sediaan obat dapat dipertahankan dengan meniadakan perubahan atau menghindari cara pembuatan yang tidak tepat. Apoteker sebaiknya menetapkan dan mempertahankan kondisi yang dapat memastikan kestabilan obat guna membantu mencegah kegagalan terapi dan respons yang merugikan.

Stabilitas didefinisikan sebagai kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan dan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan, yaitu *shelf life* nya, sifat dan karakterisitiknya sama dengan yang dimilikinya pada saat produk dibuat. Lima jenis stabilitas yang umum dikenal, dapat dilihat pada tabel.

Kriteria untuk Tingkat Keberterimaan Stabilitas

Jenis stabilitas	Kondisi yang dipertahankan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan obat
Kimia	Tiap zat aktif mempertahankan keutuhan kimia dan potensi yang tertera pada etiket dalam batas yang ditetapkan.
Fisika	Mempertahankan sifat fisika awal, termasuk pemerian, kesesuaian, keseragaman, disolusi dan kemampuanuntuk disuspensikan.
Mikrobiologi	Sterilitas atau resistensi terhadap pertumbuhan mikroba dipertahankan sesuai dengan persyaratan yang dinyatakan. Zat antimikroba yang ada mempertahankan efektivitas dalam batas yang ditetapkan.
Terapi	Efek terapi tidak berubah.
Toksikologi	Tidak terjadi peningkatan toksisitas yang bermakna.

Faktor-faktor yang Mempengaruhi Stabilitas Produk

Tiap bahan di dalam suatu bentuk sediaan, baik yang berkhasiat terapi aktif atau inaktif dapat mempengaruhi stabilitas. Faktor lingkungan utama yang dapat menurunkan stabilitas seperti paparan terhadap suhu yang merugikan, cahaya, oksigen, karbon dioksida dan kelembaban. Demikian juga faktor utama bentuk sediaan yang mempengaruhi stabilitas obat seperti ukuran partikel (terutama dalam emulsi dan suspensi), pH, komposisi sistem pelarut (misalnya persentase air dan kepolaran), kesesuaian antara anion dan kation, kekuatan ion larutan, wadah utama, adanya bahan tambahan kimiaspesifik, ikatan molekular, difusi obat dan adanya bahan pengisi. Dalam sediaan obat, reaksi-reaksi berikut biasanya menyebabkan berkurangnya kandungan zat aktif dan perubahan ini biasanya tidak tampak secara visual.

Hidrolisis Ester dan β-laktam adalah ikatan kimia yang dapat terhidrolisis dengan adanya air. Sebagai contoh, ester asetil dalam aspirin terhidrolisis menjadi asam asetat dan asam salisilat pada kondisi lembab, tetapi pada kondisi lingkungan kering hidrolisis ini dapat diabaikan. Kecepatan hidrolisis aspirin meningkat dengan meningkatnya tekanan uap air di lingkungan.

Ikatan amida juga terhidrolisis, walaupun pada umumnya lebih lambat dibanding ester. Sebagai contoh, prokain (suatu ester) akan terhidrolisis jika disterilkan dalam autoklaf, tetapi prokainamida tidak. Ikatan amida atau peptida dalam berbagai senyawa peptida dan protein bervariasi dalam kelabilan untuk terhidrolisis.

Ikatan laktam dan azometin (atau imin) dalam benzodiazepin juga labil terhadap hidrolisis. Pemicu atau katalis proses hidrolisis yang utama adalah pH dan zat kimia tertentu (misalnya dekstrosa dan tembaga pada hidrolisis ampisilin).

Epimerisasi Golongan tetrasiklin paling mudah mengalami epimerisasi. Reaksi ini terjadi dengan cepat jika obat terlarut diberi suasana pH lebih dari 3 dan menghasilkan penyusunan ulang sterik pada golongan dimetilamino. Epitetrasiklin adalah epimer tetrasiklin, hanya sedikit atau tidak mempunyai aktivitas antibakteri.

Dekarboksilasi Beberapa asam karboksilat yang larut seperti asam p-aminosalisilat, kehilangan karbondioksida dari gugus karboksilnya jika dipanaskan. Reaksi ini mengurangi kekuatannsi farmakologi.

Dekarboksilasi β -keto dapat terjadi pada beberapa antibiotik padat yang mempunyai gugus karbonil pada β-karbon dari asam karboksilat atau anion karboksilat. Dekarboksilasi semacam ini terjadi pada antibiotik : natrium karbenisilin,
asam bebas karbenisilin, natrium tikarsilin dan asam bebas tikarsilin.

Dehidrasi Dehidrasi tetrasiklin yang dikatalisasi dengan asam membentuk epianhidrotetrasiklin, suatu produk yang kekurangan aktivitas antibakteri dan menyebabkan toksisitas.

Oksidasi Struktur molekul yang mudah teroksidasi adalah yang mempunyai gugus hidroksil yang terikat langsung pada cincin aromatik (contohnya turunan fenol seperti katekolamin dan morfin), diena terkonyugasi (seperti vitamin A dan asam lemak bebas tak jenuh), cincin aromatik heterosiklik, turunan nitroso dan nitrit, serta aldehid (contohnya perasa). Hasil oksidasi biasanya kekurangan aktivitas terapi. Contoh identifikasi terjadinya oksidasi secara visual adalah perubahan warna epinefrin dari tidak berwarna menjadi kekuningan yang mungkin tidak terlihat pada beberapa pengenceran atau dengan beberapa mata.

Oksidasi dikatalisasi dengan nilai pH yang lebih tinggi dari nilai pH optimum, ion logam berat polivalen (contohnya besi dan tembaga) dan paparan terhadap oksigen dan cahaya UV. Dua terakhir penyebab oksidasi membenarkan penggunaan zat kimia antioksidan, gas nitrogen yang dialirkan pada saat pengisian ampul dan vial, atau wadah /pengemas yang tidak tembus cahaya dan gelas bening coklat atau wadah plastik.

Dekomposisi fotokimia Paparan cahaya UV dapat menyebabkan oksidasi (foto-oksidasi) dan fotolisis pada ikatan kovalen. Nifedipin, nitroprussida, riboflavin dan fenotiazin sangat labil terhadap foto-oksidasi. Pada senyawa yang rentan, energi fotokimia menghasilkan radikal bebas antara yang dapat mengekalkan reaksi berantai.

Kekuatan ion Efek konsentrasi total dari elektrolit terlarut terhadap kecepatan reaksi hidrolisis berasal dari pengaruh kekuatan ion pada daya tarik antar ion. Pada umumnya kecepatan hidrolisis yang konstan merupakan perbandingan kekuatan ion dengan ion yang berlawanan muatan (contohnya, kation obat dan anion pengisi) dan secara langsung sebanding dengan kekuatan ion. Reaksi yang menghasilkan ion yang bermuatan berlawanan dengan obat aslinya karena peningkatan kekuatan ion, dapat meningkatkan kecepatan hidrolisis. Kekuatan ion garam organik yang tinggi dapat juga mengurangi kelarutan beberapa obat lainnya.

Efek pH Degradasi banyak obat dalam larutan meningkat atau menurun secara eksponensial ketika pH menurun atau meningkat melampaui rentang nilai pH spesifik. Tingkat pH yang tidak tepat dengan terkena kenaikan suhu merupakan faktor yang banyak menyebabkan obat kehilangan efek klinik yang bermakna, disebabkan oleh reaksi hidrolisis dan oksidasi. Sebagai contoh, larutan atau suspensi obat, mungkin stabil selama beberapa hari, minggu, bahkan tahun dalam bentuk formulasi aslinya, tetapi jika dicampur dengan cairan lain yang mengubah pH, akan terdegradasi dalam beberapa menit atau hari. Dengan perubahan pH walaupun hanya 1 unit (misalnya dari 4 menjadi 3 atau dari 8 menjadi 9) dapat menurunkan stabilitas obat dengan faktor 10 atau lebih.

Suatu sistem dapar pH, biasanya asam atau basa lemah dan garamnya, merupakan bahan pengisi yang biasa digunakan dalam sediaan cairan untuk mempertahankan pH pada suatu rentang yang akan meminimalkan kecepatan degradasi obat. pH larutan obat dapat juga diatur atau didapar untuk mencapai kelarutan obat. Sebagai contoh, pH yang berkaitan dengan pKa akan mengontrol fraksi terionisasi yang biasanya lebih larut dan jenis non ionik yang kurang larut dari suatu senyawa organik yang bersifat elektrolit lemah.

Pengaruh pH pada stabilitas fisik sistem dua fase, terutama emulsi, juga penting. Sebagai contoh, emulsi lemak intravena yang stabil dengan adanya pH asam.

Kompatibilitas (ketercampuran) antar ion (Ion^{N+}-Ion^{N-}) Kompatibilitas atau kelarutan ion-ion berlawanan muatan terutama tergantung pada jumlah muatan per ion dan ukuran molekul ion. Pada umumnya ion polivalen yang berlawanan muatan akan menjadi lebih tidak tercampur. Jadi suatu ketidaktercampuran lebih mudah terjadi pada penambahan ion yang banyak dengan muatan yang berlawanan dengan obat.

Kestabilan keadaan padat Reaksi-reaksi relatif lambat pada keadaan padat. Jadi, stabilitas obat pada keadaan padat jarang diperhatikan pada pembuatan obat. Kecepatan degradasi zat padat kering biasanya ditunjukkan dengan kurva kinetik ordo 1 atau kurva sigmoid. Oleh karena itu, obat-obat padat dengan suhu lebur lebih rendah sebaiknya tidak dikombinasi dengan senyawa kimia lain yang dapat membentuk campuran eutektik.

Pada keadaan lembab, dekomposisi obat padat dapat mengubah kinetik kimia orde 0 karena kecepatan dikontrol oleh fraksi obat yang relatif kecil yang ada dalam suatu larutan jenuh, berada pada permukaan produk ruahan obat padat (biasanya tidak kelihatan).

Suhu Pada umumnya kecepatan reaksi kimia akan meningkat secara eksponensial pada setiap kenaikan suhu 10º. Hubungan ini dapat diamati pada hampir semua reaksi hidrolisis obat dan beberapa reaksi oksidasi obat. Faktor aktual dari peningkatan kecepatan tergantung pada energi aktivasi dari reaksi tertentu. Energi aktivasi adalah suatu fungsi dari ikatan reaktif spesifik dan formulasi obat (misalnya pelarut, pH, bahan tambahan). Sebagai contoh, obat

dapat terhidrolisis jika mengalami peningkatan suhu 20º, seperti dari dingin menjadi suhu ruang yang terkontrol (*Lihat Persyaratan dan Ketentuan Umum*). *Shelf life* obat pada suhu ruang terkontrol menurun ¼ sampai 1/25 dari *shelf life*nya pada keadaan suhu lemari pendingin.

Apoteker harus waspada bahwa suhu dingin yang tidak tepat dapat menimbulkan kerusakan. Sebagai contoh, lemari pendingin dapat menyebabkan viskositas yang ekstrim pada beberapa obat cair dan menyebabkan supersaturasi pada yang lain. Pembekuan dapat memecah atau menyebabkan peningkatan ukuran tetesan suatu emulsi; juga dapat mendenaturasi protein; dan dalam kasus yang jarang terjadi dapat menyebabkan terbentuknya keadaan polimorfis yang kurang larut pada beberapa obat.

Penelitian Stabilitas dalam Pembuatan Obat

Cakupan dan rancangan penelitian stabilitas bervariasi tergantung pada produk dan pabrik yang bersangkutan. Umumnya formulator suatu produk pertama-tama menentukan pengaruh suhu, cahaya, udara, pH, kelembaban, sesepora logam dan bahan pengisi atau pelarut yang biasa digunakan pada zat aktif. Dari informasi ini, satu atau lebih formula suatu sediaan dibuat, dikemas dalam wadah yang sesuai dan disimpan dalam berbagai kondisi lingkungan yang berbeda, baik normal maupun tidak. Pada interval waktu tertentu, produk contoh ditetapkan potensinya menggunakan metode yang menunjukkan stabilitas, mengamati perubahan fisika jika memungkinkan, diuji sterilitas dan atau resistensi terhadap pertumbuhan mikroba serta toksisitas dan ketersediaan hayati. Penelitian seperti ini digabung dengan hasil uji klinik dan toksikologi, memungkinkan pabrik untuk memilih formulasi dan wadah yang optimum serta menetapkan kondisi penyimpanan yang dianjurkan dan tanggal kedaluwarsa untuk tiap bentuk sediaan dalam kemasannya.

Tanggung Jawab Apoteker

Apoteker membantu menjamin bahwa obat di bawah pengawasannya memenuhi kriteria stabilitas yang dapat diterima dengan: (1) Menyerahkan lebih dahulu obat yang paling lama disimpan dan memperhatikan waktu kedaluwarsa obat; (2) Menyimpan obat pada kondisi lingkungan seperti tertera pada masing-masing monografi dan atau pada etiket; (3) Mengamati produk terhadap terjadinya ketidakstabilan; (4) Membuat dan memberi etiket dengan benar pada produk yang dikemas kembali, diencerkan atau dicampur dengan produk lain; (5) Memberikan obat dalam wadah yang sesuai dengan tutup yang sesuai; (6) memberikan informasi dan pengetahuan pada pasien tentang cara penyimpanan dan pemakaian obat yang benar termasuk pengaturan resep yang sudah lama.

Perputaran persediaan dan pengamatan tanggal kedaluwarsa Perputaran persediaan yang benar diperlukan untuk meyakinkan pemberian obat yang sesuai. Obat yang jarang diberikan harus dimonitor dengan ketat sehingga obat yang telah disimpan lama perlu mendapat perhatian khusus, terutama berkaitan dengan tanggal kedaluwarsa. Pabrik dapat menjamin mutu obat hanya sampai pada tanggal kedaluwarsa yang ditentukan bila obat disimpan dalam wadah asli pada kondisi penyimpanan yang dianjurkan.

Penyimpanan pada kondisi lingkungan yang dianjurkan Umumnya kondisi penyimpanan yang dianjurkan tertera pada etiket, yang harus diikuti dengan saksama. Termasuk rentang suhu atau kondisi tempat penyimpanan tertentu (misalnya lemari pendingin atau suhu ruang dengan suhu terkendali) seperti tertera pada *Ketentuan Umum.* Instruksi tambahan seperti cara melindungi produk dari cahaya juga harus diikuti dengan saksama. Bila suatu produk harus terlindung dari cahaya dan ditempatkan dalam wadah yang jernih dan tembus cahaya dengan penutup bagian luar buram, penutup tersebut tidak boleh dibuka atau dibuang hingga semua isinya digunakan. Jika tidak ada instruksi khusus, produk harus disimpan dalam suhu ruang yang terkendali seperti tertera pada *Suhu Penyimpanan* dalam *Ketentuan Umum.* Produk harus disimpan jauh dari lokasi yang dapat menimbulkan panas, dingin berlebih atau bervariasi, atau cahaya yang kuat, seperti dekat dengan pipa pemanas atau cahaya fluoresens.

Mengamati produk terhadap terjadinya ketidakstabilan Hilangnya potensi biasanya disebabkan oleh perubahan kimia; reaksi yang paling umum adalah hidrolisis, oksidasi-reduksi dan fotolisis. Perubahan kimia juga dapat terjadi melalui interaksi antara bahan-bahan dalam suatu produk atau jarang antara produk dengan wadah. Hilangnya potensi zat aktif dapat diakibatkan oleh difusi obat ke dalam, atau kombinasinya dengan, permukaan sistem penutupan wadah. Bertambahnya potensi umumnya disebabkan oleh penguapan pelarut atau perembesan bahan-bahan dari sistem penutupan wadah.

Potensi kimia zat aktif harus tetap berada dalam batas yang tertera dalam monografi. Potensi ditetapkan menggunakan prosedur penetapan kadar yang dapat membedakan molekul utuh dan hasil urainya. Data stabilitas kimia harus disediakan oleh pabrik. Walaupun degradasi kimia umumnya tidak dapat dideteksi oleh Apoteker, degradasi kimia berlebihan kadang-kadang disertai dengan

perubahan fisika yang dapat diamati. Selain itu, beberapa perubahan fisika tidak harus berkaitan dengan potensi kimia, seperti perubahan warna dan bau, atau terbentuknya endapan atau timbulnya kekeruhan larutan, dapat merupakan petunjuk bagi Apoteker terhadap kemungkinan masalah stabilitas. Harus diasumsikan bahwa produk yang mengalami perubahan fisika yang tidak tertera pada etiket mungkin juga mengalami perubahan kimia, dan produk seperti itu jangan diserahkan. Pertumbuhan mikroba yang berlebihan dan atau kontaminasi juga dapat terjadi seperti halnya perubahan fisika. Perubahan besar dalam karakteristik fisik seperti warna atau bau adalah tanda ketidakstabilan setiap produk apapun. Tanda fisik lain yang umum dari kerusakan sediaan diuraikan di bawah ini.

SEDIAAN PADAT Banyak sediaan padat dibuat untuk disimpan pada kondisi kelembaban rendah. Sediaan seperti ini memerlukan perlindungan terhadap air dari lingkungannya, karena itu harus disimpan dalam wadah tertutup rapat seperti tertera pada *Wadah* dalam *Ketentuan Umum* atau dalam wadah yang disediakan oleh pabrik. Timbulnya kabut atau tetesan cairan atau penggumpalan produk di dalam wadah menunjukkan kondisi yang tidak benar. Adanya zat pengering di dalam wadah dari pabrik menandakan perlunya perhatian khusus dalam pemberian obat. Beberapa hasil urai, misalnya asam salisilat dari aspirin dapat menyublim dan membentuk hablur pada bagian luar sediaan atau pada dinding wadah.

Kapsul gelatin keras dan lunak Oleh karena formulasi kapsul diisikan ke dalam cangkang kapsul gelatin, perubahan besar dalam penampilan fisik atau konsistensi, termasuk pengerasan atau pelunakan cangkang merupakan tanda utama dari ketidakstabilan. Bukti adanya pelepasan gas seperti menggelembungnya petutup kertas adalah tanda lain dari ketidakstabilan.

Tablet tidak bersalut Ketidakstabilan fisik pada tablet tidak bersalut ditunjukkan oleh serbuk berlebih dan atau kepingan tablet (yaitu kerusakan oleh rapuhnya) tablet pada dasar wadah (berasal dari tablet yang terkelupas, pecah atau hancur); retak atau sumbing pada permukaan tablet, mengembang, berbintik-bintik, berubah warna, tablet saling berlekatan atau timbulnya hablur yang bukan bagian dari tablet pada dinding wadah atau pada tablet.

Tablet bersalut Ketidakstabilan fisik pada tablet bersalut ditunjukkan oleh retak, berbintik-bintik atau kusamnya penyalut dan menggumpalnya tablet.

Serbuk kering dan granul Serbuk kering dan granul yang tidak ditujukan untuk dikonstitusikan dalam bentuk cair, di dalam wadah aslinya dapat membentuk massa yang keras atau berubah warna dan dapat mengakibatkan sediaan tidak dapat diterima.

Serbuk dan granul yang dimaksudkan untuk dikonstitusikan dalam Larutan atau Suspensi Serbuk kering atau granul yang ditujukan untuk dikonstitusikan dalam larutan atau suspensi memerlukan perhatian khusus. Umumnya bentuk seperti ini adalah antibiotik atau vitamin yang sangat peka terhadap lembab. Karena selalu diberikan dalam wadah aslinya, umumnya tidak terkontaminasi oleh lembab. Tetapi timbulnya penggumpalan yang tidak umum memerlukan evaluasi hati-hati, dan timbulnya kabut atau tetesan cairan dalam wadah membuat sediaan tidak baik untuk digunakan. Adanya bau tidak enak juga merupakan petunjuk ketidakstabilan.

Tablet efervesen, granul dan serbuk Produk efervesen sangat peka terhadap lembab. Pembengkakan massa atau bertambahnya tekanan gas yang merupakan tanda khas dari ketidakstabilan, menunjukkan bahwa kerja beberapa efervesen telah terjadi lebih cepat.

SEDIAAN CAIR Yang menjadi perhatian utama berkaitan dengan bentuk sediaan cair adalah homogenitas dan bebas dari kontaminasi dan pertumbuhan mikroba berlebih. Ketidakstabilan dapat ditunjukkan oleh kekeruhan atau endapan dalam larutan, pecahnya emulsi, gumpalan dalam suspensi yang tidak dapat disuspensikan kembali atau perubahan organoleptik. Pertumbuhan mikroba dapat disertai dengan perubahan warna, kekeruhan atau pembentukan gas.

Larutan, eliksir dan sirup Endapan dan adanya mikroba atau pembentukan gas kimia merupakan dua tanda utama ketidakstabilan.

Emulsi Pecahnya emulsi, yaitu terpisahnya fase minyak yang tidak mudah terdispersi, merupakan tanda karakteristik ketidakstabilan, tetapi jangan keliru dengan pembentukan krim, yang merupakan pemisahan dari fase minyak yang mudah didispersikah kembali dan merupakan peristiwa yang umum pada emulsi yang stabil.

Suspensi Gumpalan fase padat yang tidak dapat disuspensikan kembali dengan pengocokan biasa adalah petunjuk utama ketidakstabilan dalam suspensi. Timbulnya partikel yang cukup besar dapat diartikan telah terjadi pembentukan hablur yang berlebih.

Tingtur dan ekstrak cair Tingtur, ekstrak cair dan sediaan sejenis umumnya berwarna gelap karena pekat dan harus diperiksa dengan cermat terhadap timbulnya endapan.

Cairan steril Mempertahankan sterilitas cairan steril adalah sangat penting. Timbulnya kontaminasi mikroba dalam cairan steril umumnya tidak dapat dideteksi secara visual, tetapi setiap perubahan warna, kekeruhan, selaput pada permukaan, bahan partikulat atau flokulan atau pembentukan gas yang samar merupakan alasan yang cukup untuk mencurigai adanya kontaminasi. Kejernihan larutan

steril yang ditujukan untuk penggunaan optalmik atau parenteral adalah hal yang sangat penting. Kerusakan segel yang utuh pada produk harus dicurigai.

SEMISOLIDA (KRIM, SALEP DAN SUPOSITORIA) Untuk krim, salep dan supositoria, petunjuk utama ketidakstabilan yang sering ditemukan adalah perubahan warna atau perubahan dalam konsistensi atau bau.

Krim Berbeda dengan salep, krim biasanya adalah emulsi yang mengandung air dan minyak. Petunjuk ketidakstabilan dalam krim adalah pecahnya emulsi, pembentukan hablur, penciutan karena penguapan air dan kontaminasi mikroba dalam jumlah besar.

Salep Tanda umum dari ketidakstabilan dalam salep adalah perubahan dalam konsistensi dan pemisahan sejumlah besar cairan dan pembentukan granul atau butiran kecil.

Suppositoria Pelunakan berlebihan adalah petunjuk utama ketidakstabilan suppositoria, walaupun beberapa suppositoria dapat mengering dan mengeras atau mengerut. Adanya bercak minyak pada bahan pengemas merupakan peringatan bagi Apoteker untuk memeriksa masing-masing suppositoria lebih ketat dengan membuka setiap pengemas bila diperlukan. Sebagai aturan umum (walaupun ada pengecualian), suppositoria harus disimpan dalam lemari pendingin (seperti tertera pada *Suhu Penyimpanan* dalam *Ketentuan Umum).*

Perlakuan yang benar dari produk yang mendapatkan penanganan tambahan Dalam pengemasan kembali, pengenceran atau pencampuran suatu produk dengan produk yang lain, Apoteker harus dapat bertanggungjawab untuk kestabilan produk ini.

PENGEMASAN KEMBALI Pada umumnya, pengemasan kembali tidak dianjurkan. Tetapi jika pengemasan kembali diperlukan, pabrik sebaiknya dihubungi berkaitan dengan masalah-masalah yang mungkin terjadi. Dalam membuat obat menurut resep dokter, penting untuk menggunakan wadah yang sesuai. Kondisi penyimpanan yang tepat dan jika memungkinkan tanggal kedaluwarsa sebaiknya tertera pada etiket wadah. Wadah kemasan tunggal memerlukan perhatian, pertimbangan dan pengawasan ketat mengenai pedoman berikut ini: (1) Gunakan bahan pengemas yang sesuai; (2) Jika data Stabilitas pada kemasan baru tidak ada, kemas kembali pada waktu tertentu hanya untuk persediaan secukupnya untuk waktu yang terbatas; (3) Cantumkan pada etiket dosis tunggal, nomor bets dan tanggal kedaluwarsa yang sesuai; (4) Bila produk steril dikemas kembali dari vial dosis ganda ke dalam alat suntik dosis tunggal (disposibel), sisanya harus dibuang jika tidak digunakan dalam 24 jam, kecuali jika terdapat data yang menunjang untuk penyimpanan lebih lama; (5) Jika sejumlah produk dikemas terlebih dahulu untuk penggunaan segera, simpan catatan pengemasan kembali yang menunjukkan nama pabrik, nomor bets, tanggal dan identitas orang yang bertanggung jawab terhadap pengemasan kembali dan pemeriksaan kembali; (6) Jika diperlukan penutupan yang aman, gunakan sistem penutup wadah yang dipastikan dapat memenuhi aturan baku yang resmi untuk penyimpanan.

PENGENCERAN ATAU PENCAMPURAN Jika suatu produk diencerkan atau jika dua produk dicampur, Apoteker sebaiknya mematuhi prosedur profesional dan ilmiah. Sebagai contoh: tingtur seperti belladon dan tingtur digitalis mengandung etanol kadar tinggi untuk melarutkan zat aktifnya, dapat membentuk endapan jika diencerkan atau dicampur dengan sistem yang mengandung air. Literatur teknis yang berkaitan dan pengetiketan sebaiknya didiskusikan secara rutin, dan sebaiknya menggunakan literatur mutakhir karena sewaktu-waktu formula dapat diganti oleh pabrik. Jika kombinasi khusus digunakan secara umum, dianjurkan untuk konsultasi dengan pabrik. Karena stabilitas kimia campuran yang dibuat segar tidak diketahui, penggunaan kombinasi seperti ini tidak dianjurkan; jika campuran tersebut mempunyai masalah inkompatibilitas, Apoteker harus bertanggung jawab. Sediaan antibiotik oral yang dibuat dari serbuk menjadi bentuk cairan tidak boleh dicampur dengan produk lainnya.

Kombinasi produk parenteral memerlukan penanganan khusus, terutama untuk larutan intravena, karena cara pemberiannya. Tempat pembuatan memerlukan perhatian besar, teknik aseptik, pertimbangan dan ketekunan. Karena masalah yang mungkin tidak terlihat terjadi berkaitan dengan sterilitas dan stabilitas kimia, semua sediaan parenteral sebaiknya digunakan dalam waktu 24 jam kecuali terdapat data yang dapat menunjang penyimpanan yang lebih lama.

Informasi dan pengetahuan pada pasien Sebagai langkah akhir dalam memenuhi tanggung jawab terhadap kestabilan obat yang diberikan, Apoteker berkewajiban memberi informasi kepada pasien mengenai kondisi penyimpanan yang benar (Contoh: dalam tempat yang dingin dan kering, bukan dalam kamar mandi), baik untuk obat dengan resep atau tanpa resep dokter dan memberikan perkiraan waktu kapan obat harus dibuang. Jika terdapat tanggal kedaluwarsa, Apoteker harus menekankan pada pasien bahwa tanggal ini hanya berlaku jika disimpan dengan cara yang benar. Pasien dianjurkan untuk membersihkan lemari penyimpanan obatnya secara berkala.

PRAKTEK LABORATORIUM MIKROBIOLOGI YANG BAIK <1352>

PENDAHULUAN

Praktek laboratorium yang baik pada laboratorium mikrobiologi terdiri dari aktivitas yang bergantung pada beberapa prinsip yaitu teknik aseptik, kontrol media, kontrol galur uji, kontrol peralatan, pencatatan dan evaluasi data yang teratur dan pelatihan staf laboratorium. Karena variabilitas data mikrobiologi, reliabilitas dan reprodusibilitas bergantung pada penggunaan metode yang diterima dan kepatuhan terhadap praktek laboratorium yang baik.

PERSIAPAN DAN KONTROL KUALITAS MEDIA

Persiapan Media

Media kultur adalah dasar untuk sebagian besar uji mikrobiologi. Oleh karena itu, pemeliharaan kualitas media merupakan faktor penting untuk keberhasilan laboratorium mikrobiologi. Persiapan media, penyimpanan yang benar, dan uji kontrol kualitas dapat menjamin konsistensi persediaan dari media berkualitas tinggi.

Hal ini penting untuk pemilihan media yang benar atau komponen dalam pembuatan media, berdasarkan pada sumber atau referensi yang dapat diterima untuk formula. Formula dan petunjuk persiapan media dari produsen, secara rutin menyertai media kering dan media siap - pakai. Karena perbedaan jenis media mungkin terdapat perbedaan persyaratan persiapan (misal pemanasan, zat tambahan, dan pengukuran pH), petunjuk ini penting diikuti untuk menjamin persiapan kualitas media yang dapat diterima. Sertifikat analisis yang menerangkan batas tanggal kadaluarsa dan merekomendasikan kondisi penyimpanan, menyertai media siap-pakai seperti halnya kontrol kualitas organisme yang digunakan dalam uji fertilitas dan selektivitas media.

Air adalah pelarut umum untuk media mikrobiologi. Air murni sering digunakan, untuk persiapan media, tetapi dalam kasus tertentu mungkin cukup menggunakan air deionisasi atau air destilasi. Volume air yang digunakan hendaknya dicatat.

Penyiapan media yang konsisten memerlukan penimbangan yang akurat dari media kering atau unsur utama media. Untuk ramuan media hendaknya digunakan timbangan yang dikalibrasi dengan rentang penimbangan berat yang sesuai. Hendaknya digunakan wadah penimbangan dan peralatan yang bersih (contoh spatula) untuk mencegah bahan asing yang mungkin mengubah komposisi akhir media dari ramuan awal. Berat komponen hendaknya dicatat.

Media kering hendaknya dilarutkan dalam air sebelum dibagikan dan sterilisasi. Jika pemanasan dibutuhkan untuk membantu melarutkan media, hendaknya diperhatikan untuk tidak terlalu panas pada semua media kultur, pemanasan tidak terlalu lama atau terlalu singkat untuk media yang sensitif terhadap panas. Perlengkapan yang digunakan untuk persiapan media hendaknya sesuai dan memungkinkan untuk pengontrolan panas, pengocokan yang konstan dan pencampuran media. Penghitaman warna media (Reaksi tipe Milliard atau pencoklatan nonenzimatik) menunjukkan indikasi umum pemanasan yang berlebih Bila diperlukan penambahan suplemen ke dalam media, maka setelah penambahan suplemen hendaknya dilakukan pencampuran yang memadai.

Penyiapan media dalam alat gelas yang kurang dapat menyebabkan masuknya zat penghambat ke dalam media. Zat penghambat dapat berasal dari residu deterjen saat alat gelas dibersihkan atau dari bahan yang digunakan dalam alat gelas tersebut sebelumnya. Pastikan bahwa proses pembersihan alat gelas telah menghilangkan pengotor dan bahan asing dan kemudian deterjen yang digunakan dibilas dengan air destilasi Lihat *Pencucian Peralatan Kaca* sebagai petunjuk tambahan.

Sterilisasi media hendaknya dilakukan dengan parameter yang disediakan oleh produsen atau divalidasi oleh pengguna. Media siap-pakai komersial hendaknya menyediakan dokumentasi metode sterilisasi yang digunakan. Idealnya produsen menyediakan *Jaminan Tingkat Sterilitas* (JTS) dari media, terhadap indikator biologi yang diakui. Penggunaan otoklaf dengan pemanasan-basah merupakan teknik sterilisasi yang lebih dipilih, kecuali misal jika diperlukan pendidihan, untuk menghindari kerusakan komponen media yang tidak tahan panas. Sterilisasi dengan penyaringan mungkin juga lebih sesuai untuk beberapa formula.

Efek metode sterilisasi dan kondisi media hendaknya divalidasi dengan uji sterilitas dan uji fertilitas media. Sebagai tambahan, jika sterilisasi dengan panas-basah, kinerja otoklaf hendaknya divalidasi untuk menjamin ketepatan distribusi panas untuk beban atau volume yang dipilih. Secara khusus produsen merekomendasikan penggunaan kinerja otoklaf pada suhu 121ºC selama 15 menit menggunakan otoklaf yang tervalidasi. Kondisi ini diterapkan untuk waktu dan suhu media. Selama susunan beban dalam otoklaf akan mempengaruhi kecepatan pemanasan, maka diperlukan kinerja yang lebih lama untuk beban yang lebih besar.

Meskipun demikian waktu untuk sterilisasi akan tergantung pada volume media dan beban otoklaf. Kinerja sterilisasi otoklaf yang lambat untuk meningkatkan suhu mungkin akan menghasilkan pemanasan yang berlebih untuk media. Oleh karena itu validasi kinerja sterilisasi harus diperhatikan untuk memberi JTS minimal yang dipersyaratkan, keseimbangan kebutuhan media steril terhadap

kecenderungan media mengalami degradasi di bawah kondisi pemanasan yang berlebihan. Penyimpanan media dalam otoklaf setelah siklus pencairan lengkap tidak direkomendasikan setelah pendinginan, karena akan merusak media. Pemanasan atau kondisi sterilisasi yang tidak cukup akan menghasilkan perbedaan perubahan warna, kurang jernih, perubahan kepadatan atau penyimpangan dari pH rentang yang direkomendasikan oleh produsen.

pH tiap bets media hendaknya di konfirmasi setelah didinginkan pada suhu ruangan (25°) dengan mengambil sebagian sampel secara aseptik untuk pengujian. *Probe* pH yang datar direkomendasikan untuk permukaan agar dan *probe* yang dicelup direkomendasikan untuk cairan. pH media hendaknya dalam kisaran ± 0,2 dari nilai yang ditunjukkan oleh produsen, kecuali rentang yang lebar dapat diterima oleh metode validasi.

Media yang telah disiapkan hendaknya diperiksa dengan mengamati lempeng dan tabung media terhadap:

- Keretakan wadah atau tutup
- Pengisian wadah yang tidak mencukupi
- Dehidrasi yang mengakibatkan retak atau cekungan pada permukaan media padat
- Hemolisis
- Penghitaman yang berlebihan atau perubahan warna
- Pembentukan kristal dan kemungkinan pembekuan
- Gelembung dengan jumlah yang berlebihan
- Kontaminasi mikroba
- Status indikator redoks (jika diperlukan)
- Pemeriksaan dan pencatatan nomor bets dan tanggal kadaluarsa.
- Sterilitas media
- Kebersihan cawan (tutup tidak boleh lengket pada cawan)

Penyimpanan Media

Perlu diperhitungkan dengan bijaksana bagaimana produsen atau suplier memindahkan dan menyimpan media sebelum didistribusi sampai ke pengguna akhir. Produsen media hendaknya menggunakan kondisi transportasi dan penyimpanan yang dapat meminimalkan penurunan kelembaban, kontrol suhu, dan menyediakan perlindungan mekanik hingga persiapan media.

Media hendaknya diberi label dengan bets atau nomer lot, persiapan, dan tanggal kadaluarsa dan identifikasi media. Media hendaknya disimpan sesuai instruksi produsen. Media buatan sendiri hendaknya disimpan di bawah kondisi yang tervalidasi. Jangan menyimpan media agar pada atau suhu di bawah 0^0 karena pembekuan dapat merusak struktur gel. Lindungi penyimpanan media dari paparan cahaya dan suhu yang berlebihan. Sebelum disimpan lama, lempeng agar hendaknya ditempatkan dalam bungkusan atau wadah yang dapat mencegah menurunnya kelembaban.

Pelelehan kembali media padat dari wadah asli hanya boleh dilakukan sekali untuk menghindari penurunan kualitas media akibat pemanasan berlebihan atau mudah terkontaminasi. Pelelehan media direkomendasikan dilakukan dalam penangas air atau aliran uap air. Penggunaan oven *microwave* dan lempeng pemanas adalah umum, tapi hendaknya berhati-hati untuk menghindari kerusakan media karena terlalu panas dan untuk menghindari kemungkinan melukai personil laboratorium akibat pecahan gelas dan terbakar. Media agar cair dapat disimpan dalam penangas air yang termonitor pada suhu 45-50ºC tidak lebih dari 8 jam. Hendaknya diperhatikan, saat menuangkan media dari wadah yang terendam dalam tangas air, untuk mencegah tetesan air, ke dalam media steril. Dianjurkan mengeringkan bagian luar wadah sebelum menuangkan media.

Pembuangan media kultur yang digunakan (misal media kadaluarsa) hendaknya mengikuti prosedur keselamatan biohazard setempat.

Uji Kontrol Kualitas

Sementara media pertumbuhan dapat dipersiapkan di laboratorium dari masing-masing komponennya, banyak laboratorium, untuk kemudahan penggunaan, menggunakan media kering atau media jadi dalam bentuk lempeng atau wadah dari gelas. Produsen media berusaha menstandardisasi bahan baku dari sumber biologi, tapi terus menangani dengan konstan perbedaan yang tidak dapat dihindari terhadap bahan baku yang berasal dari sumber alam, oleh karena itu variabilitas media dari lot ke lot, harus dipertimbangkan. Kinerja media yang disiapkan laboratorium atau oleh produsen sangat bergantung pada persiapannya. Media yang disiapkan secara tidak sesuai, dapat menyebabkan kondisi pertumbuhan atau perolehan kembali mikroba yang tidak memuaskan dan hasil yang tidak sesuai kenyataan.

Uji kontrol kualitas harus dilakukan pada semua media yang disiapkan. Uji dilakukan secara teratur, untuk media yang dibuat sendiri adalah pH, uji fertilitas dan uji stabilitas secara periodik untuk menetapkan tanggal kadaluarsa.

Bila media mikrobiologi buatan sendiri sudah dipersiapkan dan disterilkan dengan baik menggunakan metode tervalidasi, uji fertilitas mungkin dibatasi untuk tiap lot media kering berikutnya, kecuali jika diinstruksikan lain oleh metode kompendial yang relevan relevan. Jika persiapan media tidak divalidasi, maka setiap bets media harus dilakukan uji fertilitas. Mikroba uji mungkin dapat dipilih dari bab uji kompendial yang

tepat, berdasarkan rekomendasi produsen media khusus atau mungkin termasuk isolat mikroba yang mewakili lingkungan.

Tanggal kadaluarsa pada media hendaknya mendukung uji fertilitas menunjukkan bahwa kinerja media masih memenuhi kriteria keberterimaan sampai dengan tanggal kadaluarsa. Panjangnya waktu paruh dari bets media akan bergantung pada stabilitas komposisi dan formulasi di bawah kondisi khusus yang ditetapkan misalnya jenis wadah dan penutupan.

Ketika bets media tidak memenuhi persyaratan uji fertilitas, hendaknya mulai diinvestigasi untuk mengidentifikasi penyebabnya. Investigasi termasuk rencana tindakan perbaikan untuk mencegah masalah terulang kembali. Setiap lot yang tidak sesuai hendaknya tidak digunakan jika penyebab pengalihan atau resolusi perbaikan relatif menunjang tidak adanya pertumbuhan, tidak dapat ditentukan.

Beberapa pereaksi yang digunakan untuk tujuan diagnostik dapat untuk membantu mendukung identifikasi mikroba, misalnya pewarna Gram dan pereaksi uji oksidase. Pereaksi tersebut mungkin memiliki sifat yang dapat diuji dengan pengendalian kualitas mirip dengan media mikrobiologi. Pilih mikroorganisme baku dengan kontrol kualitas yang benar, mengikuti petunjuk produsen dan lakukan uji pendahuluan terhadap uji diagnostik untuk sampel yang tidak diketahui.

Hendaknya ada perhatian khusus pada media yang digunakan dalam studi monitoring lingkungan. Media yang digunakan untuk monitoring lingkungan area kritis hendaknya dibungkus secara rangkap dan kemudian disterilisasi. Jika sterilisasi akhir tidak dilakukan, maka media harus di pre-inkubasi dan 100 % diperiksa sebelum digunakan dalam area kritis. Hal ini akan mencegah kontaminasi dari luar yang dibawa ke dalam lingkungan yang terkendali dan akan mencegah hasil positif palsu. Penambahan ketebalan agar untuk lempeng kontak permukaan hendaknya diverifikasi.

PEMELIHARAAN BIAKAN MIKROBIOLOGI

Spesimen biologi dapat menjadi standar yang paling sulit untuk ditangani karena kelangsungan hidup dan karakteristiknya bergantung pada penanganan dan penyimpanan yang sesuai. Standardisasi penanganan dan penyimpanan kultur oleh laboratorium pengguna harus dilakukan untuk meminimalkan peluang kontaminasi atau perubahan karakteristik pertumbuhan. Perlakuan yang hati-hati dan konsisten pada biakan persediaan (*stock culture*) adalah faktor kritis penting untuk konsistensi hasil uji mikrobiologi. Biakan untuk pengujian kompendial hendaknya berasal dari koleksi biakan nasional. Biakan dapat diperoleh dalam bentuk beku, beku kering, agar miring, atau bentuk siap-pakai. Konfirmasi kemurnian dan identitas biakan hendaknya sudah dilakukan sebelum digunakan dalam pengujian kontrol kualitas. Kultur siap-pakai mungkin memerlukan konfirmasi kemurnian, identitas dan konsentrasi inokulum. Konfirmasi identitas galur mikroba yang biasa digunakan di laboratorium, hendaknya dilakukan pada tingkat analisis genotip (sebagai contoh *fingerprint* DNA, sekuensing gen 16S rRNA, atau analisis PCR menggunakan probe tervalidasi yang sesuai).

Persiapan dan resusitasi biakan seharusnya mengikuti petunjuk pemasok atau metode yang dibuat dan telah divalidasi. Teknik Lot Benih direkomendasikan untuk penyimpanan biakan persediaan.

Sampel asli dari koleksi biakan nasional ditumbuhkan kembali pada media yang sesuai. Biakan persediaan dari pemindahan atau *pasase* pertama disuspensikan dalam media '*cryoprotective*', kemudian dialikuot ke dalam vial-vial, dan dibekukan pada -30 ^{0} atau lebih rendah sampai digunakan. Jika di simpan pada suhu -70^{0} atau dalam bentuk beku kering, galur mikroba mungkin dapat disimpan pada waktu yang tidak terbatas. Persediaan beku ini kemudian dapat digunakan untuk inokulasi bulanan atau mingguan dan pembuatan biakan kerja (*working culture*). Sekali biakan persediaan beku dibuka, suspensi sel yang tidak digunakan setelah pembiakan suspensi kerja, jangan dibekukan kembali. Bagian yang tidak terpakai harus dibuang untuk meminimalkan resiko penurunan viabilitas dan kontaminasi persediaan.

Jumlah pemindahan biakan kerja kontrol harus diikuti untuk mencegah subkultur yang berlebihan yang dapat meningkatkan resiko perubahan fenotip biakan. Satu '*pasase'* didefinisikan sebagai pemindahan mikroba dari biakan hidup ke media segar dengan pertumbuhan mikroorganisme. Setiap bentuk subkultur dianggap sebagai satu pasase/ pemindahan.

PEMELIHARAAN PERALATAN LABORATORIUM

Sebagian besar peralatan laboratorium (seperti inkubator, tangas air dan otoklaf) menjadi pokok praktek validasi baku untuk kualifikasi alat, kualifikasi operasional dan kualifikasi kinerja. Biasanya diperlukan tambahan kalibrasi secara periodik (umumnya setiap tahun). Peralatan baru yang kritikal untuk pengoperasian laboratorium, hendaknya dikualifikasi menurut protokol yang disetujui oleh unit jaminan mutu.

Alat (pH meter dan spektrofotometer) yang digunakan di laboratorium mikrobiologi hendaknya di kalibrasi dengan jadwal teratur dan diuji untuk verifikasi kinerja secara rutin. Frekuensi kalibrasi dan verifikasi kinerja akan bervariasi bergantung pada

tipe alat dan pentingnya peralatan untuk kelangsungan data di laboratorium.

LAY - OUT DAN PENGOPERASIAN LABORATORIUM

Lay-out dan rancangan laboratorium hendaknya disesuaikan dengan persyaratan praktek mikrobiologi yang baik dan keamanan laboratorium. Hal penting bahwa kontaminasi silang terhadap biakan mikroba sedapat mungkin diminimalkan dan juga penting bahwa sampel mikrobiologi di tangani dalam suatu lingkungan yang membuat pencemaran sangat tidak dimungkinkan.

Secara umum laboratorium hendaknya dibagi menjadi area bersih atau aseptik dan area biakan hidup. Area atau lingkungan dimana sampel produk steril ditangani dan diinkubasi hendaknya dijaga benar-benar bebas dari biakan hidup. Jika pemisahan area hidup dan bersih tidak dapat dicapai, maka hendaknya ada penghalang lain dan dilakukan praktek aseptik untuk mengurangi kemungkinan kontaminasi secara tidak sengaja. Penghalang tersebut termasuk pakaian pelindung, sanitasi, dan prosedur disinfeksi dan penggunaan *biological safety cabinet* (BSC) yang dirancang hanya untuk pekerjaan bersih dan aseptik. Prosedur untuk penanganan tumpahan dan kecelakaan dengan biakan hidup harus tersedia, dan semua tenaga teknis yang relevan hendaknya dilatih mengenai metode ini.

Beberapa sampel yang menunjukkan adanya pertumbuhan mikroba selanjutnya memerlukan analisis laboratorium untuk mengidentifikasi kontaminasi. Bila dideteksi ada pertumbuhan, maka sampel harus segera diambil dari area bersih di laboratorium ke area biakan hidup tanpa penundaan. Subkultur, pewarnaan, identifikasi mikroba, atau investigasi operasional lain harus dilakukan di area biakan hidup dari laboratorium. Jika mungkin tiap sampel yang mengandung pertumbuhan koloni, hendaknya tidak dibuka pada area bersih laboratorium. Pemisahan secara hati-hati terhadap sampel dan bahan-bahan terkontaminasi akan mengurangi hasil positif palsu.

Staf yang ikut serta dalam aktifitas penanganan sampel hendaknya tidak masuk atau bekerja di area penanganan biakan hidup di laboratorium, kecuali dengan tindakan pencegahan, termasuk memakai baju pelindung, sarung tangan dan melakukan sanitasi tangan pada waktu keluar. Idealnya staf yang bertugas pada kegiatan sampling, terutama yang menunjang proses aseptik, hendaknya tidak bekerja di sekitar area biakan hidup di laboratorium.

Juga seluruh sampel mikrobiologi hendaknya ditangani menggunakan teknik aseptik, termasuk dalam menunjang produk tidak steril. Jika memungkinkan semua sampel mikrobiologi hendaknya ditangani di bawah kondisi aseptik penuh dalam area sampling khusus.

Penting untuk dipertimbangkan bahwa selalu ada kemungkinan kontaminasi mikroba pada sampel yang menyebabkan hasil positif palsu, kecuali tindakan pencegahan secara aseptik dilakukan dengan hati-hati. Fasilitas harus dirancang sehingga bahan baku dan sampling zat tambahan dapat dilakukan dalam kondisi terkontrol termasuk tepat *gowning* dan pensterilan peralatan sampling yang tepat. Tidak selalu memungkinkan menunjukkan sistem sampling seperti sistem air, sepenuhnya di bawah kondisi aseptik, bagaimanapun jika sampel diambil tidak secara aseptik, reabilitasnya harus dikompromikan.

Metode sampling untuk lingkungan hendaknya mempunyai penanganan aseptik minimal untuk peralatan sampling dalam keadaan isi maupun kosong. Bila memungkinkan peralatan sampling disertai media untuk perolehan kembali mikrobiologi pada lingkungan yang menjadi sampel.

Semua pengujian di laboratorium yang menggunakan prosedur pengujian kritikal, seperti uji sterilitas bentuk sediaan akhir, produk ruahan, kultur benih atau biakan sel yang digunakan dalam produksi biologi, hendaknya dilakukan di bawah kondisi terkendali. Teknologi isolator juga sesuai untuk hal-hal kritis, dalam pengujian mikrobiologi yang steril. Isolator telah terbukti memiliki tingkat pencemaran lingkungan lebih rendah dari pada ruangan bersih, dan umumnya lebih sedikit menimbulkan hasil positif palsu. Validasi isolator secara tepat merupakan hal penting untuk menjamin baik integritas lingkungan maupun mencegah kemungkinan hasil negatif palsu sebagai akibat dari disinfeksi secara kimia terhadap bahan-bahan yang digunakan dalam isolator.

PELATIHAN PERSONIL

Setiap personil yang terlibat dalam pengujian produk farmasi hendaknya memiliki pendidikan, pelatihan, dan pengalaman untuk dapat melakukan pekerjaannya. Tuntutan uji mikrobiologi membutuhkan latar belakang pendidikan staf, penyelia, dan manajer di bidang mikrobiologi atau yang berhubungan dengan ilmu biologi. Mereka hendaknya mampu bertanggungjawab, dan memelihara keterampilan serta pengalaman mereka.

Prosedur pengoperasian dengan sistem koheren dibutuhkan untuk menjalankan laboratorium mikrobiologi. Prosedur ini dapat membantu dua tujuan dalam program pelatihan. Pertama adalah adanya Prosedur Operasional Baku (POB) yang menggambarkan metodologi yang harus diikuti seorang mikrobiologis untuk mendapatkan hasil akurat dan reprodusibel sehingga dapat dijadikan dasar pelatihan. Kedua, dengan mengetahui jejak prosedur yang menunjukkan kemahiran mikrobiologis, nomer atau judul prosedur dapat

membantu mengidentifikasi pelatihan spesifik apa yang telah diterima mikrobiologis untuk fungsi pekerjaannya.

Program pelatihan hendaknya ditetapkan bagi setiap anggota staf laboratorium secara spesifik untuk fungsi pekerjaannya. Mereka hendaknya tidak melakukan uji mikrobiologi secara bebas sebelum dinyatakan memiliki kualifikasi untuk menjalankan uji tersebut. Catatan dan pendokumentasian pelatihan mikrobiologis hendaknya dimutakhirkan dalam revisi POB khusus.

Penilaian kinerja secara berkala adalah modal yang baik dalam kualitas data. Uji kinerja ini harus dapat memberikan bukti kompetensi dalam kegiatan inti laboratorium mikrobiologi seperti kebersihan, pembuatan lempeng, teknik aseptik, dokumentasi, dan lainya seperti yang disarankan oleh fungsi dari pekerjaan mikrobiologis.

Mikrobiologis dengan tanggung jawab pengawasan atau manajerial harus memiliki pendidikan yang sesuai dan pelatihan *in-house* dalam keterampilan pengawasan, keamanan laboratorium, penjadwalan, investigasi laboratorium, teknik penulisan laporan, POB yang relevan, dan aspek penting lain dari pengelolaan laboratorium seperti yang disarankan dalam peran mereka untuk menjalankan fungsi laboratorium.

DOKUMENTASI

Dokumentasi harus cukup menggambarkan bahwa uji dilakukan di laboratorium dan dengan metode terkendali. Hal ini mencakup, namun tidak terbatas pada dokumentasi berikut:

- Pelatihan mikrobiologi dan verifikasi keahlian.
- Validasi peralatan, kalibrasi, dan perawatan.
- Kinerja peralatan selama pengujian (contoh catatan bagan 24 jam / 7 hari)
- Penyiapan media, pemeriksaan sterilitas dan uji fertilitas dan selektivitas.
- Inventarisasi dan pengujian kontrol media
- Komponen penting dari pengujian yang dilakukan dalam prosedur khusus.
- Data dan verifikasi perhitungan.
- Laporan yang diperiksa oleh unit jaminan mutu atau manager yang bertanggung jawab.
- Investigasi data yang menyimpang (jika diperlukan).

PEMELIHARAAN CATATAN LABORATORIUM

Pencatatan data dan studi yang tepat sangat penting bagi keberhasilan laboratorium mikrobiologi. Prinsip utama adalah bahwa pengujian harus dilakukan seperti yang tertulis dalam POB, POB hendaknya ditulis untuk mencerminkan bagaimana pengujian dilakukan yang sebenarnya dan buku catatan laboratorium harus memuat catatan semua hal penting secara rinci yang diperlukan untuk memastikan integritas data. Laporan tertulis laboratorium minimal mencakup hal berikut :

- tanggal
- bahan yang diuji
- nama penguji
- nomor prosedur
- dokumen hasil uji
- penyimpangan (jika ada)
- parameter terdokumen (peralatan, mikroba *biakan persediaan* dan media yang digunakan)
- tanda tangan manajemen / pemeriksa kedua

Setiap bagian kritikal dari peralatan, harus dicatat di dalam laporan tertulis dan semua peralatan harus dikalibrasi dengan jadwal terdokumentasi dalam POB dan catatan pemeliharaan. Bila diperlukan hendaknya tersedia *logbook* atau formulir yang mendukung buku catatan laboratorium. Suhu peralatan (penangas air, inkubator, otoklaf) harus dicatat dan mampu telusur.

Pengaturan POB dan revisi hendaknya dicatat secara jelas dalam laporan tertulis Perubahan dalam data harus dicoret dengan garis tunggal dan diparaf. Data asli tidak boleh dihapus atau ditutupi.

Hasil pengujian termasuk angka lempeng asli, seharusnya memungkinkan digunakan pemeriksa untuk menghitung kembali perolehan hasil uji akhir. Metode untuk analisis data harus disebutkan rinci dalam POB.

Semua catatan laboratorium harus diarsipkan dan dilindungi terhadap risiko bencana. Catatan penyimpanan yang formal dan program pengambilannya harus berada pada tempatnya.

INTERPRETASI HASIL PENGUJIAN

Hasil pengujian mikrobiologi analitik dapat sulit diinterpretasikan untuk beberapa alasan penting : (1) Mikroba ada dimana-mana di alam dan umumnya pencemar lingkungan, terutama organisme yang berhubungan dengan manusia mendominasi berbagai jenis analisis mikrobiologi; (2) Analis berpotensi untuk mengkontaminasi selama penanganan sampel atau proses di laboratorium; (3) Mikroba tidak mungkin tersebar merata dalam sampel atau lingkungan dan (4) Pengujian mikrobiologi menjadi sasaran hasil yang sangat bervariasi. Oleh karena itu perbedaan kecil dari hasil yang diinginkan mungkin tidak akan bermakna.

Karena karekteristik analisis mikrobiologi tersebut, studi laboratorium harus dilakukan dengan hati-hati untuk menghindari kontaminasi dari luar seperti diskusi sebelumnya pada bab ini. Sama pentingnya, hasil harus diinterpretasikan dari pertimbangan perspektif mikrobiologi yang luas, tidak hanya dugaan kontaminan alami, tetapi kemungkinan adalah

organisme yang bertahan hidup dalam komposisi produk farmasi, zat tambahan atau lingkungan pengujian. Sebagai tambahan, karakteristik pertumbuhan mikroba hendaknya dipertimbangkan (khususnya untuk pertanyaan tentang pertumbuhan jamur *filamentous* dalam media cair).

Ketika hasil yang diamati tidak sesuai dengan monografi kompendial, atau target kuantitatif yang diinginkan, maka diperlukan investigasi untuk menemukannya. Ada dua alasan jelas untuk pengamatan kontaminasi mikroba yang tidak memenuhi target atau persyaratan : 1). Mungkin ada kesalahan laboratorium atau kondisi lingkungan laboratorium yang mengakibatkan hasil yang tidak valid, atau produk mengandung kontaminasi atau jenis kontaminan spesifik di luar tingkat atau batas yang ditetapkan atau terbatas. Dalam kasus ini, manajemen laboratorium dan pada kebanyakan kasus, manajemen umum harus segera diberitahu.

Evaluasi secara lengkap dan komprehensif tentang situasi di sekitar hasil, hendaknya dilakukan. Semua kondisi mikrobiologi atau faktor yang dapat mempengaruhi kondisi yang diamati harus benar-benar dipertimbangkan, termasuk besarnya penyimpangan dibandingkan dengan batas atau tingkat yang telah ditetapkan. Hal ini sangat penting untuk diketahui apakah temuan bermakna secara statistik mengingat variabilitas pengujian.

Lingkungan laboratorium, kondisi perlindungan di tempat sampling, riwayat temuan mengenai bahan yang diuji, dan sifat alami bahan, terutama yang berkaitan dengan kelangsungan hidup atau proliferasi mikroba yang berhubungan dengan materi, hendaknya dipertimbangkan dalam investigasi. Sebagai tambahan, wawancara dengan analis laboratorium mungkin dapat memberikan informasi sehubungan dengan pelaksanaan pengujian yang sebenarnya akan berguna dalam menentukan realibilitas hasil dan tindakan program pelatihan yang tepat. Jika kegiatan laboratorium teridentifikasi sebagai penyebab hasil uji tidak sesuai, maka harus dilakukan rencana tindakan perbaikan untuk menyelesaikan masalah. Setelah persetujuan dan pelaksanaan rencana tindakan perbaikan, situasi hendaknya dipantau secara hati-hati dan ditentukan tindakan perbaikan yang memadai.

Jika hasil pengujian tidak valid berdasarkan pada temuan kesalahan yang timbul, tindakan perbaikan harus didokumentasikan. Laboratorium juga hendaknya telah mempunyai prosedur untuk uji konfirmasi (uji ulang) dan jika perlu, sampling kembali apabila peraturan khusus dari regulator atau panduan kompendial tidak mengatur pelaksanaan uji investigasi.

PROSEDUR DISOLUSI : PENGEMBANGAN DAN VALIDASI <1353>

UMUM

Prosedur disolusi memerlukan suatu alat, media disolusi dan kondisi uji yang memberikan metode diskriminatif (mampu membedakan), sesuai ketegaran dan keberulangannya untuk dilakukan penetapan dari hari ke hari dan mampu dilakukan antar laboratorium.

Kriteria keberterimaan harus dapat mewakili beberapa bets dengan komposisi nominal yang sama dan proses pembuatannya, termasuk bets yang digunakan dalam penelitian dan mewakili kinerja dalam studi stabilitas.

Prosedur harus mampu membedakan dengan tepat perubahan bermakna dalam komposisi atau proses pembuatan yang mungkin dapat mempengaruhi kinerja *in-vivo*. Mungkin juga prosedur menunjukkan perbedaan antar bets ketika tidak ada perbedaan bermakna yang diamati dalam *in vivo*. Situasi ini memerlukan evaluasi saksama apakah prosedur terlalu sensitif atau memang mampu membedakan dengan tepat. Menilai hasil dari beberapa bets yang memperlihatkan variabilitas khas dalam parameter komposisi dan pembuatan, dapat membantu dalam evaluasi ini. Kadang-kadang merupakan hal yang berharga, untuk secara sengaja membuat variasi parameter pembuatan, seperti lubrikasi, waktu pencampuran, gaya tekan, atau parameter pengeringan, untuk lebih lanjut mencirikan kemampuan pembedaan dari prosedur.

Dengan mempertimbangkan stabilitas, uji disolusi harus menunjukkan perubahan yang sesuai terhadap sediaan obat dari waktu ke waktu yang disebabkan oleh suhu, kelembaban, fotosensitivitas dan tekanan lainnya.

Suatu uji yang dirancang dengan baik, harus memberikan data yang tidak terlalu bervariasi dan tidak dikaitkan dengan masalah stabilitas yang bermakna dari larutan analitik. Variabilitas yang tinggi dari hasil uji, menyebabkan sukar untuk melakukan identifikasi kecenderungan atau efek dari perubahan formulasi. Hasil disolusi dapat sangat bervariasi jika simpangan baku relatif (SBR) lebih besar dari 20% pada titik waktu tidak lebih dari 10 menit atau kurang dan (SBR) lebih besar 10% pada titik waktu selanjutnya. Namun, kebanyakan hasil disolusi menunjukkan variabilitas yang kurang dari nilai tersebut diatas. Sumber variabilitas harus diinvestigasi dan harus dilakukan usaha untuk mengurangi variabilitas, bila memungkinkan. Dua penyebab yang paling mungkin adalah formulasi (contoh: zat aktif, zat tambahan, atau proses pembuatan) dan peralatan yang berhubungan dengan prosedur uji (contoh: pengerucutan *coning*, tablet

melekat pada dinding labu disolusi atau kawat keranjang). Pengamatan visual sering berguna untuk memahami sumber variabilitas dan apakah uji disolusi itu sendiri berkontribusi terhadap variabilitas. Hasil yang menyimpang dapat terjadi, setiap kali kandungan sediaan tidak bebas terdispersi di seluruh labu secara seragam. Tergantung pada masalahnya, biasanya dilakukan perbaikan termasuk mengganti tipe alat, kecepatan pengadukan atau awaudara; pertimbangan dan/atau pemeriksaan tipe singker; dan perubahan komposisi media. Modifikasi alat mungkin juga berguna dengan alasan yang tepat dan divalidasi.

Banyak penyebab variabilitas dapat ditemukan dalam formulasi dan proses pembuatan. Sebagai contoh, keseragaman sediaan yang buruk, ketidakkonsistenan proses, reaksi yang terjadi pada kecepatan yang berbeda selama disolusi, interaksi zat tambahan atau interferensi/gangguan, salut film, penuaan cangkang kapsul, dan pengerasan atau pelunakan bentuk sediaan pada stabilitas dapat menjadi sumber variabilitas dan interferensi. Selama pengujian rutin produk, variabilitas diluar rentang yang diharapkan harus diinvestigasi dari sudut analisis, formulasi dan proses pembuatan.

MEDIA

Data fisika dan kimia untuk bahan obat dan sediaan perlu ditentukan sebelum memilih media disolusi. Dua kunci sifat obat adalah kelarutan dan tingkat stabilitas larutan obat sebagai fungsi dari nilai pH. Ketika memilih komposisi media, pengaruh dapar, nilai pH, dan surfaktan pada kelarutan dan stabilitas obat perlu dievaluasi. Sifat utama dari sediaan yang mempengaruhi disolusi, termasuk mekanisme pelepasan (segera, tunda, atau modifikasi) dan kecepatan disintegrasi yang dipengaruhi oleh kekerasan, friabilitas/kerapuhan, adanya bahan peningkat kelarutan, dan adanya zat tambahan lainnya.

Pada umumnya, ketika mengembangkan prosedur disolusi, tujuan utama adalah memperoleh kondisi tenggelam (*sink condition*) yang didefinisikan sebagai volume media minimal tiga kali yang diperlukan untuk membentuk suatu larutan jenuh bahan obat. Pada saat kondisi tenggelam sudah terbentuk, hasil disolusi akan mencerminkan sifat bentuk sediaan. Suatu media yang gagal membentuk kondisi tenggelam, mungkin dapat diterima jika terbukti lebih mampu menunjukkan pembedaan atau memberikan alasan lain yang tepat.

Menggunakan campuran pelarut organik - pelarut berair sebagai media disolusi tidak dianjurkan; akan tetapi media jenis ini dapat diterima dengan alasan yang tepat.

Air murni sering digunakan sebagai media disolusi, tetapi tidak ideal karena beberapa alasan. Pertama, kualitas air dapat beragam tergantung pada sumber air, dan nilai pH air yang tidak dapat dikendalikan. Kedua, nilai pH dapat beragam dari hari ke hari dan dapat juga berubah selama pengujian, tergantung zat aktif dan zat tambahan. Terlepas dari keterbatasan ini, air tidak mahal, siap tersedia, mudah dibuang, secara ekologi dapat diterima, dan sesuai untuk produk dengan kecepatan pelepasan yang tidak tergantung pada nilai pH media.

Karakteristik disolusi dari formulasi oral harus dievaluasi dalam rentang pH fisiologis 1,2 sampai 6,8 (1,2 sampai 7,5 untuk formulasi sediaan lepas-modifikasi). Selama pengembangan metode, mengukur pH sebelum dan sesudah pengujian dapat berguna untuk mengetahui apakah pH berubah selama pengujian. Pemilihan kondisi metode yang paling tepat untuk pengujian rutin berdasarkan pada kapabilitas pembeda, ketegaran (*ruggeness*), stabilitas analit dalam media uji dan relevansi terhadap kinerja *in vivo*, jika memungkinkan.

Jenis media untuk disolusi dapat termasuk berikut (tidak terdaftar berdasarkan rekomendasi): asam hidroklorida encer, dapar dalam rentang pH fisiologis 1,2 sampai 7,5; cairan lambung buatan atau cairan usus buatan (dengan atau tanpa enzim) air, dan surfaktan (dengan atau tanpa asam atau dapar) seperti polisorbat 80, natrium lauril sulfat dan garam empedu.

Molaritas dapar dan asam yang digunakan dapat mempengaruhi efek melarutkan dan faktor ini mungkin dapat dievaluasi.

Untuk senyawa dengan kelarutan tinggi dan permeabilitas tinggi, pemilihan media dan alat dapat berpengaruh.

Untuk senyawa yang sangat buruk kelarutannya, larutan air mengandung persentase suatu surfaktan (contoh: natrium lauril sulfat, polisorbat, laurildimetilamin oksida) dapat digunakan untuk menambah kelarutan obat. Kebutuhan surfaktan dan konsentrasi yang digunakan dapat dibenarkan dengan menunjukkan profil pada beberapa konsentrasi yang berbeda. Surfaktan dapat digunakan sebagai bahan pembasah atau untuk melarutkan bahan obat.

Volume

Umumnya, untuk pengaduk keranjang dan dayung, volume media disolusi adalah 500 mL sampai 1000 mL. Volume yang paling umum adalah 900 mL. Volume dapat dinaikkan menjadi antara 2000 dan 4000 mL, menggunakan labu yang lebih besar dan tergantung pada konsentrasi dan kondisi tenggelam dari obat; diharapkan ada alasan untuk prosedur ini.

Awaudara

Peran awaudara pada media harus ditentukan, karena gelembung udara dapat mengganggu hasil uji, sebagai suatu penghalang untuk terjadi disolusi jika

ada pada sediaan atau pada kawat keranjang. Selanjutnya, gelembung udara dapat menyebabkan partikel melekat pada alat dan dinding labu. Disamping itu, gelembung pada sediaan mungkin dapat meningkatkan daya apung, mengakibatkan meningkatnya laju disolusi atau menurunnya daerah permukaan yang tersedia sehingga menurunnya laju disolusi. Metode awaudara digambarkan pada catatan kaki pada *Prosedur* seperti tertera dalam *Uji Disolusi* <1231>. Langkah-langkah tersebut antara lain pemanasan media, penyaringan, dan menarik vakum untuk waktu singkat. Metode awaudara lainnya, tersedia dan secara rutin digunakan di industri. Media yang mengandung surfaktan biasanya tidak diawaudarakan karena hasil proses awaudara memberikan reaksi penyabunan yang berlebihan. Untuk menentukan apakah diperlukan awaudara terhadap media, hasil dari sampel disolusi dengan dan tanpa dilakukan awaudara terhadap media, harus dibandingkan.

Enzim

Penggunaan enzim pada media disolusi diperbolehkan sesuai yang tertera pada *Uji Disolusi* <1231> ketika disolusi gagal sebagai akibat dari *cross-linking* (silang antara) dengan kapsul gelatin dan produk salut gelatin.

Korelasi *in vitro - in vivo*

Media biorelevan adalah media yang memiliki beberapa korelasi terhadap kinerja sediaan secara *in vivo*. Pemilihan suatu media biorelevan berdasarkan pada (1) suatu pendekatan mekanik yang mempertimbangkan tempat absorpsi, jika diketahui, dan (2) apakah '*rate-limiting step'* dari absorpsi adalah disolusi atau permeabilitas senyawa. Dalam beberapa kasus, media biorelevan akan berbeda dari kondisi uji yang dipilih untuk pengujian yang ditetapkan dan juga titik waktu yang berbeda. Jika senyawa melarut cepat di lambung dan permeabilitas tinggi, maka waktu pengosongan lambung mungkin merupakan '*rate-limiting step'* dari absorpsi. Dalam hal ini, uji disolusi seharusnya menunjukkan bahwa obat dilepaskan dengan cepat pada kondisi lambung (asam). Disamping itu, jika disolusi terjadi terutama pada saluran pencernaan (contoh: untuk yang larut buruk, asam lemah), rentang pH lebih tinggi (contoh: cairan usus buatan dengan pH 6,8) mungkin lebih sesuai. Pada kondisi makan dan berpuasa mungkin juga memiliki efek bermakna terhadap absorpsi atau kelarutan senyawa. Komposisi media untuk kondisi makan dan berpuasa dapat ditemukan pada literatur. Media ini menggambarkan perubahan pH, konsentrasi empedu, dan osmolaritas setelah makan. Oleh karena itu terdapat perbedaan komposisi dari media kompendial. Media tersebut terutama digunakan untuk menetapkan korelasi *in vitro - in vivo* selama pengembangan formulasi dan untuk menilai efek potensial terhadap makanan dan tidak direncanakan untuk tujuan kontrol kualitas. Untuk tujuan kontrol kualitas, penggantian surfaktan dari alam (komponen empedu) dengan surfaktan buatan yang tepat, diperbolehkan dan dianjurkan karena mahalnya biaya bahan dari alam dan persiapan intensif dari media biorelevan.

ALAT/PENGADUK

Alat

Pemilihan alat berdasarkan pada pengetahuan rancangan formulasi dan praktek aspek kinerja bentuk sediaan pada sistem uji *in vitro*. Untuk bentuk sediaan padat oral, alat tipe 1 dan tipe 2 yang paling sering digunakan.

Ketika alat tipe 1 atau tipe 2 tidak sesuai, alat lain mungkin dapat digunakan. Alat tipe 3 (*Reciprocating Cylinder*) sudah digunakan untuk bentuk sediaan '*bead-type modified-release'*. Alat tipe 4 (*Flow-Through Cell*) dapat memberikan keuntungan untuk bentuk sediaan lepas-modifikasi yang mengandung bahan aktif dengan kelarutan terbatas. Disamping itu, alat tipe 3 atau tipe 4 memiliki kegunaan untuk kapsul gelatin lunak, '*bead product'*, supositoria atau obat dengan kelarutan rendah. Alat tipe 5 (*Paddle over Disk*) dan alat tipe 6 (*Rotating Cylinder*) digunakan untuk evaluasi dan uji dari bentuk sediaan transdermal. Alat tipe 7 (*Reciprocating Holder*) digunakan untuk bentuk sediaan oral non disintegrasi lepas-modifikasi, seperti pada untuk bentuk sediaan transdermal.

Beberapa perubahan dapat dibuat pada alat; contoh: ukuran mesh suatu keranjang dengan ukuran selain 40 mesh (antara lain 10, 20, 80 mesh) dapat digunakan ketika kebutuhan tersebut jelas didokumentasikan oleh data pendukung. Jika teredia berbagai ukuran mesh yang dipersyaratkan FI, bahan keranjang dengan dimensi metrik terdekat harus digunakan. Perlu diperhatikan bahwa keranjang harus seragam dan memenuhi persyaratan dimensi, seperti tertera pada Uji *Disolusi* <1231>. Jika permukaan keranjang menjadi tersumbat selama disolusi formulasi kapsul atau tablet, dianjurkan untuk menukar dengan metode pengaduk dayung. Volume dapat ditingkatkan dari 900 sampai 1000 mL dengan menggunakan labu 2000 sampai 4000 mL untuk membantu membentuk kondisi tenggelam pada obat dengan kelarutan rendah.

Suatu alat nonkompendial memiliki beberapa kegunaan dengan pembenaran yang tepat, kualifikasi dan pendokumentasian yang lebih unggul di atas alat standar. Contoh, suatu alat volume kecil dengan pengaduk dayung dan keranjang berukuran kecil (mini), dapat dipertimbangkan untuk produk dengan

kekuatan dosis rendah. Botol berputar atau tabung statik (tabung stasioner berjaket tertutup dengan jaket air dan dilengkapi dengan suatu pengaduk magnetik) juga memiliki kegunaan untuk mikrosfer dan implan, labu yang tinggi untuk menghilangkan pengerucutan '*coning'*, dan modifikasi alat tipe 4 untuk bentuk sediaan khusus termasuk serbuk dan '*stents'*.

Singker

Ketika singker digunakan, deskripsi singker harus diuraikan pada prosedur tertulis. Hal ini berguna untuk mengevaluasi perbedaan singker, mengenali bahwa singker dapat berpengaruh secara bermakna terhadap profil disolusi suatu sediaan. Ketika prosedur diganti, singker harus diduplikasi/ditiru sedekat mungkin dalam fasilitas berikutnya. Terdapat beberapa tipe singker yang tersedia di perdagangan. Metode untuk membuat sendiri singker menggunakan tangan, singker yang mirip dengan "beberapa putaran berbentuk spiral dari kawat" seperti yang diuraikan pada *Alat tipe 2 (Alat Dayung)* dalam *Uji Disolusi* <1231> digambarkan berikut ini.

Bahan - Gunakan kawat baja tahan karat 316 atau bahan iner lain, biasanya 0,032 *inchi*/20 *gauge*; dan silinder dengan diameter yang sesuai (antara lain gabus). Ukuran dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tipe cangkang kapsul	Panjang kabel	Ukuran diameter (cm)	Nomor gabus
#0, memanjang	12	0,8	4
#1 dan #2	10	0,7	3
#3 dan #4	8	0,55	2

Prosedur Potong kawat dengan panjang tertentu, gulung mengelilingi silinder dengan ukuran yang sesuai, dan gunakan tang kecil untuk memelintirkan pada ujung kawat. Perhatikan ketika digunakan, karena ujung kawat mungkin kasar dan perlu dihaluskan.

Jika singker dibuat sendiri (menggunakan tangan), bahan singker dan penyusunan petunjuk prosedur harus didokumentasikan; jika menggunakan singker yang dibeli, nomor tipe harus dicatat.

Pengadukan

Untuk formulasi kapsul atau tablet lepas segera, alat tipe 1 (keranjang) pada 100 rpm atau alat tipe 2 (dayung) pada 50 atau 75 rpm paling banyak digunakan. Kecepatan pengadukan dan alat lain dapat diterima dengan pembenaran yang tepat.

Kecepatan di luar rentang 25 sampai 150 rpm biasanya tidak tepat karena ketidakkonsistensian hidrodinamik di bawah 25 rpm dan karena turbulensi di atas 150 rpm. Kecepatan pengadukan antara 25 dan 50 rpm umumnya dapat diterima untuk suspensi. Untuk bentuk sediaan yang menunjukkan pengerucutan '*coning'* ('*mounding')* dengan menggunakan pengaduk dayung pada 50 rpm, pengerucutan '*coning'* dapat dikurangi dengan meningkatkan kecepatan dayung sampai 75 rpm, kemudian mengurangi bagian-bagian kecil yang terlepas dan memperbaiki data. Dengan pembenaran, 100 rpm mungkin dapat digunakan, terutama untuk sediaan lepas lambat. Penurunan atau peningkatan kecepatan perputaran alat dapat dibenarkan jika profil yang lebih baik dalam menggambarkan kinerja *in vivo* dan/atau hasil metode menghasilkan pembedaan yang lebih baik tanpa mempengaruhi keberulangan metode.

Pemilihan pengadukan dan parameter lain untuk bentuk sediaan lepas-modifikasi mirip dengan sediaan lepas segera. Parameter tersebut harus sesuai dengan persyaratan dan spesifikasi yang tertera pada *Uji Disolusi* <1231> ketika alat telah dikalibrasi dengan tepat.

RANCANGAN PENGUJIAN

Titik Waktu

Untuk bentuk sediaan lepas segera, lamanya prosedur biasanya 30 sampai 60 menit. Umumnya spesifikasi satu titik waktu, cukup untuk persyaratan Farmakope. Konsep pada industri dan regulasi untuk kinerja dan kesesuaian produk mungkin memerlukan titik waktu tambahan yang juga mungkin diperlukan untuk pendaftaran atau persetujuan produk. Sejumlah titik waktu yang memadai, harus dipilih untuk cukup membedakan fase naik dan fase plato dari kurva disolusi. Menurut sistem klasifikasi biofarmasi (*Biopharmaceutics Classification System*), obat sangat larut dan sangat permiabel diformulasi untuk produk yang melarut dengan cepat, tidak perlu menggunakan perbandingan profil jika produk obat dapat menunjukkan pelepasan zat aktif obat tidak kurang dari 85% selama 15 menit. Untuk jenis produk ini, uji satu titik sudah cukup memadai. Bagaimanapun juga, kebanyakan produk tidak termasuk dalam kategori ini. Profil disolusi untuk produk lepas segera, biasanya menunjukkan suatu peningkatan bertahap mencapai 85% sampai 100% pada lebih kurang 30 sampai 45 menit. Kemudian titik waktu disolusi dalam rentang 15, 20, 30, 45 dan 60 menit biasanya untuk kebanyakan produk lepas segera. Untuk produk yang melarut dengan cepat, termasuk suspensi, informasi yang berguna mungkin diperoleh dari titik-titik waktu sebelumnya, misalnya 5 sampai 10 menit. Untuk produk yang melarut lebih lambat, titik waktu lebih dari 60 menit dapat digunakan. Titik-titik waktu uji disolusi untuk uji pada kompendia, biasanya ditetapkan berdasarkan suatu evaluasi data profil disolusi.

Titik waktu tak terbatas dapat berguna selama pengembangan penelitian. Untuk memperoleh waktu tak terbatas, kecepatan pengaduk dayung atau keranjang ditingkatkan pada akhir uji untuk periode berikutnya (biasanya 15 sampai 60 menit), setelah dilakukan uji dengan tambahan titik waktu. Meskipun tidak ada persyaratan untuk disolusi 100% pada profil disolusi, waktu tak terbatas dapat memberikan data yang dapat menambah keseragaman data dan memberikan informasi berguna tentang karakteristik formulasi selama awal pengembangan atau tentang ketidaktepatan metode.

Untuk bentuk sediaan lepas lambat, minimal tiga titik waktu uji yang dipilih untuk mengkarakterisasi profil pelepasan obat secara *in vitro* untuk memenuhi persyaratan farmakope. Penambahan titik waktu mungkin diperlukan untuk tujuan perizinan obat. Pada titik waktu awal, biasanya 1 sampai 2 jam, dipilih untuk menunjukkan adanya kemungkinan kecil dosis terbuang. Pada titik waktu menengah, dipilih untuk menunjukkan profil pelepasan bentuk sediaan secara *in vitro*, dan pada titik waktu akhir, pada dasarnya menunjukkan pelepasan obat secara keseluruhan. Titik-titik waktu uji dan spesifikasi biasanya ditetapkan berdasarkan pada evaluasi data profil pelepasan obat. Untuk produk yang mengandung lebih dari satu bahan aktif, pelepasan obat ditentukan untuk masing-masing bahan aktif.

Pengamatan

Pengamatan visual, pencatatan disolusi dan disintegrasi produk sangat berguna karena pola disolusi dan disintegrasi dapat menjadi indikasi dari variabel dalam formulasi atau proses produksi. Untuk melakukan pengamatan visual, sangat penting adanya pencahayaan yang tepat pada isi labu (dengan pertimbangan ada tidaknya fotodegradasi) dan visibilitas dari tangas. Mendokumentasikan pengamatan dengan menggambar sketsa dan mengambil foto atau video dapat menjadi pelajaran dan berguna untuk personil yang tidak dapat mengamati saat dilakukan uji disolusi. Pengamatan terutama berguna selama pengembangan metode dan optimasi formulasi. Berikut contoh pengamatan khas, namun tidak terbatas pada dibawah ini:

1. Tidak meratanya distribusi partikel pada labu. Hal ini dapat terjadi saat partikel melekat pada sisi labu, ketika ada pengerucutan *'coning'* atau '*mounding'* secara langsung pada alat, saat partikel mengambang pada permukaan media, saat tablet salut selaput menempel pada labu, dan/atau saat terbentuk '*mounds'* di tengah-tengah.
2. Gelembung udara dalam labu atau pada alat atau pada sediaan. Kilau pada alat juga merupakan tanda adanya gelembung udara. Pengamatan ini, biasanya akan dilakukan ketika menilai kebutuhan untuk awaudara media.
3. Berputarnya sediaan atau sediaan terbentur pengaduk dayung.
4. Adhesi partikel terhadap pengaduk dayung atau bagian dalam dari keranjang, yang mungkin dapat diamati pada pergerakan pengadukan pada akhir proses disolusi.
5. *'Pellicles'* atau formasi yang analog seperti kantong transparan atau karet, mengembangnya massa disekitar isi kapsul.
6. Adanya partikel besar atau potongan sediaan yang mengambang.
7. Pengamatan kecepatan disintegrasi (contoh, persentase penurunan unit dosis dalam jangka waktu tertentu)
8. Disintegrasi kompleks dari penyalutan yang dimodifikasi atau produk salut enterik. Contoh : terbuka sebagian dan membelah terpisah (seperti kulit kerang) atau terbukanya cangkang secara tidak sempurna disertai dengan pelepasan gelembung udara dan zat tambahan.

Sampling

Manual Sampling secara manual menggunakan siring dari plastik atau kaca, suatu kanula dari baja tahan karat yang biasanya melengkung untuk memungkinkan sampling pada labu, suatu penyaring dan/atau suatu pemegang penyaring. Posisi sampling harus disesuaikan dengan spesifikasi yang tertera pada *Uji Disolusi* <1231>

Autosampling *Sampling* secara otomatis (*autosampling)* adalah alternatif lain sampling secara manual yang berguna khususnya jika uji dilakukan pada beberapa titik waktu. Tetapi karena aturan pada laboratorium dalam menjalankan uji disolusi menggunakan sampling manual, maka *autosampling* memerlukan validasi terhadap sampling manual.

Ada banyak merk *autosamplers*, termasuk sistem semiotomatis dan otomatis penuh. Pemeriksaan kinerja yang dilakukan secara rutin, pembersihan dan perawatan seperti yang diuraikan pada prosedur operasional baku atau dokumen metrologi merupakan hal-hal yang berguna untuk pemakaian yang dapat dipercaya dari alat ini.

Beberapa alat dilengkapi dengan sampling melalui keranjang atau batang pengaduk dayung. Validasi yang tepat (antara lain menunjukkan kesetaraan terhadap hasil dengan prosedur sampling yang biasa dilakukan) mungkin diperlukan.

Gangguan hidrodinamika labu oleh alat pengambil sampel harus dipertimbangkan dan dilakukan validasi yang memadai untuk memastikan bahwa alat tidak menyebabkan perubahan yang bermakna terhadap laju disolusi.

Perbandingan prosedur manual dan otomatis harus dilakukan untuk mengevaluasi pergantian prosedur. Hal ini dapat dicapai dengan membandingkan data dari dua prosedur sampling secara terpisah atau dalam beberapa kasus, sampling dengan ke dua cara tersebut dilakukan pada labu yang sama. Hasil harus konsisten dengan persyaratan untuk presisi antara (diuraikan pada bagian *Validasi*) jika prosedur diganti.

Aspek lain dari validasi proses otomatisasi, dapat mencakup sisa-sisa residu obat, pengaruh alat (sampling secara simultan yang disebutkan diatas tidak sesuai dengan kasus ini), adsorpsi obat, dan siklus pembersihan dan/atau pembilasan.

Penyaring

Penyaringan sampel disolusi biasanya diperlukan untuk mencegah partikel obat yang tidak melarut, masuk ke dalam sampel analitik dan kemudian melarut. Penyaringan juga menghilangkan zat tambahan tidak larut yang mungkin menyebabkan latar belakang tinggi atau kekeruhan. Pembasahan awal dengan media terhadap penyaring mungkin diperlukan.

Penyaring dapat sejalan atau pada akhir alat pengambil sampel atau keduanya. Porositas penyaring dapat berkisar antara 0,45 sampai 70 µm. Jenis penyaring yang biasa digunakan adalah '*depth'*, cakram, dan '*flow-through'*. Jika gangguan zat tambahan tinggi, atau filtrat tampak berkabut, atau jika penyaring tersumbat, harus dievaluasi alternatif jenis penyaring atau porositas penyaring.

Adsorpsi obat pada penyaring perlu dievaluasi. Jika adsorpsi obat terjadi, jumlah filtrat awal yang dibuang, mungkin perlu ditambah. Jika hasil masih tidak sesuai, dapat dicari suatu bahan penyaring alternatif.

Validasi penyaring dapat dicapai dengan pembuatan larutan baku yang sesuai atau larutan sampel terdisolusi sempurna (antara lain, dibuat sebagai suatu sampel yang khas dalam suatu labu atau sampel dimasukkan ke dalam gelas piala dan diaduk dengan pengaduk magnetik selama 1 jam). Untuk larutan baku, bandingkan hasil larutan yang disaring (setelah membuang volume awal yang sesuai) terhadap larutan yang tidak disaring. Untuk larutan sampel, bandingkan hasil larutan yang disaring (setelah membuang volume awal yang tepat) terhadap larutan yang disentrifus tanpa disaring.

Sentrifugasi

Sentrifugasi sampel tidak dipilih karena disolusi dapat berlanjut dan karena mungkin ada gradien konsentrasi pada beningan. Pengecualian untuk senyawa yang mengadsorbsi pada semua penyaring yang umum digunakan.

Penetapan Kadar

Penetapan kadar yang biasa dilakukan untuk sampel disolusi adalah penetapan secara spektrofotometri atau Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Metode analisis yang lebih disukai adalah penetapan secara spektrofotometri karena hasil dapat diperoleh lebih cepat, analisis lebih sederhana, dan pelarut yang digunakan lebih sedikit. Metode KCKT digunakan jika ada gangguan yang bermakna dari zat tambahan atau diantara obat pada formulasi untuk memperbaiki sensitivitas analitik dan/atau ketika analisis dapat diotomatisasi. Hal ini mungkin berguna dalam memperoleh data untuk obat dengan penetapan kadar yang mengindikasikan stabilitas (misalnya kromatogram KCKT) dalam media terpilih, bahkan jika penetapan kadar didasarkan pada metode spektrofotometri.

Validasi

Topik validasi yang diuraikan pada bagian ini adalah khas tetapi tidak semua inklusif. Elemen validasi dapat beragam, tergantung pada fase pengembangan atau kegunaan yang dimaksudkan untuk data. Kriteria keberterimaan dinyatakan hanya sebagai pedoman dan dapat berbeda untuk beberapa produk. Perusahaan seharusnya mendokumentasikan kriteria keberterimaan untuk produknya dalam prosedur operasional baku. Pertimbangan lain mungkin penting untuk bentuk sediaan khusus. Tingkat validasi tergantung pada fase pengembangan produk. Validasi lengkap dilaksanakan pada waktu dilakukan studi klinik fase III. Studi validasi harus menunjukkan variasi yang berhubungan dengan profil titik waktu yang berbeda. Untuk produk yang mengandung lebih dari satu bahan aktif obat, metode disolusi harus divalidasi untuk masing-masing bahan aktif.

Spesifisitas/Gangguan Plasebo

Sangat penting untuk menunjukkan bahwa hasil tidak semestinya dipengaruhi oleh komponen plasebo, zat aktif obat lain, atau degradasinya.

Plasebo terdiri dari semua zat tambahan dan penyalut (juga termasuk zat warna, singker, dan cangkang kapsul yang sesuai) tanpa bahan aktif. Gangguan plasebo dapat ditetapkan dengan menimbang sampel campuran plasebo dan melarutkan atau mendispersikan ke dalam media disolusi pada konsentrasi yang diketahui selama uji. Diharapkan uji ini dilakukan pada suhu 37°, bandingkan dengan baku 100% dengan rumus:

$$100C\left(\frac{A_P}{A_S}\right)\left(\frac{V}{L}\right)$$

C adalah kadar baku dalam mg per mL; A_P dan A_S berturut-turut adalah serapan plasebo dan baku; V adalah volume media dalam mL; dan L adalah jumlah bahan aktif dalam mg yang tertera pada etiket. Gangguan tidak lebih dari 2%.

[Catatan Untuk produk lepas-lambat, plasebo dari bentuk sediaan akhir mungkin lebih tepat digunakan dari pada campuran, karena formulasi plasebo ini akan melepaskan beragam zat tambahan yang lebih menunjukan produk daripada campuran sederhana dari zat tambahan. Pada kasus ini, akan tepat jika mengevaluasi gangguan potensial pada beberapa titik sampling dalam profil pelepasan.]

Jika gangguan plasebo lebih dari 2%, maka modifikasi metode seperti (1) pemilihan panjang gelombang lain, (2) pengurangan garis dasar menggunakan panjang gelombang yang lebih panjang, atau (3) menggunakan KCKT, mungkin diperlukan untuk mencegah gangguan. Jika ada zat aktif obat lain atau degradasinya yang bermakna, perlu ditunjukkan bahwa hal tersebut tidak mempengaruhi hasil secara bermakna. Prosedur untuk melakukan hal ini adalah mengukur matrik dengan atau tanpa zat aktif obat lain atau degradasinya: gangguan tidak lebih dari 2%.

Linearitas dan Rentang

Linearitas dan rentang ditetapkan dengan membuat larutan obat, pada rentang kadar di bawah kadar terendah yang diharapkan hingga di atas kadar tertinggi selama pelepasan. Hal ini dapat dilakukan bersamaan dengan penetapan akurasi/perolehan kembali. Skema dapat diubah jika berbeda ukuran '*flow-cell'* atau volume penyuntikan yang digunakan.

Jika memungkinkan, larutan dibuat dari satu larutan persediaan yang umum. Untuk kadar tertinggi, penetapan tidak boleh melebihi batas linieritas alat.

Pelarut organik dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat pada pembuatan larutan baku; akan tetapi tidak lebih dari 5% (v/v) pelarut organik dalam larutan akhir yang seharusnya digunakan, kecuali dilakukan validasi.

Linearitas dapat dihitung menggunakan program '*least-squares regression'* yang sesuai. Koefisien korelasi kuadrat ($r^2 \geq 0{,}98$) menunjukkan linearitas, kemiringan harus tidak berbeda secara bermakna dari nol.

Akurasi / Perolehan kembali

Akurasi/perolehan kembali ditetapkan dengan membuat berbagai sampel yang mengandung obat dan kandungan lain yang ada dalam bentuk sediaan (antara lain zat tambahan, bahan penyalut, cangkang kapsul) pada rentang kadar di bawah kadar terendah yang diharapkan hingga di atas kadar tertinggi selama pelepasan.

Pada obat dengan kelarutan rendah, akurasi/perolehan kembali sebaiknya dilakukan dengan membuat larutan persediaan, dengan melarutkan bahan obat dalam sedikit pelarut organik (tidak lebih dari 5%) dan mengencerkan dengan media disolusi sampai kadar akhir. Sejumlah larutan persediaan yang setara dengan jumlah zat aktif yang tertera pada etiket dapat ditambahkan ke dalam labu menggantikan serbuk obat. Dengan cara yang sama, untuk obat dengan kekuatan sangat rendah, lebih baik membuat larutan persediaan daripada menimbang sejumlah sangat kecil bahan obat. Umumnya, perolehan kembali antara 95 dan 105% dari jumlah yang ditambahkan. Melakukan penggolongan matriks berbagai kadar dapat berguna pada tahap ini.

Kasus khusus untuk validasi adalah prosedur *Tahap Asam* yang diuraikan pada *Sediaan Lepas Tunda* dalam *Uji Disolusi* <1231>. Batas tidak lebih dari 10% harus divalidasi. Jika senyawa terurai dalam asam, percobaan validasi harus berdasarkan pada kenyataan ini.

Presisi

Keberulangan Keberulangan ditetapkan melalui pengukuran berulang larutan baku dan/atau larutan uji. Keberulangan dapat diukur dengan perhitungan (SBR) dari beberapa kali penyuntikan atau pembacaan spektrofotometri untuk masing-masing laruan baku atau dari akurasi atau linearitas data.

Presisi Antara (*Intermediate precision*) Presisi antara dapat dievaluasi untuk menetapkan pengaruh presisi prosedur analitik secara acak. Evaluasi ini dilakukan setelah pengembangan produk obat. Dengan presisi dapat menjelaskan rentang kekuatan produk. Variasi yang diteliti adalah hari, analis dan peralatan. Penggunaan rancangan matrik percobaan mendukung evaluasi presisi antara. Jika memungkinkan, presisi antara dapat dievaluasi menggunakan lot produk obat yang memiliki karakteristik baik dan keseragaman kandungan yang baik. Bila produk berkarakteristik baik tersebut tidak tersedia, plasebo dan bahan aktif dapat digunakan untuk mengidentifikasi presisi antara.

Profil disolusi pada sampel yang sama dapat dilakukan, setidaknya pada dua analis yang berbeda, tiap analis membuat larutan baku dan media. Analis menggunakan tangas disolusi, spektrofotometer atau alat KCKT (termasuk kolom) dan *autosampler* yang berbeda dan analis melakukan uji pada hari yang berbeda. Prosedur ini mungkin tidak perlu dilakukan untuk tiap kekuatan; sebagai gantinya, kekuatan tinggi dan rendah dapat diterima.

Kriteria keberterimaan adalah perbedaan pada nilai rata-rata antara hasil disolusi pada dua kondisi

menggunakan kekuatan yang sama, tidak lebih 10% absolut pada titik waktu kurang dari 85% terlarut dan tidak lebih 5% untuk titik waktu diatas 85%. Kriteria keberterimaan untuk produk spesifik, serta batas dan uji statistik lain dapat digunakan.

Ketegaran *(Robustness)*

Evaluasi ketegaran untuk menilai efek yang dibuat kecil secara disengaja dengan mengubah kondisi disolusi, dilakukan selanjutnya pada saat pengembangan produk obat. Jumlah replikasi (3 atau 6) tergantung pada presisi antara.

Parameter dapat diubah, tergantung pada prosedur disolusi dan tipe analisis. Parameter tersebut termasuk komposisi media (antara lain kadar dapar atau surfaktan), pH, volume, kecepatan pengadukan dan suhu. Untuk analisis KCKT, parameter tersebut termasuk komposisi fase gerak (persentase larutan organik, kadar dapar, pH), laju alir, panjang gelombang, suhu kolom dan berbagai kolom dengan tipe yang sama. Untuk analisis secara spektrofotometri, panjang gelombang dapat diubah.

Stabilitas Larutan Baku dan Larutan Uji

Larutan baku disimpan pada kondisi yang terjamin stabilitasnya. Stabilitas baku dianalisis pada periode waktu yang ditentukan, menggunakan larutan baku yang dibuat baru, pada tiap interval waktu sebagai pembanding. Rentang yang dapat diterima untuk stabilitas larutan baku adalah antara 98% dan 102%.

Larutan uji disimpan pada suhu ruang, dianalisis pada periode waktu yang ditentukan, menggunakan respons larutan uji asli sebagai pembanding. Rentang yang dapat diterima untuk stabilitas larutan uji antara 98% dan 102% dibandingkan dengan analisis awal dari larutan uji. Jika larutan tidak stabil, hal yang dapat dipertimbangkan adalah suhu (lemari pendingin mungkin diperlukan), terlindung cahaya, dan wadah bahan (plastik atau kaca).

Pada prosedur perlu dinyatakan bahwa baku dan uji dianalisis dalam periode waktu dimana larutan tersebut stabil.

Analisis secara Spektrofotometri

Larutan uji dapat secara otomatis diukur pada spektrofotometer menggunakan pengisap otomatis (*autosipper*) dan '*flow cell'*. Pemeriksaan kinerja yang dilakukan secara rutin, pembersihan dan perawatan seperti yang diuraikan pada prosedur operasional baku atau dokumen metrologi merupakan hal-hal yang berguna untuk pemakaian yang dapat dipercaya dari alat ini. Biasanya digunakan sel dengan panjang pada rentang dari 0,02 sampai 1 cm. Posisi sel dan gelembung udara dapat menjadi sumber kesalahan. Sel dengan panjang lebih kecil digunakan untuk mencegah pengenceran larutan uji; bagaimanapun juga, linearitas yang dapat diterima dan kesalahan baku perlu ditunjukkan.

Selama analisis, biasanya larutan baku dibuat dan dianalisis hanya pada satu kadar, yaitu pada 100% (atau nilai *Q* yang dipilih) dari kekuatan dosis. Selama profil analisis, kadar lain dapat digunakan. Larutan blangko, baku, dan uji dapat dianalisis dalam serangkaian yang menghubungkan larutan uji dengan baku dan blangko, terutama pada awal dan akhir analisis.

Dalam kebayakan kasus, serapan rata-rata blangko media disolusi tidak lebih dari 1% terhadap baku. Nilai yang lebih tinggi dari 1% harus dievaluasi berdasarkan kasus per kasus. (SBR) untuk analisis ultra violet biasanya tidak lebih dari 2%.

Absorptivitas dihitung dengan membagi serapan rata-rata baku dengan kadar, dalam mg per mL, dibagi dengan panjang '*flow cell'* dalam cm. Setelah semua data cukup terkumpul, dapat ditetapkan rentang absorptivitas yang dapat diterima untuk analit (menggunakan '*flow cell'* yang sesuai). Nilai ini dapat digunakan untuk mengatasi penyimpangan data.

Serat optik sebagai sampling dan metode penetapan, dengan validasi yang tepat dapat menjadi sebuah pilihan.

Pemeriksaan spektrum ultra violet dari larutan obat mungkin berguna untuk memilih panjang gelombang optimum.

KCKT

Untuk analisis KCKT, dapat diperiksa kesesuaian antara media disolusi dan fase gerak, terutama jika diperlukan injektor volume besar (lebih dari 100 µl). Sampel biasanya dianalisis dengan KCKT menggunakan sebuah detektor spektrofotometrik dan penyuntik otomatis (*auto-injector*). Penyuntikan tunggal dari tiap labu, pada titik waktu dengan baku suatu sistem merupakan desain yang umum. Uji kesesuaian sistem mencakup sekurang-kurangnya waktu retensi dan ketepatan volume penyuntikan. Umumnya, pada analisis KCKT (SBR) tidak lebih dari 2% pada lima atau enam kali penyuntikan larutan baku. Tingkat baku biasanya pada 100% terhadap jumlah yang tertera pada etiket, terutama untuk analisis '*single-point'*.

Pembuatan sampel plasebo untuk analisis KCKT dilakukan dengan cara yang sama seperti pada analisis secara spektrofotometri. Pemeriksaan kromatogram untuk puncak yang tereluasi pada waktu retensi yang sama seperti obat. Jika ada puncak lain, suntikkan larutan baku, dan bandingkan waktu retensinya. Jika waktu retensi terlalu dekat, tambahkan obat pada larutan plasebo. Kromatogram dapat juga diperoleh dari waktu tambahan menggunakan blangko (media disolusi), baku, dan larutan uji untuk mengidentifikasi

bahan tereluasi terakhir yang mungkin mengganggu analisis berikutnya.

Dokumentasi validasi termasuk kromatogram atau spektra blangko media disolusi, larutan plasebo yang disaring, larutan baku, dan sampel disolusi yang disaring. Tidak adanya puncak pengganggu dalam kromatogram plasebo atau kurangnya serapan plasebo pada panjang gelombang analitik, menunjukkan spesivisitas.

Kriteria Keberterimaan

Kriteria keberterimaan untuk jumlah zat aktif terlarut, dinyatakan sebagai persentase jumlah yang tertera pada etiket (*Q*), dalam rentang 75% sampai 80% terlarut. Nilai *Q* yang lebih dari 80% tidak umum digunakan, karena perkiraan kebutuhan dibuat untuk rentang penetapan kadar dan keseragaman kandungan. Kriteria keberterimaan termasuk waktu uji yang biasa ditetapkan berdasarkan evaluasi data profil disolusi. Kriteria keberterimaan harus konsisten dengan data terdahulu, dan suatu harapan bahwa bets yang dapat diterima (antara lain tidak ada perbedaan yang bermakna dalam kinerja *in vivo*, komposisi, atau prosedur produksi) akan menghasilkan kesesuaian dengan kriteria keberterimaan.

STERILISASI DAN JAMINAN STERILITAS BAHAN KOMPENDIA <1371>

Informasi pada bagian ini merupakan pandangan umum tentang konsep dan prinsip termasuk dalam pengendalian mutu bahan yang harus steril. Tiap perubahan atau variasi prosedur uji sterilitas yang tertera pada *Uji Sterilisitas* <71> harus divalidasi dalam seluruh program jaminan sterilitas, dan tidak ditujukan untuk cara alternatif dari yang tertera pada bab *Uji Sterilisitas* <71>.

Dengan definisi hakiki sterilitas dapat diartikan bahwa suatu contoh hanya dapat diartikan steril jika contoh tersebut seutuhnya bebas dari mikroba viabel pada benda tersebut. Bagaimanapun juga, definisi mutlak ini tidak dapat secara umum diterapkan pada seluruh bets bahan kompedia akhir, karena keterbatasan pengujian. Sterilitas mutlak tidak dapat ditunjukkan tanpa merusak tiap bahan akhir. Sterilisitas suatu bets yang dianggap steril diartikan sebagai suatu kemungkinan, sehingga dapat dikesampingkan adanya satuan atau contoh yang mungkin tercemar. Keadaan jaminan sterlitas tersebut diatas hanya dapat dicapai dengan melakukan siklus sterilisasi yang memadai dan diikuti oleh proses aseptik jika ada, mengikuti cara produksi yang baik yang berlaku, dan tidak hanya mengandalkan uji sterilisitas. Prinsip dasar untuk validasi dan sertifikasi suatu proses sterilisasi dijabarkan sebagai berikut:

1. Pastikan bahwa peralatan yang digunakan mampu berfungsi dan memenuhi parameter yang dipersyaratkan.
2. Tunjukkan bahwa peralatan pengendali kritis dan instrumentasi mampu berfungsi sesuai dengan parameter yang seharusnya bagi peralatan bersangkutan.
3. Lakukan siklus replikasi yang mewakili rentang operasional yang dipersyaratkan bagi peralatan bersangkutan dan gunakan produk sebenarnya atau simulasi. Tunjukkan bahwa proses telah dilaksanakan sesuai batasan protokol yang ditetapkan, dan akhirnya kemungkinan mikroba yang masih hidup pada proses replikasi yang telah selesai tidak lebih besar dari batasan yang ditetapkan.
4. Pantau proses yang divalidasi selama pekerjaan berjalan. Jika perlu, secara periodik peralatan dikalibrasi dan dan disertifikasi ulang .
5. Lengkapkan protokol lengkap, dan dokumentasikan langkah diatas mulai nomor 1 hingga nomor 4.

Prinsip dan pelaksanaan program validasi proses prosedur proses aseptik adalah sama seperti validasi proses sterilisasi. Pada proses aseptik, komponen dari bentuk sediaan akhir disterilkan secara terpisah dan produk akhir dicampur secara aseptik.

Validasi yang sesuai pada proses sterilasi atau pada proses aseptik memerlukan tingkat pengetahuan yang tinggi pada bidang teknologi sterilsasi dan ruang bersih. Agar dapat memenuhi batasan parameter sterilisasi yang berlaku dan dapat diterima serta dapat dicapai, perlu menggunakan iperalatan dan perlengkapan yang sesuai untuk pengendalian parameter kritis seperti suhu dan waktu, kelembaban, kadar gas pensteril, atau radiasi yang diserap. Aspek yang penting dalam program validasi dalam baerbagai prosedur sterilisasi meliputi penggunaan indikator biologik seperti tertera pada *Indikator Biologik untuk Sterilisasi* <1321>. Proses yang telah divalidasi dan disertifikasi harus divalidasi ulang secara berkala, tetapi program validasi ulang tidak perlu seluas program awal.

Program validasi khusus, seperti diuraikan di bawah ini, dirancang untuk otoklaf, tetapi prinsipnya dapat berlaku untuk prosedur sterilisasi lainnya yang akan dibahas pada bagian informasi ini. Program meliputi beberapa tahap, yaitu:

Tahapan kualifikasi instalasi Tahap ini ditujukan untuk menjaga agar alat kendali dan alat lainnya dirancang dan dikalibrasi dengan tepat. Dokumentasi harus didimpan dalam berkas, yang menunjukkan kualitas peralatan dari hal-hal yang dibutuhkan, seperti uap air, air, dan udara.

Tahap kualifikasi operasional Tahap ini ditujukan untuk memastikan fungsi bejana kosong dalam parameter suhu pada semua lokasi ruang utama yang tertera dalam protokol. Biasanya diperlukan untuk

membuat rekaman tentang profil peningkatan panas, yaitu suhu simultan di dalam ruang otoklaf ysng dilengkapi dengan sensor suhu ganda. Rentang suhu khas dalam bejana kosong yang dapat diterima adalah lebih kurang 1º, jika suhu dalam bejana tidak kurang dari 121º.

Tahap konfirmasi Tahap ini dalam program validasi merupakan sterilisasi dari bahan. Penetapan ini memerlukan penggunaan alat sensor suhu yang dimasukkan ke dalam contoh bahan, dan juga ke dalam contoh yang sebelumnya sudah dicemari mikroba uji dengan kadar yang sesuai, atau indikator biologik terpisah dalam konfigurasi otoklaf yang terisi penuh dan siap operasional. Efektifitas penyebaran atau penetrasi panas ke dalam bahan aktual dan waktu pemaparan merupakan dua faktor utama yang menentukan daya mematikan dalam proses sterilisasi.

Tahap akhir Tahap akhir program validasi memerlukan dokumentasi data penunjang yang dikembangkan untuk pelaksanaan program.

Secara umum dapat diterima bahwa bahan steril yang dapat disuntikkan atau alat tertentu yang harus steril, jika diproses dalam otoklaf, mencapai suatu probabilitas 10^{-6} mikroba yang bertahan hidup, yaitu suatu jaminan yang menyatakan bahwa terdapat kemungkinan kurang dari 1 dalam 1 juta mikroba viabel dalam bahan atau sediaan yang telah disterilkan. Terhadap bahan tahan panas, sering dlakukan sterilisasi melebihi waktu kritis yang diperlukan untuk mencapai 10^{-6} mikroba yang bertahan hidup (lewat musnah). Bagaimanapun juga, untuk bahan yang rusak bila terpapar panas berlebihan, penerapan pendekatan lewat musnah ini tidak tepat. Untuk hal ini, pengembangan siklus sterilisasi sangat tergantung pada diketahuinya beban mikroba produk, berdasarkan atas pengujian mencangkup jangka waktu yang sesuai terhadap sejumlah tertentu bets produk yang sebelum telah disterilkan.

Nilai D adalah adalah waktu (dalam menit) yang diperlukan untuk mengurangi populasi mikroba sejumlah 90% atau 1 log siklus (1/10 bagian yang hidup) pada suhu tertentu. Jadi bila nilai D suatu indikator biologik, umpamanya spora *Bacillus stearothermophillus* adalah 1,5 menit pada parameter proses total, misalnya pada suhu 121°, jika perlakuan dilakukan selama 12 menit pada kondisi yang sama, maka dapat dinyatakan bahwa masukan letal adalah 8D. Efek penggunaan masukan ini bagi produk tergantung pada bahan mikroba awal. Andaikata resistensi terhadap sterilisasi setara dengan indikator biologik, jika beban mikroba produk bersangkutan adalah 10^2, maka masukan letal seharga 2D akan menghasilkan suatu beban mikroba sebesar 1 (10° teoritis), dan harga 6 D selanjutnya akan menghasilkan probabilitas 10^{-6} mikroba hidup terhitung. (Pada kondisi yang sama, suatu masukan letal 12D dapat digunakan pada pendekatan lewat musnah khusus). Pada umumnya probabilitas mikroba hidup yang dicapai untuk bahan pada siklus sterilisasi yang validasi tidak seluruhnya berhubungan dengan yang mungkin terjadi pada indikator biologik. Jadi untuk penerapan validasi adalah penting bahwa resistensi indikator biologik lebih besar daripada beban mikroba alami yang terdapat di dalam bahan yang disterilkan. Untuk itu perlu dibuat suatu asumsi keadaan terburuk dan menganggap beban mikroba seakan-akan resistensinya terhadap panas setara dengan indikator biologik, walaupun sulit diterima bahwa isolat beban mikroba khas yang paling resisten akan menunjukkan suatu resistensi terhadap panas sebesar yang ditunjukkan oleh spesies ini, sering kali digunakan sebagai indikator biologik untuk sterilisasi uap. Pada contoh diatas, suatu siklus 12 menit dapat dianggap cukup untuk sterilisasi jika produk bersangkutan memiliki beban mikroba 10^2. Walaupun demikian, jika indikator pada awalnya mengandung 10^6 mikroba, pada hakekatnya dapat diperkirakan suatu probabilitas 10^{-2} mikroba hidup; yaitu 1 dari 100 indikator biologik dapat menghasilkan hasil positif. Situasi seperti ini dapat dihindari dengan memilih indikator biologik yang sesuai. Sebagai alternatif dapat digunakan indikator yang mengandung mikroba dalan jumlah yang tinggi, berdasarkan suatu pengurangan bilangan yang dapat diterima pada penetapan awal.

Nilai D untuk sediaan *Bacillus stearothermophilus* yang ditetapkan atau diverifikasi untuk kondisi ini harus ditetapkan ulang jika suatu program validasi tertentu diganti. Penetapan kurva yang hidup (seperti tertera pada *Indikator Biologik untuk Sterilisasi* <1321>), ataupun yang disebut dengan pendekatan siklus berfraksi dapat digunakan untuk menetapkan nilai D indikator biologik yang diinginkan untuk prosedur sterilisasi tertentu. Pendekatan siklus berfraksi dapat juga digunakan untuk mengevaluasi resistensi dari beban mikroba. Siklus berfraksi dapat dikaji baik untuk pengurangan angka mikroba maupun untuk pencapaian fraksi negatif. Angka ini dapat digunakan untuk menetapkan letalitas proses pada kondisi produksi yang memenuhi syarat untuk menetapkan siklus sterilisasi yang sesuai. Indikator biologik yang sesuai seperti sediaan *Bacillus stearothermophilus* dapat digunakan selama sterilisasi rutin. Tiap metode beban mikroba untuk jaminan sterilitas memerlukan pengamatan yang cukup terhadap resistensi mikroba dari bahan untuk menemukan tiap perubahan, sebagai tambahan pada pengamatan berkala dari ketetapan lainnya.

CARA STERILISASI

Pada bab ini akan dikemukakan 5 cara strilisasi akhir, termasuk cara pemisahan mikroba melalui

penyaringan dan pedoman untuk proses aseptik. Perkembangan teknologi modern menuntut adanya prosedur tambahan, antara lain termasuk embus bentuk (pada suhu tinggi), bentuk panas basah selain dari uap jenuh dan iradiasi ultra violet, serta pengisian berkesinambungan pada proses aseptik. Pemilihan proses yang sesuai untuk suatu bentuk sediaan atau komponen memerlukan pengetahuan yang tinggi tentang teknik sterilisasi dan informasi yang berkenaan dengan tiap efek dari proses pada bahan yang sedang disterilkan.

STERILISASI UAP

Proses sterilisasi termal menggunakan uap jenuh di bawah tekanan berlangsung di suatu bejana yang disebut otoklaf, dan mungkin merupakan suatu proses sterilisasi yang paling banyak digunakan (suatu siklus otoklaf yang ditetapkan dalam farmakope untuk media atau pereaksi adalah selama 15 menit pada suhu 121° kecuali dinyatakan lain). Prinsip dasar kerja alat adalah udara di dalam bejana sterilisasi digantikan dengan uap jenuh, dan hal ini dicapai dengan menggunakan alat pembuka atau penutup khusus. Untuk mengganti udara secara lebih efektif dari bejana sterilisasi dan dari bahan yang disterilisasi, siklus sterilisasi dapat meliputi tahap evakuasi udara dan uap. Rancangan atau pemilihan suatu siklus untuk produk atau komponenen tertentu tergantung pada beberapa faktor, termasuk ketakstabilan panas bahan pengetahuan tentang penetrasi panas ke dalam bahan, dan faktor lain yang tercantum dalam program validasi. Selain gambaran tentang parameter siklus sterilisasi dengan menggunakan suhu 121°, konsep F_o dapat juga diterapkan, F_o pada suhu tertentu selain suhu 121°, adalah waktu (dalam menit) yang diperlukan untuk mendapatkan kesetaraan letalitas seperti pada suhu 121° untuk waktu tertentu. Otoklaf modern umumnya bekerja dengan sebuah sistem pengendali yang secara nyata lebih responsif daripada katup reduksi jenis lama yang selama ini digunakan. Agar jenis yang lama ini dapat mencapai ketepatan dan tingkat pengendalian siklus yang dibicarakan disini, mungkin perlu memperbaharui atau memodifikasi alat pengendali dan instrumentasi alat tersebut. Modifikasi ini dapat dibenarkan hanya jika alat sterilisasi dan mantel uap masih utuh demi keamanan penggunaa sekelanjutnan dan jika endapan yang dapat mengganggu distribusi panas dapat dihilangkan.

STERILISASI PANAS KERING

Proses sterilisasi termal untuk bahan yang tertera di Farmakope dengan menggunakan panas kering biasanya dilakukan dengan suatu proses bets di dalam suatu oven yang dirancang khusus untuk tujuan itu. Oven modern dilengkapi dengan udara yang dipanaskan dan disaring, didistribusikan secara merata ke seluruh bejana dengan cara sirkulasi atau radiasi menggunakan sistem semprotan dengan peralatan sensor, pemantau dan prngendali parameter kritis. Validasi sterilisasi panas kering dilakukan dengan cara yang sama seperti sterilisasi uap. Unit yang digunakan untuk sterilisasi komponen seperti wadah untuk larutan intravena, harus dijagan agar dapat dihindari akumulasi partikul di dalam bejana sterilisasi. Rentang suhu khas yang dapat diterima di dalam bejana sterilisasi kosong adalah lebih kurang 15°, jika alat sterilisasi beroperasikan pada pada suhu lebih kurang 250°.

Sebagai tambahan pada proses bets tersebut diatas, suatu proses berkesinambungan sering digunakan untuk sterilisasi dan alat kaca sebagai suatu bagian dari sistem pengisisan dan penutupan kedap secara aseptik yang berkesinambungan dan terpadu. Distribusi panas dapat berupa sirkulasi atau disalurkan langsung dari suatu nyala terbuka. Sistem berkesinambungan biasanya memerlukan suhu yang lebih tinggi dari yang tertera di atas untuk proses bets karena waktu menetapnya yang lebih singkat. Bagaimananpun juga masukan suhu total selama melewati produk harus sama dengan yang dicapai sewaktu proses dalam bejana. Proses berkesinambungan biasanya memerlukan tahap pendinginan cepat sebelum berlangsung proses pengisiaan aseptik. Pada program kualifikasi dan validasi, sehubungan dengan waktu menetap singkat, perlu ditetapkan parameter untuk keseragaman tsuhu, terutama waktu menetap.

Suatu probabilitas mikroba hidup sejumlah 10^{-12} dianggap dapat dicapai untuk bahan atau komponen tahan panas. Contoh suatu indikator biologik untuk validasi dan pemantauan sterilisasi panas kering adalah sediaan spora *Bacillus subtilis*. Karena panas kering sering digunakan untuk menjadikan alat kaca atau wadah bebas pirogen dan mikroba viabel; jika diperlukan, suatu uji tantang pirogen harus merupakan suatu bagian integral pada program validasi, umpamanyanya dengan menginokulasi satu atau lebih bahan dengan 1000 unit bakteri endotoksin FI atau lebih. Pengujian menggunakan *Limulus Lisat* dapat digunakan untuk menunjukkan bahwa bahan endotoksik sudah diinaktivasi hingga tidak lebih dari 1/1000 dari jumlah awal (reduksi 3 log siklus). Agar pengujian dianggap absah, baik jumlah awal, maupun sesudah inaktivasi yang dapat diterima, jumlah dari sisa endotoksin harus diukur. Informasi lebih lanjut mengenai penetapan endotoksin, tertera pada *Uji Endotoksin Bakteri* <201>.

STERILISASI GAS

Pilihan untuk menggunakan sterilisasi gas sebagai alternatif dari sterilisasi termal sering dilakukan jika bahan yang akan disterilisasi tidak tahan terhadap

suhu panas pada proses sterilisasi uap atau panas kering. Bahan aktif yang umumnya digunakan pada sterilisasi gas adalah etilen oksida dengan kualitas mensterilkan yang dapat diterima. Keburukan dari bahan aktif ini antara lain sifatnya yang sangat mudah terbakar, walaupun sudah dicampur dengan gas inert yang sesuai; bersifat mutagenik, dan kemungkinan adanya residu toksik di dalam bahan yang disterilkan, terutama yang mengandung ion klorida. Proses sterilisasi pada umumnya berlangsung di dalam bejana bertekanan yang dirancang sama seperti otoklaf, tetapi dengan tambahan bagian khusus yang hanya terdapat pada alat sterilisasi yang menggunakan gas. Fasilitas yang menggunakan bahan sterilisasi seperti ini harus dirancang sedemikian rupa hingga mampu mengeluarkan gas sesudah proses sterilisasi, mampu untuk memantau mikroba yang masih hidup, dan mengurangi paparan gas yang sangat berbahaya terhadap petugas yang menangani alat tersebut.

Kualifikasi proses sterilisasi menggunakan gas etilen oksida dicapai sesuai dengan uraian sebelumnya. Bagaimanapun juga program tersebut lebih luas cakupannya daripada cara sterilisasi lainnya, karena selain suhu, tekanan positif atau hampa udara juga diperlukan pengendalian tetap terhadap kadar etilen oksida. Suatu ketentuan penting adalah menunjukkan bahwa semua parameter proses kritis dalam bejana sterilisasi harus cukup selama berlangsungnya seluruh siklus. Karena parameter sterilisasi yang digunakan bagi bahan yang akan disterilkan merupakan variabel kritis, sering dianjurkan untuk melakukan prakondisi muatan sampai mencapai kadar kelembaban yang diperlukan, mengurangi waktu yang diperlukan pada suhu yang ditentukan, sebelum muatan dimasukkan ke dalam bejana sterlisasi etilen oksida. Proses validasi umumnya dilakukan menggunakan produk yang telah diinokulasikan dengan indikator biologik yang sesuai, seperti sediaan spora *Bacillus subtilis*. Untuk validasi, spora dapat digunakan dalam bejana sterilisasi yang terisi penuh dengan produk atau produk simulasinya. Pemantauan kelembaban dan kadar gas memerlukan penggunaan alat yang cangih, dan hanya individu yang terdidik dan berpengalaman yang dapat mengkalibrasi, menggunakan dan memeliharanya. dengan -individu yang berpengetahuan. Indikator biologik dapat juga digunakan pada pemantauan langkah-langkah secara rutin.

Seperti yang telah diuraikan di atas, indikator biologik dapat digunakan pada cara fraksi negatif untuk menetapkan probabilitas tertinggi mikroba hidup untuk merancang suatu siklus sterilisasi etilen oksida menggunakan produk yang diinokulasi atau produk simulasi yang diinokulasi.

Salah satu keterbatasan utama dari proses sterilisasi etilen oksida adalah terbatasnya kemampuan gas tersebut untuk berdifusi sampai ke daerah yang paling dalam dari produk yang disterilkan. Jadi rancangan kemasan dan cara pengisian bejana sterilisasi harus ditetapkan sedemikian rupa hingga terdapat resistensi minimal terhadap difusi gas.

STERILISASI DENGAN RADIASI ION

Perkembangan yang pesat alat kesehatan yang tidak tahan terhadap sterilisasi panas dan kekhawatiran tentang keamanan etilen oksida mengakibatkan peningkatan penggunaan sterilisasi radiasi. Tetapi cara ini dapat digunakan pada bahan obat dan bentuk sediaan akhir. Keunggulan sterilisasi iradiasi meliputi reaktifitas kimia rendah, residu rendah yang dapat diukur, dan kenyataan yang membuktikan bahwa variabel yang dikendalikan lebih sedikit. Kenyataanya sterilisasi radiasi adalah suatu kekhususan dalam dasar pengendalian yang penting adalah dosis radiasi yang diserap, dan dapat diukur secara tepat. Oleh karena sifat khas tersebut, banyak prosedur baru yang telah dikembangkan untuk menetapkan dosis sterilisasi. Walaupun begitu, hal ini masih dalam peninjauan dan pertimbangan, terutama mengenai kegunaannya, paling tidak, untuk pengendalian tambahan dan tindakan keamanan. Iradiasi hanya menimbulkan sedikit kenaikan suhu, tetapi dapat mempengaruhi kualitas dan jenis plastik atau kaca tertentu.

Ada 2 jenis radiasi ion yang digunakan, yaitu disintegrasi radioaktif dari radioisotop (radiasi gamma) dan radiasi berkas elektron. Pada kedua jenis tersebut, dosis radiasi yang dapat menghasilkan derajat jaminan sterilitas yang diperlukan harus ditetapkan sedemikian rupa hingga dalam rentang satuan dosis minimum dan maksimum, sifat bahan yang disterilkan dapat di terima.

Untuk iradiasi gamma, validasi prosedur meliputi penetapan kesesuaian bahan, kesesuaian cara memasukkan produk dan penyelesaian penataan jumlah produk di dalam wadah sterilisasi (termasuk identifikasi zona dosis minimum dan maksimum), penetapan pengaturan waktu, dan petunjuk pemberian dosis sterilisasi yang diperlukan. Untuk iradiasi berkas elekton, sebagai tambahan, perlu divalidasi pengendalian voltase, arus listrik, kecepatan ban berjalan, dan dimensi pengamat berkas elektron.

Untuk sterilisasi radiasi gamma, harus dipilih dosis sterilisasi yang efektif dan dapat ditoleransi tanpa menimbulkan kerusakan. Walaupun berdasarkan pengalaman dipilih dosis 2,5 megarad (Mrad) radiasi yang diserap, tetapi dalam beberapa hal, diinginkan dan dapat diterima penggunakan dosis yang lebih rendah untuk peralatan, bahan obat dan bentuk sediaan akhir. Dalam hal lain mungkin diperlukan dosis yang lebih tinggi. Untuk validasi efikasi, terutama tingkat paparan yang rendah, penting untuk menetapkan besar (jumlah dan atau derajat) resistensi radiasi alami dari populasi mikroba produk. Model

pengisian produk yang khusus harus dibuat dan ditetapkan distribusi dosis serapan maksimum dan minimum menggunakan dosimeter kimia (Dosimeter ini umumnya merupakan plastik silinder, pipih atau segiempat bewarna yang menunjukkan itensifikasi warna berdasarkan langsung pada jumlah energi radiasi yang di serap; alat ini harus dikalibrasi dengan saksama.) Penetaapan dosis serapan yang diperlukan dilakukan berdasarkan biakan murni mikroba resisten dan menggunakan produk yang telah diinokulasi, misalnya spora dari *Bacillus pumilus* sebagai indikator biologik. Siklus eksperimen berfraksi memberikan data yang dapat digunakan untuk menetapkan nilai D_{10} dari indikator biologik. Informasi ini dapat diterapkan untuk ekstrapolasi jumlah radiasi yang diserap untuk menetapkan suatu probabilitas yang sesuai tentang mikroba yang masih bertahan hidup. Prosedur yang terbaru untuk sterilisasi radiasi gamma berdasarkan pada dosis terhadap resistensi radiasi dari beban mikroba heterogen alami, dalam produk yang disterilkan. Prosedur tersebut sedang dikembangkan, tetapi dapat merupakan penilaian yang lebih mewakili di bidang resistensi radiasi, terutama jika terdapat jumlah mikroba yang signifikan tahan radiasi. Rentang ini, mulai dari mikroba resisten baku, seperti *Bacillus pumilus* hingga pemaparan dosis sub-letal contoh produk jadi yang diambil dari proses produksi. Beberapa hipotesis tertentu adalah umum terhadap semua metode ini. Walau jumlah populasi yang terdapat di dalam suatu bahan mikroba umumnya terdiri dari campuran mikroba yang memiliki sensivitas yang berbeda terhadap radiasi, langkah memperlakukan bahan ini dengan suatu dosis yang lebih rendah dari jumlah dosis sterilisasi letal akan menghilangkan fraksi mikroba yang kurang resisten. Ini akan menghasilkan populasi residu yang relatif homogen sehubungan dengan resistensi radiasi, dan menghasilkan suatu hasil penetapan yang konsisten dan mempunyai keberulangan dari penetapan populasi yang tersisa. Jumlah pengujian laboratorium yang diperlukan tergantung pada prosedur tertentu yang digunakan.

Satu dari cara tersebut memerlukan penghitungan populasi mikroba dari contoh yang mewakili bets bahan yang diproduksi secara terpisah. Resistensi populasi mikroba tidak di tetapkan dan penentuan dosis didasarkan kepada arbitrasi resistensi radiasi baku yang ditetapkan untuk populasi mikroba, dan dari data yang diterima dari produsen dan pustaka. Perkiraan kemudian dibuat bahwa distribusi pilihan resistensi menunjukkan suatu tantangan yang lebih hebat daripada populasi mikroba alami di dalam produk yang akan disterilkan. Perkiraan ini, bagaimanapun juga harus diverifikasi dengan percobaan. Setelah verifikasi, dosis sterilisasi radiasi yang sesuai dapat dilihat dalam suatu tabel.

Metoda lain, yang dibuat lebih rinci, tidak memerlukan penghitungan populasi mikroba, tetapi menggunakan satu seri paparan dosis meningkat untuk mendapatkan suatu dosis yang ditetapkan sedemikian rupa hingga lebih kurang 1 dari 100 contoh yang diiradiasi pada dosis tersebut tidak steril. Ini bukanlah dosis sterilisasi tertinggi, tetapi sebagai dasar untuk menetapkan dosis sterilisasi dengan ekstrapolasi dari dosis yang menghasilkan 1 dari 100 contoh yang tidak steril, dengan menggunakan faktor resisten yang sesuai dan mencerminkan populasi mikroba resisten yang tersisa. Pengawasan berkala dilakukan untuk memeriksa bahwa temuan dapat terus dilanjutkan.

Prosedur yang lebih rinci, memerlukan lebih banyak percobaan dan meliputi isolasi biakan mikroba, termasuk satu percobaan setelah penetapan dosis substerilisasi (yang menghasilkan 1 dari 100 contoh yang tidak steril), resistensi mikroba yang bertahan hidup digunakan untuk menetapkan dosis sterilisasi. Cara lain dibuat berdasarkan pada penetapan yang berbeda, dimulai dengan peningkatan dosis substerilisasi yang menghasilkan tidak lebih dari 50% contoh yang tidak steril. Setelah iradiasi jumlah secukupnya pada contoh ini, diperoleh beberapa isolat mikroba. Resistensi radiasi dari setiap prosedur ditetapkan. Dosis sterilisasi kemudian dihitung menggunakan penetapan resistensi dan dosis sterilisasi 50% yang semula telah ditetapkan. Prosedur pengawasan diperlukan untuk metode ini seperti untuk metode lain.

Jika dosis radiasi minimum yang diperlukan telah ditetapkan dan pemberian dosis tersebut telah dipastikan (dengan dosimeter kimia atau fisika), pelepasan bahan yang telah disterilkan dapat diperkuat dengan validasi menyeluruh jaminan sterilitas yang meliputi antara lain kepastian dosis yang digunakan, penggunaan indikator biologik dan lainnya.

STERILISASI DENGAN PENYARINGAN

Sterilisasi larutan yang labil terhadap panas sering dilakukan penyaringan menggunakan bahan yang dapat menahan mikroba, hingga mikroba yang dikandung dapat dipisahkan secara fisika. Perabgkat penyaring umumnya terdiri dari suatu matriks berpori bertutup kedap atau dirangkaikan pada wadah yang tidak permeabel. Efektifitas suatu penyaring media atau penyaring subtrat tergantung pada ukuran pori bahan dan dapat tergatung pada daya adsorpsi bakteri pada atau di dalam matriks penyaring atau tergantung pada mekanisme penganyakan. Ada beberapa bukti yang menyatakan bahwa pengayakan merupakan komponen yang lebih penting dari mekanisme. Penyaring yang melepas serat, terutama yang mengandung asbes, harus dihindarkan penggunaannya kecuali tidak ada penyaringan

alternatif lain yang mungkin digunakan. Jika penyaring yang melepas serat memang diperlukan, merupakan keharusan, bahwa proses penyaringan meliputi adanya penyaring yang melepas serat diletakkan pada arah hilir atau sesudah langkah penyaringan awal.

Ukuran penyaring Pengukuran porisitas membran penyaring dilakukan dengan pengukuran nominal yang menggambarkan kemampuan membran penyaring untuk menahan mikroba dari galur tertentu dengan ukuran yang sesuai, bukan dengan penetapan suatu ukuran rata-rata pori dan pernyataan tentang distribusi ukuran. Membran penyaring untuk sterilitas (yang digunakan untuk memisahkan sebagian besar kontaminan mikroba) adalah membran yang mampu menahan 100% biakan dari 10^7 mikroba galur *Pseudomonas diminuta* (ATCC 19146) tiap cm^2 permukaan membran pada tekanan tidak kurang dari 30 psi (2,0 bar). Membran penyaring semacam itu berukuran nominal 0,22 µm atau 0,2 µm, tergantung pada cara pembuatan produsen. Pengukuran membran penyaring dapat juga ditentukan untuk pereaksi atau media yang harus disterilkan dengan cara penyaringan (lihat perlakuan terhadap *Isopropil Miristat* pada *Salep dan Minyak yang Larut pada Isopropil Miristat* yang tertera pada Uji Sterilitas <71>). Membran penyaring bakteri (juga dikenal sebagai membran penyaring analitik), yang hanya mampu menahan mikroba berukuran lebih besar, diberi etiket dengan nominal 0,45 µm. Tidak satupun cara pengukuran penyaring 0,45 µm yang ditetapkan badan berwenang, dan pengukuran tergantung kepada cara konvensional dari produsen; penyaring 0,45 µm mampu menahan biakan tertentu, seperti *Serratia marcescens* (ATCC 14756) atau *Pseudomonas diminuta.* Tekanan uji yang digunakan beraneka ragam, mulai dari yang rendah (5 psi, 0.33 baruntuk *Serratia* atau 0.5 psi, 0.34 bar untuk *Pseudomonas diminuta*) hingga yang tinggi (50 psi, 3.4 bar). Membran ini digunakan untuk uji sterilitas (menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Uji Menggunakan Penyaringan Membran* dalam *Uji Sterilitas* <71>), yang tidak memerlukan resistensi mikroba yang sempurna. Kecil kemungkinan untuk melakukan pengujian contoh yang tercemar hanya oleh mikroba ukuran kecil. Membran penyaring berukuran nominal yang sangat kecil dapat di uji dengan biakan *Acholeplasma laidlawii* atau galur lain *Mycoplasma* pada tekanan 7 psi (0,7 bar) dan akan berukuran nominal 0,1 µm. Pengukuran nominal yang didasarkan pada sifat retensi mikroba berbeda jika pengukuran dilakukan dengan cara lain, umpamanya dengan pengukuran retensi lingkaran lateks dengan berbagai diameter. Merupakan tanggung jawab pengguna untuk memilih suatu penyaring dengan ukuran yang tepat untuk tujuan tertentu, tergantung kepada sifat produk yang akan disaring. Umumnya tidak layak untuk mengulang uji kapasitas penyaringan di tempat pengguna. Uji tentang mikroba lebih baik dilakukan pada kondisi produsen terhadap tiap bets membran penyaring yang diproduksinya.

Pemakai harus menetapkan parameter penyaringan yang digunakan dalam pembuatan yang mempengaruhi efisiensi retensi mikroba secara bermakna. Beberapa hal penting lain yang perlu diperhatikan pada validasi proses penyaringan, meliputi kemampuan kompatibilitas produk, penyerapan obat, pengawet dan atau zat tambahan lainnya, dan pengeluaran awal kandungan endoksin.

Karena efektivitas proses penyaringan juga dipengaruhi oleh beban mikroba larutan yang akan disaring, penetapn kualitas larutan sebelum penyaringan merupakan aspek penting validasi proses penyaringan sebagai tambahan pada penetapan parameter lain dari prosedur penyaringan, seperti tekanan, laju alir dan karakteristik unit penyaring. Cara lain untuk menguraikan kemampuan penahanan penyaring adalah menggunakan log nilai reduksi (LNR). Umpamanya, suatu penyaring berukuran 0,2 µm yang dapat menahan 10^7 mikroba galur tertentu akan memiliki LNR tidak kurang dari 7, pada kondisi yang telah ditetapkan.

Proses sterilisasi larutan dengan cara penyaringan, pada akhir-akhir ini telah menghasilkan tingkat kepuasan yang baru, sebagian besar merupakan hasil peerkembangan dan kemajuan teknologi penyaring membran. Kelompok media penyaring ini menjurus ke arah pengendalian pembakuan dan mutu yang lebih efektif dan juga memberikan kesempatan yang lebih luaspada pengguna untuk memastikan karakteristik atau sifat rakitan penyaring sebelum dan sesudah penggunaan. kenyataan bahwa penyaring adalah lapisan tipis polimer memberikan banyak keuntungan, tetapi juga memberikan beberapa kerugian jika dibandingkan dengan penyaring yang tebal seperti penyaring dari bahan porselen atau bahan masir. Karena banyak dari permukaan membran adalah suatu ruangan yang kosong atau ruang terbuka , maka penyaring yang cukup baik dirakit dan disterilisasi akan memberikan suatu keuntungan berupa laju aliran yang tinggi. Kerugian karena membran umumnya rapuh, sehingga penting untuk menetapkan bahwa rakitan sudah cukup baik dan membran tidak akan rusak atau pecah selama perakitan, sterilisasi atau selama penggunaan. Rakitan wadah dan penyaring yang digunakan pertama-tama harus divalidasi terhadap kompatibilitas dan integritas oleh pengguna. Jika terbuka kemungkinan untuk mencampur rakitan dan membran penyaring yang diproduksi berbegai produsen, maka kompatibilitas dari rakitan gabungan ini harus lebih dahulu divalidasi. Disamping itu, terdapat beberapa uji yang harus dilakukan oleh produsen penyaring membran yang pada umumnya tidak diulang lagi oleh pengguna, meliputi uji tentang mikrobiologik. Hasil uji terhadap tiap bets membran penyaring yang

diproduksi harus diperoleh dari produsen, dan didokumentasikan oleh pengguna.

Penyaringan untuk tujuan stabilisasi umumnya dilaksanakan menggunakan rangkitan yang memiliki membran dengan porositas nominal Ukuran minimal pori-pori se besar 0,2 µm atau kurang, berdasarkan pada pembanding yang telah divalidasi tidak kurang dari 10^7 suspensi *Pseudomonas diminuta* (ATCC No. 19146) per cm^2 dari luas permukaan penyaring. Media membran penyaring yang tersedia saat ini yaitu selulosa asetat, selulosa nitrat, fluorokarbonat, polimer akrilik, polikarbonat, poliester, polivinil klorida, vinil, nilon, politef, dan juga membran logam, dan ini dapat diperkuat atau ditunjang oleh bahan berserat internal. Rakitan penyaring membran harus diuji untuk integritas awal sebelum digunakan, dengan ketentuan bahwa uji tersebut tidak mengurangi validitas sistem uji, dan harus diuji sesudah proses penyaring selesai, untuk menunjukkan bahwa rakitan penyaring mempertahankan integritas sepanjang prosedur penyaring berlangsung. Uji penggunaan khusus adalah uji titik gelembung, uji aliran udara difusif, uji penahanan tekanan, dan uji aliran ke depan. Selama uji harus dikaitkan dengan retensi mikroba.

PROSES ASEPTIK

Ada pendapat umum yang mengatakan bahwa sterilisasi wadah akhir terisi sebagai suatu bentuk sediaan atau alat terkemas akhir adalah proses yang dipilih untuk menjamin resiko terkecil kontaminasi mikroba dalam bets, terdapat suatu kelompok besar produk yang tidak disterilisasi akhir, tetapi disiapkan melalui tahapan aseptik. Proses ini dirancang untuk mencegah masuknya mikroba hidup ke dalam komponen steril atau komponen yang melewati proses antara yang mengakibatkan produk setengah jadi atau produk ruahan atau komponennya bebas dari mikroba hidup. Bagian ini mengemukakan suatu kajian ulang tentang prinsip produk yang diproses secara aseptik dengan resiko minimal terjadinya kontaminasi mikroba di dalam bets produk jadi dari bentuk sediaan akhir.

Suatu produk yang dianggap diproses secara aseptik dapat saja terdiri dari komponen yang sebelumnya telah disterilkan dengan salah satu proses yang telah diuraikan. Misalnya, produk setengah jadi, jika berupa cairan yang telah disaring, dapat disterilkan dengan cara penyaringan. Komponen wadah akhir kosong dapat disterilkan dengan panas, panas kering digunakan untuk sterilisasi vial kaca, dan otoklaf untuk penutup karet. Daerah kritis yang perlu diperhatikan adalah lingkungan bermikroba tempat komponen yang sebelumnya telah disterilkan terkontaminasi selama perakitan untuk memproduksi bentuk sediaan jadi, dan selama pengisian secara aseptik.

Persyaratan untuk fasilitas pengisian atau proses aseptik lainnya yang dirancang, divalidasi dan dipelihara dengan benar, terutama ditujukan pada (i) Lingkungan udara yang bebas mikroba viabel yang dirancang dengan benar untuk memungkinkan pemeliharaan yang efektif dari unit alat pemasok udara (ii) Tersedianya tenaga pekerja terlatih, yang dilengkapi dan mengenakan pakaian kerja yang memadai. Lingkungan yang diinginkan dapat dicapai melalui teknologi penyaringan udara tingkat tinggi yang pada saat itu mudah diperoleh, dan yang berperan memasok udara berkualitas mikrobiologi yang diperlukan. Fasilitas meliputi sistem sawar primer (di dekat tempay bahan terpapar) dan sekunder (tempat proses aseptik berlangsung).

Untuk fasilitas proses aseptik atau lingkungan tempat pengisian aseptik yang dirancang dengan baik, berikan perhatian untuk bagian yang penting, seperti permukaan yang tidak berpori dan licin, termasuk dinding dan langit-langit hingga dapat secara berkala disanitasi; tempat ganti pakaian kerja dengan ruangan yang cukup memadai untuk pekerja dan untuk menyimpan pakaian streril; pemisahan yang memadai antara ruangan persiapan bagi pekerja dan ruangan proses aseptik akhir, jika perlu tersedia perlengkapan tertentu seperti ruang tertutup kedap udara dan atau penyemprotan udara; perbedaan tekanan yang sesuai antar ruangan, tekanan yang paling positif adalah di ruangan atau lingkungan proses aseptik; penggunaan ruang bersih (satu arah) di tempat yang paling dekat dengan produk atau komponen yang terpapar dan aliran udara tersaring ke tempat tersebut, dengan frekuensi pergantian udara yang cukup; kelembaban yang sesuai dan pengendalian suhu lingkungan; dan suatu program sanitasi yang terdokumentasi. Pelatihan yang sesuai bagi pekerja dalam teknik higiene dan cara berpakaian harus ditekankan sedemikian rupa hingga kakaian kerja, sarung tangan, dan penutup tubuh lainnya terutama harus dapat menutupi secara sempurna permukaan kulit yang terpapar.

Sertifikasi dan validasi proses aseptik dan fasilitas dapat dicapai dengan penentuan efisiensi sistem penyaringan, dengan menggunakan prosedur pemantauan lingkungan secara mikrobiologi, dan membuat media biakan steril sebagai produk simulasi.

Pemantauan fasilitas aseptik harus meliputi pemeriksaan penyaringan udara lingkungan secara berkala sebagaimana juga pemantauan berkala terhadap partikulat dan mikroba lingkungan, dan dapat meliputi proses pembuatan media biakan steril secara berkala.

Uji Sterilitas dari Bets

Harus diakui bahwa uji sterilitas penentu mungkin tidak dapat mendeteksi kontaminasi mikroba jika

terdapat dalam presentase kecil dari bahan jadi dalam bets, karena jumlah satuan tertentu yang diambil memberikan keterbatasan statistik yang signifikan pada penggunaan hasil pengujian. Bagaimanapun juga kenyataan keterbatasan ini harus dapat diterima karena pengetahuan sekarang ini tidak memberikan alternatif yang tidak merusak untuk menetapkan kualitas mikrobiologi dari tiap bahan jadi dalam bets, dan merupakan pilihan yang tidak layak untuk meningkatkan jumlah contoh secara signifikan.

Tujuan utama dalam menunjang tuntutan bahwa suatu bets bahan jadi yang harus steril memenuhi spesifikasi yang terdiri dari dokumentasi produksi aktual dan rekaman sterilisasi suatu bets, dan rekaman validasi sebagai tambahan yang menyatakan bahwa proses sterilisasi memiliki kemampuan untuk menginaktifkan secara total beban mikroba yang terdapat pada produk jadi atau suatu tantangan yang lebih resisten. Selanjutnya, harus ditunjukkan bahwa tiap langkah proses yang melibatkan produk terpapar sesudah proses sterilisasi harus dilakukan secara aseptik untuk mencegah kontaminasi. Jika data berasal dari pengkajian validasi proses jaminan sterilitas produsen dan dari data pengendalian dalam proses yang telah dinyatakan dapat memberikan jaminan yang lebih menyakinkan bahwa bets tersebut memenuhi kemungkinan yang kecil untuk mengadung unit terkontaminasi yang dikehendaki (bandingkan dengan hasil uji sterilitas dari satuan akhir yamg diambil dari bets bersangkutan), maka tiap prosedur uji sterilitas yang diadopsi mungkin minimal, atau tidak diperlukan secara rutin. Bagaimanapun, anggapan bahwa semua kriteria produksi yang tersebut di atas dipenuhi, masih diperlukan uji sterilitas terhadap contoh dari bets bahan jadi. Uji sterilitas tersebut umumnya dilakukan segera setelah bets tersebut diproduksi sebagai suatu uji pengendalian kualitas produk akhir.

Uji sterilitas yang dilakukan dengan cara ini dalam rangka pengendalian produksi tidak boleh disalahartikan dengan yang tertera pada *Uji Sterilitas* <71>. Cara yang rinci bisa saja sama, seperti pada media, inokula dan penanganan contoh, tetapi jumlah satuan dan/atau waktu inkubasi yang dipilih dapat berbeda. Jumlah contoh yang dipilih harus sebanding dengan tujuan yang diinginkan, umpamanya sehubungan dengan jumlah yang dikemukakan lebih atau kurang disesuaikan dengan uji sterilitas dalam konteks dari semua perlakuan untuk jaminan sterilitas pada produsen. Juga, perpanjangan waktu inkubasi dapat membuat pengujian menjadi lebih sensitif untuk mikroba yang lambat tumbuh. Dalam uji sterilitas media, mikroba lambat tumbuh tersebut, terutama jika diisolasi dari beban mikroba dari produk, harus disertakan dengan uji pewarnaan lain. Hasil uji sterilitas yang negatif atau yang memuaskan, hanya berguna sebagai penunjang lanjutan bagi kenyataan yang berhubungan dengan kualitas dari bets; jika semua rekaman produksi dalam keadaan yang teratur yang berhubungan erat dengan bets yang ada, maka proses sterilisasi atau aseptik jelas efektif. Bagaimanapun, hasil uji yang tidak memuaskan, dalam pengendalian kualitas produksi, menunjukkan suatu pertanda diperlukannya langkah selanjutnya (seperti tertera pada *Kinerja, Pengamatan dan Penafsiran Hasil*).

DEFINISI BETS DAN SELEKSI CONTOH UNTUK UJI STERILITAS

Bahan dapat disterilisasi akhir baik di dalam suatu bejana maupun melalui suatu proses berkesinambungan. Pada proses dalam bejana sejumlah bahan disterilisasi secara bersamaan pada kondisi terkendali, misalnya, dalam suatu otoklaf, sehingga untuk tujuan uji sterilitas, bets tersebut dianggap sebagai isi dari suatu bejana tunggal. Pada proses berkesinambungan, bahan disterilkan secara tersendiri dan berurutan, misalnya, dengan memberikan radiasi berkas elektron, sehingga bets dianggap tidak lebih besar dari jumlah keseluruhan contoh serupa seperti ditunjukkan pada sterilisasi yang seragam selama jangka waktu tidak lebih dari 24 jam.

Pada pengisian secara aseptik, istilah pelaksanaan pengisian dimaksudkan suatu kelompok wadah akhir, dalam segala hal adalah identik, yang telah diisi secara aseptik dengan produk yang sama dari bahan setengah jadi dalam periode waktu tidak lebih dari 24 jam berurutan tanpa berhenti atau penggantian yang dapat mempengaruhi integritas rakitan pengisian. Contoh yang diuji harus dapat mewakili tiap rakitan pengisian dan harus diseleksi pada selang waktu yang sesuai secara menyeluruh pada semua pelaksanaan pengisian. Jika lebih dari tiga mesin pengisi, setiap mesin memiliki tempat pengisian tunggal atau ganda, digunakan untuk pengisian bets tunggal, minimum 20 wadah terisi (tidak kurang dari 10 per media), harus diuji untuk tiap mesin pengisi, tetapi yang diperlukan umumnya jumlah total tidak perlu melebihi 100 wadah.

Untuk bets kecil, dalam hal pengisian aseptik atau sterilisasi akhir, jika jumlah wadah akhir dalam bets antara 20 dan 200, umumnya lebih kurang 10% dari wadah harus diuji. Jika jumlah akhir dalam bets adalah 20 atau kurang, tidak kurang dari dua wadah akhir harus diuji.

Kinerja, Pengamatan dan Penafsiran Hasil

Fasilitas untuk uji sterilitas harus diusahakan sedemikian rupa hingga tidak memberikan mikroba tantang yang lebih besar dari bahan yang diuji jika dibandingkan oleh seorang yang memiliki keahlian

tinggi dibidang teknik aseptik. Rekaman kinerja uji dari penguji ini harus didokumentasi.

Penanganan aseptik ekstensif yang diperlukan untuk pelaksanaan uji sterilitas dapat menghasilkan probabilitas kontaminasi yang tidak berkaitan dengan produk yang dinyatakan dengan 10^{-3}, suatu tingkat yang sama dengan efisiensi pelaksanaan aseptik secara menyeluruh dan dapat dibandingkan dengan probabilitas mikroba hidup dari bahan yang diproses secara aseptik. Tingkat probabilitas ini secara signifikan lebih besar dari yang umum berlaku bagi proses sterilisasi akhir, yaitu 1 dalam sejuta atau 10^{-6} probabilitas mikroba hidup. Sebaiknya, bahan jadi yang diketahui steril harus secara berkala diperlakukan sebagai kontrol negatif, sebagai alat kendali prosedur uji yang dapat dipercaya. Sebaiknya teknisi yang melaksanakan pengijian harus tidak mengetahi bahwa mereka melakukan uji kontrol negatif. Dari uji ini diinginkan suatu hasil positif palsu secara berkala tidak melebihi 2%.

Untuk bahan yang diproses secara aseptik, fakta ini mendukung penggunaan secara rutin uji yang tertera pada *Uji Sterilitas* <71> atau yang lebih rinci. Dokumentasi produksi dan validasi harus lengkap dan dapat diterima. Bagaimanapun juga untuk produk yang mengalami sterilisasi akhir secara efektif, probabilitas mikroba hidup lebih rendah dapat menuntun penggunaan uji yang kurang ekstensif daripada prosedur yang ditetapkan pada *Uji Sterilitas* <71>, atau bahkan dapat menghindari keharusan untuk melaksanakan salah satunya. Tambahan jaminan sterilitas dari sterilisasi akhir yang dapat dipercaya tergantung pada proses sterilisasi yang divalidasi dan didokumentasi secara baik. Uji sterilisasi sendiri tidak dapat diganti.

Penafsiran hasil uji pengawasan mutu Tanggung jawab menyeluruh untuk melakukan satuan uji dan penafsiran hasil uji berkaitan dengan diterima atau ditolaknya suatu bets harus berada di tangan petugas yang telah mendapat latihan formal yang sesuai di bidang mikrobiologi dan memiliki pengetahuan di bidang sterilisasi industri, proses aseptik dan konsep statistik pengambilan contoh. Petugas seperti ini harus juga menguasai masalah program pengawasan lingkungan dalam fasilitas uji untuk menjamin agar kualitas mikrobiologi udara dan permukaan kerja kritis dapat diterima secara konsisten.

Uji sterilitas pengawasan mutu (baik yang sesuai dengan uji penentu yang resmi maupun uji yang dimodifikasi) dapat dilakukan dengan dua tahap terpisah sedemikian rupa hingga meniadakan hasil positif palsu.

Tahap pertama Dengan mengabaikan rencana pengambilan contoh yang digunakan, jika tidak terbukti adanya pertumbuhan mikroba, hasil uji dapat digunakan sebagai petunjuk tidak adanya kontaminasi intrinsik dari bets bersangkutan.

Jika terdapat pertumbuhan mikroba, lanjutkan pada *Tahap kedua*.

Tahap kedua Jika terjadi pertumbuhan mikroba, lakukan uji *Tahap kedua* (kecuali jika uji *Tahap pertama* dinyatakan tidak absah). Bukti yang menyatakan bahwa uji *Tahap pertama* tidak absah hingga mengulanginya sebagai suatu uji *Tahap pertama* dapat diperoleh dari pengkajian catatan uji lingkungan dan catatan yang relevan. Penemuan pertumbuhan mikroba pada kontrol negatif tidak perlu dipertimbangkan sebagai dasar satu-satunya untuk menyatakan uji *Tahap pertama* tidak absah. Jika melakukan uji *Tahap kedua*, terutama jika tergantung dari hasil uji untuk pelepasan bets, mulai dan dokumentasikan suatu kajian menyeluruh dari semua rekaman produksi dan pengawasan yang berlaku secara bersamaan. Pada pengkajian ini perlu diberikan perhatian kepada hal berikut:

(1) Pemeriksaan rekaman pemantauan siklus sterilisasi yang divalidasi yang diterapkan pada produk.

(2) Riwayat uji sterilitas yang berhubungan dengan produk tertentu, baik untuk contoh jadi dan masih dalam proses maupun rekaman sterilisasi alat penunjang, wadah, penutup dan komponen steril, jika ada.

(3) Data pengawasan lingkungan, termasuk yang diperoleh dari pengisian media, lempeng yang terpapar, data penyaringan, tiap rekaman sanitasi dan data pemantauan mikroba dari pekerja, pakaian kerja, sarung tangan dan cara berpakaian.

Jika tidak berhasil menelusuri dan pengkajian tersebut di atas, maka gambaran mikroba produk yang berlaku harus diperiksa menggunakan gambaran riwayat adanya kemungkinan perubahan. Rekaman harus diperiksa secara bersamaan untuk tiap perubahan dalam sumber komponen produk dan/atau prosedur proses yang sedang berlangsung yang mungkin ikut berperan. Tergantung kepada temuan, dan dalam hal yang ekstrim, perlu diberikan pertimbangan untuk revalidasi seluruh proses pembuatan. Pada *Tahap kedua* tidak mungkin untuk menentukan jumlah tertentu contoh yang diuji. Biasanya adalah mengambil jumlah contoh sebanyak dua kali dari *Tahap pertama* pada uji sterilitas, atau jumlah lain yang layak. Volume minimum yang diuji dari tiap contoh, media dan masa inkubasi sama seperti tertera pada *Tahap pertama*.

Jika tidak terdapat pertumbuhan pada *Tahap kedua*, dan dokumen pengkajian dari rekaman yang sesuai dan pemeriksaan produk yang bersangkutan tidak menunjang kemungkinan kontaminasi intrinsik, bets dapat dinyatakan memenuhi persyaratan *Uji sterilitas* <71>. Jika terdapat pertumbuhan, bets bersangkutan tidak memenuhi persyaratan uji. Seperti yang dinyatakan pada uji *Tahap pertama*, uji *Tahap kedua* dapat dinyatakan tidak absah dengan bukti yang cukup, dan jika terjadi, ulangi seperti *Tahap kedua*.

VALIDASI PROSEDUR DALAM FARMAKOPE <1381>

Prosedur pengujian yang digunakan untuk menilai tingkat mutu bahan dan sediaan farmasi yang terdapat dalam farmakope memerlukan berbagai persyaratan.

Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) terkini mempersyaratkan metode yang digunakan untuk menilai kesesuaian mutu bahan dan sediaan farmasi terhadap spesifikasi yang telah ditetapkan harus telah dibuktikan akurasi dan reliabilitasnya.

Pengguna metode-metode analitik yang tertera dalam farmakope tidak dipersyaratkan untuk memvalidasi akurasi dan reliabilitas tetapi cukup memverifikasi kesesuaiannya pada kondisi nyata penggunaannya.
Validasi Validasi suatu prosedur analisis adalah proses yang ditetapkan melalui kajian laboratorium bahwa karakteristik kinerja prosedur tersebut telah memenuhi persyaratan sesuai dengan tujuan penggunaannya. Jenis karakteristik kinerja analitik yang diuraikan dalam dokumen ini dapat dilihat dalam *Tabel 1*. Karena pandangan dan pengertian akan terminologi sering berbeda, maka masing-masing karakteristik kinerja analitik akan diuraikan dan didefinisikan secara khusus dalam bab berikutnya.

Tabel 1
Karakteristik kinerja analitik yang digunakan dalam validasi metode

Akurasi
Presisi
Spesifisitas
Batas Deteksi
Batas Kuantitasi
Linearitas
Rentang
Ketegaran

Revalidasi Revalidasi perlu dilakukan dalam kasus berikut: penyerahan prosedur analisis yang direvisi kepada Panitia Farmakope, atau penggunaan suatu prosedur umum yang telah ditetapkan pada produk baru atau bahan baku baru.
Menurut dokumen *International Conference on Harmonization* (ICH) revalidasi perlu dilakukan jika terjadi : perubahan dalam sintesis senyawa obat, perubahan dalam komposisi sediaan farmasi, dan perubahan dalam prosedur analisis.

Karakteristik Analitik

AKURASI Akurasi suatu prosedur analisis adalah tingkat kedekatan antara hasil pengujian dengan prosedur yang sedang divalidasi terhadap nilai yang benar. Akurasi prosedur analisis harus ditetapkan meliputi rentang nilai benar tersebut.

Penetapan Dalam kasus pengujian senyawa obat, akurasi ditetapkan dengan penerapan prosedur analisis tersebut pada analit yang diketahui kemurniannya (misalnya bahan pembanding) atau dengan pembandingan hasil analisis dengan prosedur lain yang telah ditetapkan akurasinya.

Dalam kasus pengujian senyawa obat dalam produk formulasi, akurasi dapat ditetapkan dengan penerapan prosedur tersebut pada campuran sintetik komponen sediaan farmasi yang ke dalamnya telah ditambahkan sejumlah analit dalam suatu rentang kadar tertentu. Jika hal tersebut tidak dimungkinkan untuk memperoleh semua komponen sediaan farmasi tersebut, maka akurasi ditetapkan dengan menetapkan kadar analit yang ditambahkan dan diketahui jumlahnya ke dalam sediaan farmasi atau membandingkan hasil penetapan dengan suatu prosedur yang telah diketahui akurasinya.

Dalam hal analisis kuantitatif cemaran, akurasi ditetapkan terhadap sampel (senyawa obat atau sediaan farmasi) yang telah ditambahkan sejumlah tertentu cemaran. Jika cemaran atau produk degradasi tidak mungkin diperoleh, maka akurasi ditetapkan dengan membandingkan hasil analisis terhadap hasil pengujian prosedur lain yang telah diakui. Jika tidak ada informasi lain, dimungkinkan untuk menghitung jumlah cemaran berdasarkan perbandingan respons dengan respons senyawa obat. Rasio antara respons sejumlah sama cemaran dengan senyawa obat (faktor respons relatif) dapat digunakan jika telah diketahui.

Akurasi dihitung sebagai persentase perolehan kembali dari penetapan sejumlah analit yang ditambahkan dan diketahui jumlahnya kedalam sampel, atau sebagai selisih antara hasil rata-rata dengan hasil benar yang diterima bersama dengan batas kepercayaannya.

Dokumen ICH merekomendasikan bahwa akurasi ditetapkan dengan menggunakan minimal 9 penetapan meliputi 3 tingkat konsentrasi berbeda yang telah ditetapkan (misalnya 3 konsentrasi dan 3 replikasi untuk masing-masing konsentrasi).

Penilaian akurasi dapat dilakukan dengan berbagai cara, termasuk menilai persen perolehan kembali dari berbagai rentang pengujian, atau menilai linearitas hubungan antara konsentrasi yang dihitung terhadap konsentrasi sebenarnya. Arah garis lurus hubungan tersebut harus sekitar 1,0 atau mendekati 1,0. Dalam kasus lain, interval kedekatan harus ditetapkan terlebih dahulu dalam protokol validasi. Kriteria keberterimaan akurasi sangat tergantung kepada jenis pengujian dan keragaman serta sediaan yang diuji.

PRESISI Presisi prosedur analisis adalah tingkat kedekatan diantara hasil uji individu bila prosedur diterapkan berulangkali terhadap sampling ganda atau sampel yang homogen. Presisi biasanya dinyatakan

sebagai simpangan baku atau simpangan baku relatif (koefisien variasi) dari satu seri pengukuran. Presisi merupakan ukuran tingkat reprodusibilitas atau repitibilitas prosedur analisis dalam kondisi kerja normal. Dalam kaitan ini reprodusibilitas mengacu pada penggunaan prosedur analisis di beberapa laboratorium yang berbeda. Presisi antara (dikenal juga sebagai *ruggedness*) menyatakan keragaman dalam laboratorium yang dilakukan pada hari yang berbeda atau oleh analis yang berbeda atau peralatan yang berbeda di laboratorium yang sama. Repitibilitas mengacu pada penggunaan prosedur analisis dalam laboratorium yang sama dalam periode waktu yang singkat oleh analis yang sama dengan peralatan yang sama.

Penetapan Presisi prosedur analisis ditetapkan dengan menentukan kadar sejumlah memadai dari larutan sampel homogen beberapa kali, sehingga hasil pengujian dapat dihitung secara statistik perkiraan yang sah dari simpangan baku atau simpangan baku relatif (koefisien variasi). Penetapan kadar dalam kaitan ini adalah analisis bebas terhadap sampel yang dilakukan secara lengkap mulai dari penyiapan sampel hingga diperoleh hasil akhir pengujian.

Dokumen ICH merekomendasikan bahwa repitibilitas ditentukan dengan menggunakan minimal 9 penetapan meliputi suatu rentang konsentrasi khusus untuk prosedur (misalnya 3 konsentrasi dan 3 replikasi untuk masing-masing konsentrasi, atau minimal 6 penetapan pada konsentrasi uji 100%)

SPESIFISITAS Dokumen ICH mendefinisikan spesifisitas sebagai kemampuan menguji secara tepat suatu analit dengan adanya komponen lain dan diperkirakan ada sebagai cemaran, hasil degradasi, dan matriks sampel. Ketiadaan spesifisitas dari prosedur analisis dapat diatasi dengan penggunaan prosedur analitik pendukung. *[Catatan Beberapa organisasi internasional menggunakan istilah selektivitas untuk menggantikan spesifisitas]*. Untuk menjelaskan definisi di atas dapat digunakan implikasi berikut:

Uji identifikasi Prosedur harus menjamin identitas analit.

Uji kemurnian Prosedur harus menjamin dalam penetapan akurat kandungan cemaran dalam analit (seperti senyawa sejenis, batas logam berat, cemaran organik mudah menguap).

Penetapan kadar Prosedur harus menjamin dan memberikan pernyataan akurat pada kadar atau potensi analit dalam sampel.

Penetapan Dalam kasus analisis kualitatif (uji identifikasi) maka prosedur harus menunjukkan kemampuan untuk memilih antara senyawa-senyawa yang berkaitan erat dengan strukturnya. Ini dapat dikonfirmasi dengan memperoleh hasil positif dari sampel yang mengandung analit dibandingkan dengan hasil negatif dari sampel yang tidak mengandung analit, dan dikonfirmasi bahwa hasil positif tersebut tidak diperoleh dari bahan-bahan yang berstruktur sama atau berdekatan dengan analit.

Dalam kasus prosedur untuk cemaran, spesifisitas dilakukan dengan menetapkan sejumlah tertentu cemaran yang ditambahkan pada senyawa obat atau sediaan farmasi, dan hasilnya menunjukkan cemaran tersebut ditetapkan dengan akurasi dan presisi yang memadai.

Dalam kasus penetapan kadar, spesifisitas dapat ditunjukkan dengan tidak adanya pengaruh cemaran atau eksipien pada prosedur. Pada prakteknya, hal ini dapat dilakukan dengan cara menambahkan sejumlah cemaran atau eksipien pada senyawa obat atau sediaan dan hasil penetapan kadar tidak dipengaruhi oleh adanya bahan-bahan dari luar tersebut.

Jika baku cemaran atau hasil urai tidak tersedia, maka spesifisitas ditunjukkan dengan membandingkan hasil analisis sampel yang mengandung cemaran atau hasil urai terhadap hasil prosedur lain yang sudah divalidasi. Pembandingan hasil analisis meliputi juga sampel yang disimpan pada kondisi perlakuan yang relevan (misalnya pengaruh cahaya, panas, lembab, hidrolisis asam/basa, dan oksidasi). Dalam kasus uji kemurnian kromatografi, maka profil cemaran harus dibandingkan.

Dokumen ICH menyatakan jika digunakan prosedur kromatografi, maka kromatogram harus disertakan untuk menunjukkan derajat selektivitasnya, dan puncak harus diberi tanda. Uji kemurnian puncak (dengan "*Diode Array*" atau Spektrometri Massa) dapat digunakan untuk menunjukkan bahwa puncak kromatogram analit tidak mengandung komponen lain.

BATAS DETEKSI adalah karakteristik uji batas. Ini merupakan konsentrasi terendah analit dalam sampel yang dapat dideteksi, tetapi tidak perlu kuantitatif dalam kondisi percobaan yang ditentukan. Uji batas semata-mata menunjang bahwa konsentrasi analit di bawah atau di atas aras tertentu. Batas deteksi umumnya dinyatakan sebagai konsentrasi analit (misalnya persen, bpj, bpm) dalam sampel.

Penetapan Untuk prosedur non-instrumental, batas deteksi umumnya ditetapkan dengan analisis sampel yang mengandung analit dalam kadar yang diketahui dan menentukan kadar analit terendah yang dapat dideteksi dengan baik.

Untuk prosedur instrumental, pendekatan yang sama dapat digunakan dengan prosedur non-instrumental. Dalam kasus prosedur yang diserahkan untuk dipertimbangkan sebagai prosedur farmakope resmi, semuanya tidak pernah ditentukan batas deteksinya secara tepat. Batas deteksi cukup ditunjukkan rendah dengan analisis sampel yang mengandung kadar analit di atas atau di bawah batas deteksi yang dipersyaratkan.

Dalam kasus prosedur analisis instrumental yang menujukkan adanya gangguan latar belakang, dokumen ICH menguraikan pendekatan umum dengan membandingkan hasil pengukuran "*signal"* dari sampel dengan konsentrasi analit rendah yang diketahui dengan "*signal"* sampel blangko. Konsentrasi minimum analit yang masih dapat dideteksi dapat ditentukan pada perbandingan *"signal-to-noise"* 2:1 atau 3:1. Pendekatan lain tergantung pada penetapan arah garis kurva kalibrasi dan standar deviasi respons. Selanjutnya batas deteksi dapat divalidasi dengan menganalisis sejumlah sampel yang diketahui kadarnya mendekati atau dipersiapkan pada batas deteksinya.

BATAS KUANTITASI adalah karakteristik penetapan kuantitatif pada aras rendah dari senyawa dalam matriks sampel, seperti cemaran dalam senyawa obat ruahan dan hasil degradasi dalam sediaan farmasi akhir. Batas kuantitasi adalah konsentrasi terendah dari analit dalam sampel yang ditetapkan dengan akurasi dan presisi yang dapat diterima dalam kondisi percobaan yang telah ditetapkan. Batas kuantitasi dinyatakan sebagai konsentrasi analit (misalnya persen,bpj, bpm) dalam sampel.

Penetapan Untuk metode non-instrumental, batas kuantitasi umumnya ditetapkan dengan melakukan analisis sampel yang mengandung analit dalam jumlah yang diketahui dan menetapkan kadar terendah analit yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima.

Untuk prosedur instrumental, pendekatan yang sama dapat digunakan seperti pada prosedur non-instrumental. Dalam kasus prosedur yang diserahkan untuk dipertimbangkan sebagai prosedur resmi, tidak perlu menentukan batas kuantitasi. Biasanya batas kuantitasi ditetapkan dengan menganalisis sampel dengan konsentrasi analit di atas atau di bawah aras kuantitasinya.

Dalam kasus prosedur analisis instrumental yang menunjukkan adanya gangguan latar belakang, dokumen ICH menguraikan pendekatan umum dengan membandingkan hasil pengukuran "*signal"* dari sampel yang mengandung analit kadar rendah dengan hasil pengukuran "*signal*" sampel blangko. Konsentrasi minimum analit dapat ditentukan pada perbandingan *"signal-to-noise"* 10:1. Pendekatan lain tergantung pada penentuan arah garis kurva kalibrasi dan standar deviasi dari respons. Selanjutnya batas kuantitasi divalidasi dengan analisis terhadap sejumlah sampel yang mengandung analit mendekati atau dipersiapkan mengandung analit pada batas kuantitasinya.

LINEARITAS DAN RENTANG

Linearitas adalah kemampuannya untuk menunjukkan hasil uji yang secara langsung atau dengan melalui transformasi matematik yang tepat proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel dalam rentang yang diberikan. Dalam kaitan ini linearitas mengacu pada hubungan linear antara konsentrasi dan hasil pengukuran pengujian. Dalam beberapa kasus, untuk mencapai linearitas, konsentrasi atau hasil pengukuran dapat ditransformasi dalam bentuklogaritma, akar kuadrat, resiprokal, atau bentuk transformasi lainnya. Jika linearitas tidak dicapai, maka hubungan non-linear dapat digunakan.

Rentang adalah interval antara batas tertinggi dan batas terendah dari kadar analit yang telah dibuktikan, dapat ditentukan dengan presisi, akurasi dan linearitas yang sesuai menggunakan prosedur analisis yang ditetapkan. Rentang umumnya dinyatakan dalam satuan yang sama dengan hasil uji (misalnya persen, bpj, bpm) yang diperoleh dengan prosedur analisis ini.

Penetapan Linearitas dapat ditentukan sepanjang rentang prosedur analisis. Awalnya linearitas digambarkan secara visual antara "*signal*" sebagai fungsi dari konsentrasi analit. Jika terlihat ada hubungan yang linear, hasil uji dapat ditentukan dengan metode statistik yang memadai (misalnya dengan perhitungan garis regresi kuadrat terkecil). Data dari garis regresi dapat membantu untuk menunjukan perkiraan derajat linearitas, seperti koefisien korelasi, perpotongan sumbu y, arah garis regresi dan jumlah kuadrat residu garis regresi yang dapat diterima.

Rentang prosedur divalidasi dengan membuktikan bahwa prosedur analisis memberikan presisi, akurasi dan linearitas yang dapat diterima ketika diterapkan pada sampel yang mengandung analit pada konsentrasi ekstrim yang berada pada rentang.

ICH merekomendasikan bahwa linearitas ditetapkan dengan menggunakan minimal 5 konsentrasi yang digunakan secara normal. Dan juga direkomendasikan rentang minimum yang digunakan sebagai berikut:

Penetapan kadar senyawa obat (atau sediaan farmasi akhir): dari 80% hingga 120% dari konsentrasi uji.

Penetapan cemaran: dari 50% hingga 120% dari kriteria keberterimaan.

Untuk Keseragaman kandungan: minimal 70% hingga 130% dari konsentrasi uji (sangat tergantung pada sifat alami bentuk sediaan).

Untuk Uji Disolusi: $\pm$ 20% dari rentang spesifik (misalnya pada sediaan pelepasan terkendali, setelah 1 jam 20%, dan setelah 24 jam lebih dari 90%, maka rentangnya dari 0% hingga 110% dari konsentrasi yang dinyatakan pada etiket).

Ketegaran adalah ukuran kemampuan prosedur untuk tetap bertahan dan tidak terpengaruh oleh

keragaman kecil yang disengaja pada parameter prosedur yang terdapat dalam dokumen. Ketegaran dapat ditentukan pada waktu pengembangan prosedur analisis.

Kesesuaian Sistem

Jika pengukuran dapat dipengaruhi oleh keragaman kondisi analisis, maka perlu adanya pengawasan yang memadai atau pernyataan peringatan yang tertulis dalam prosedur. Salah satu konsekuensi dari pengujian ketegaran adalah parameter kesesuaian sistem yang perlu ditetapkan untuk menjamin validitas prosedur agar tetap bertahan selama digunakan. Keragaman yang umum adalah stabilitas larutan analisis, perbedaan peralatan, dan perbedaan analis. Dalam hal kromatografi cair, keragaman yang umum adalah pH fase gerak, komposisi fase gerak, perbedaan lot kolom atau pemasok kolom, suhu dan laju alir fase gerak. Dalam hal kromatografi gas, variasi yang umum adalah perbedaan lot kolom atau pemasok kolom, suhu dan laju alir fase gerak. Uji Kesesuaian Sistem berdasarkan pada konsep bahwa peralatan, elektronik, kerja analitik dan sampel merupakan satu sistem yang terpadu yang harus dievaluasi. Parameter kesesuaian sistem yang harus ditetapkan tergantung pada jenis prosedur yang akan dievaluasi. Kesesuaian sistem sangat penting dalam hal prosedur kromatografi. Penyerahan pada Panitia Farmakope hendaknya dilengkapi dengan persyaratan kesesuaian sistem seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Unsur Data yang Diperlukan untuk Validasi

Persyaratan pengujian farmakope beragam, mulai dari penetapan analisis tingkat kepastian tinggi sampai evaluasi terhadap karakteristik. Setiap prosedur analisis yang berbeda memerlukan skema validasi yang berbeda. Bagian ini hanya mencakup kategori pengujian secara umum yang memsyaratkan data validasi. Kategori-kategori tersebut adalah sebagai berikut:

Kategori I Prosedur analisis untuk penetapan kadar komponen utama dalam bahan baku obat atau bahan aktif (termasuk pengawet) dalam sediaan obat jadi.

Kategori II Prosedur analisis untuk penetapan cemaran dalam bahan baku obat atau senyawa hasil degradasi dalam sediaan obat jadi. Prosedur ini terdiri dari penetapan kuantitatif dan uji batas.

Kategori III Prosedur analisis untuk penetapan karakteristik kinerja sediaan (misalnya disolusi, pelepasan obat).

Kategori IV Prosedur analisis untuk identifikasi.

Untuk setiap kategori diperlukan informasi analitik yang berbeda. *Tabel 2* mencantumkan unsur data yang diperlukan untuk setiap kategori.

Tabel 2 Unsur data yang dibutuhkan untuk validasi prosedur analisis

Karakteristik kinerja analitik	Kategori I	Kategori II		Kategori III	Kategori IV
		Kuantitatif	Uji batas		
Akurasi	Ya	Ya	*	*	Tidak
Presisi	Ya	Ya	Tidak	Ya	Tidak
Spesifisitas	Ya	Ya	Ya	*	Ya
Batas Deteksi	Tidak	Tidak	Ya	*	Tidak
Batas Kuantitasi	Tidak	Ya	Tidak	*	Tidak
Linearitas	Ya	Ya	Tidak	*	Tidak
Rentang	Ya	Ya	*	*	Tidak

Catatan : * Mungkin dipersyaratkan tergantung pada sifat khusus dari uji

Prosedur umum yang sudah pasti (seperti penetapan kadar air secara titrimetri, penetapan endotoksin bakteri) harus diverifikasi untuk memastikan kesesuaian penggunaan, seperti akurasinya (dan tidak ada pengaruh lain) jika digunakan untuk sediaan atau bahan baku baru.

Validitas suatu prosedur analisis hanya dapat dibuktikan melalui kajian laboratorium. Oleh karena itu kelengkapan dokumentasi dari setiap pengujian merupakan suatu persyaratan dasar dalam menentukan kesesuaian prosedur itu dengan tujuan penggunaannya. Prosedur dalam farmakope harus menunjukkan hasil yang sesuai dalam kondisi nyata, oleh karena itu perlu dilakukan verifikasi.

VERIFIKASI PROSEDUR DALAM FARMAKOPE <1382>

Bab ini bertujuan memberikan informasi mengenai verifikasi prosedur dalam farmakope yang dilakukan pertama kali untuk memperoleh hasil yang dapat diterima dengan menggunakan penguji, peralatan dan pereaksi yang tersedia. Bab ini bukan untuk aplikasi

retroaktif prosedur laboratorium yang sudah ada. Bab *Validasi Prosedur dalam Farmakope* <1381> memberikan informasi umum karakteristik yang harus dipertimbangkan untuk kategori uji yang beragam dan dokumentasi sebaiknya mengikuti prosedur analisis yang ada dalam farmakope. Verifikasi meliputi penilaian terhadap karakteristik yang dipilih seperti yang diuraikan pada bab *Validasi Prosedur dalam Farmakope* <1381>. Untuk menghasilkan kesesuaian, data yang relevan lebih baik daripada pengulangan proses validasi.

Pengguna prosedur analisis farmakope tidak perlu melakukan validasi prosedur untuk pertama kali digunakan di laboratorium, tetapi harus ada bukti terdokumentasi yang sesuai pada kondisi nyata yang digunakan.

Verifikasi prosedur mikrobiologi tidak termasuk dalam bab ini, karena telah tercantum dalam *Uji Efektivitas Antimikroba* <61>, *Uji Batas Mikroba* <51>, dan *Uji Sterilitas* <71>.

PROSES VERIFIKASI

Pengguna harus sudah mempunyai pengalaman, pengetahuan dan pelatihan yang cukup untuk dapat memahami dan melakukan prosedur analisis seperti yang tertulis. Verifikasi yang dilakukan oleh pengguna akan memberikan keyakinan bahwa prosedur farmakope telah sesuai dengan tujuannya.

Jika verifikasi prosedur farmakope tidak berhasil dan tidak ada pemecahan masalah ini, dapat disimpulkan bahwa prosedur yang digunakan tidak sesuai dengan sampel yang sedang diuji di laboratorium tersebut. Selanjutnya perlu dilakukan pengembangan dan validasi prosedur alternatif mengikuti ketentuan umum.

Persyaratan verifikasi hendaknya didasarkan pada penilaian kompleksitas, baik pada prosedur maupun bahan pada saat prosedur diterapkan. Walaupun revalidasi prosedur farmakope secara lengkap tidak dipersyaratkan untuk memverifikasi metode yang sesuai dalam kondisi penggunaan, beberapa karakteristik pada *Tabel 2* bab *Validasi Prosedur dalam Farmakope* <1381> dapat digunakan untuk proses verifikasi. Hanya beberapa karakteristik yang digunakan untuk memverifikasi prosedur yang perlu dievaluasi. Tingkat kesulitan proses verifikasi tergantung pada tingkat kemahiran dan pengalaman pengguna, jenis prosedur dan alat yang digunakan, tahapan prosedur spesifik, dan sampel yang diuji.

Sebagai contoh, pengujian spesifisitas merupakan karakteristik kunci dalam melakukan verifikasi bahwa suatu prosedur farmakope dapat digunakan dalam penetapan kadar bahan obat dan sediaannya. Misalnya, spesifisitas yang dapat diterima untuk suatu metode kromatografi dapat diverifikasi sesuai persyaratan resolusi dalam kesesuaian sistem (apabila dicantumkan dalam prosedur). Akan tetapi bahan baku obat dari pemasok yang berbeda mungkin akan mempunyai profil cemaran berbeda yang tidak tercantum dalam prosedur farmakope. Demikian juga bahan baku zat tambahan dalam suatu sediaan dari pabrik yang berbeda dapat sangat berbeda dan secara langsung dapat mempengaruhi prosedur atau menyebabkan pembentukan cemaran yang prosedurnya tidak tercantum dalam farmakope. Disamping itu, sediaan yang mengandung zat tambahan, antioksidan, dapar atau cemaran dari wadah dapat mempengaruhi prosedur farmakope. Dalam hal ini, pengujian spesifisitas yang lebih sempurna mungkin diperlukan untuk membuktikan kesesuaian prosedur terhadap bahan baku atau sediaan tertentu. Karakteristik analitik lainnya seperti batas deteksi atau batas kuantitasi dan presisi untuk prosedur cemaran dapat digunakan untuk menunjukkan kesesuaian prosedur farmakope dengan kondisi sebenarnya.

Verifikasi tidak dipersyaratkan untuk prosedur pengujian farmakope baku yang dilakukan rutin kecuali ada indikasi bahwa prosedur farmakope tersebut tidak sesuai dengan bahan yang diuji. Contoh prosedur farmakope baku antara lain: susut pengeringan, sisa pemijaran, beberapa prosedur kimia seperti bilangan asam, dan metode instrumen sederhana misalnya pengukuran pH. Akan tetapi penggunaan prosedur yang sudah rutin digunakan pada pengujian bahan untuk pertama kali, perlu dilakukan verifikasi jika penanganan atau penyiapan larutannya berbeda.

PEREAKSI, INDIKATOR, DAN LARUTAN

PEREAKSI, INDIKATOR DAN LARUTAN

1. RUANG LINGKUP

Bagian ini membicarakan pereaksi dan larutan yang dibutuhkan untuk uji dan penetapan kadar dalam Farmakope.

Seperti dinyatakan dalam *Ketentuan Umum*, daftar pereaksi, indikator dan larutan dalam Farmakope tidak termasuk zat yang mempunyai kegunaan terapi; dalam Farmakope dinyatakan dengan pereaksi atau mutu pereaksi.

Nama pereaksi jika tidak tercantum dalam monografi merujuk pada daftar pereaksi ini. Jika suatu merek atau sumber suatu zat atau bagian dari alat atau nama dan alamat pabrik dinyatakan (biasanya dalam catatan kaki) hal ini hanya sebagai informasi untuk memudahkan, tidak mengikat.

Pereaksi, indikator dan larutan, pada umumnya dinyatakan dengan spesifikasi sesuai dengan penggunaanya. Kecuali zat yang dinyatakan sebagai murni pereaksi; digunakan zat dengan mutu pereaksi yang tersedia dalam perdagangan. Kadang-kadang kata "untuk pengujian" dicantumkan di belakang kata pereaksi, hal ini menyatakan mutu yang sesuai untuk suatu pengujian. Daftar ini juga mencakup pereaksi yang dibutuhkan untuk menetapkan mutu pereaksi lain. Untuk pereaksi yang tidak tercantum dalam daftar, spesifikasi tercantum dalam *Baku Pembanding*.

Untuk pengujian dan penetapan dalam Farmakope tidak perlu mutu analisa (pro analisa), cukup merujuk pada monografi yang tercantum dalam Farmakope. Dalam hal ini harus diartikan bahwa spesifikasi tersebut adalah persyaratan minimum dan zat dengan spesifikasi yang lebih murni dapat digunakan.

2. PENGEMASAN DAN PENYIMPANAN

Pereaksi dan larutan harus disimpan dalam wadah kaca atau bahan yang sesuai dan tertutup rapat. Petunjuk untuk penyimpanan dalam wadah tidak tembus cahaya harus diperhatikan.

Penutup wadah yang kontak dengan zat yang dapat merusak atau menembus permukaannya harus diberi lapisan film tipis atau pelicin, kecuali dilarang dalam spesifikasi.

3. LARUTAN BAKU ION-LOGAM

Fotometri nyala dan serapan atom memerlukan beberapa larutan baku ion logam. Pada masing-masing monografi biasanya dilengkapi dengan cara pembuatan larutan ini, dapat juga digunakan larutan baku dan ion yang sesuai yang ada dalam perdagangan. Harus dilakukan konfirmasi bahwa larutan tersebut sesuai dengan data yang diberikan.

4. DEFINISI

4.1 Pereaksi disingkat *P* adalah suatu zat yang digunakan sebagai pereaksi atau sebagai unsur pokok dari larutan.

4.2 Indikator adalah pereaksi yang digunakan untuk menyatakan titik akhir suatu reaksi kimia, untuk mengukur kadar ion hidrogen (pH) atau untuk menyatakan bahwa perubahan pH sudah terjadi. Ini terdapat dalam daftar indikator dan kertas uji.

4.3 Larutan Dapar Larutan dapar dapat menahan perubahan aktivitas ion pada penambahan senyawa yang diharapkan mengubah aktivitas ion tersebut.

4.4 Larutan Kolorimetrik disingkat *LK* adalah larutan yang digunakan dalam pembuatan baku kolorimetri sebagai pembanding.

4.5 Larutan Pereaksi disingkat *LP* adalah larutan dari pereaksi dalam pelarut dan kadar tertentu yang sesuai untuk penggunaan tertentu.

4.6 Larutan Volumetrik disingkat *LV* adalah larutan suatu pereaksi dengan kadar diketahui dan dibakukan untuk digunakan terutama pada penetapan kuantitatif. Kadar biasanya dinyatakan dalam normalitas.

4.7 Air Jika dalam uji untuk pereaksi atau dalam petunjuk pembuatan larutan uji dan sebagainya digunakan *air* tanpa kualifikasi khusus selalu menggunakan *Air Murni* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

4.7.1 *Air bebas karbon dioksida* adalah *air murni* yang telah dididihkan selama 5 menit atau lebih dan didiamkan sampai dingin dan tidak boleh menyerap karbon dioksida dari udara atau *air murni* yang mempunyai resistivitas tidak lebih dari 18 MΩ-cm.

4.7.2 *Air awaudara*: Untuk penggunaan selain disolusi dan pelepasan obat, adalah *air murni* yang sudah dikurangi udara terlarut dengan cara yang sesuai seperti dididihkan selama 5 menit dan didinginkan atau dengan menggunakan penggetar ultrasonik.

4.7.3 *Air bebas partikel* adalah air yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,22 µm.

4.7.4 *Air bebas senyawa organik* adalah *air murni* yang jika pada kromatografi, seperti pada residu pelarut, tidak menunjukkan puncak yang mengganggu.

5. PELARUT KROMATOGRAFI DAN GAS PEMBAWA

Cara kromatografi dalam Farmakope mensyaratkan penggunaan pelarut atau gas yang sudah dimurnikan secara khusus sesuai dengan penggunaanya. Dengan tujuan (a) untuk menghilangkan cemaran yang mungkin mengganggu cara pengujian, atau (b) untuk memperpanjang umur kolom dengan mengurangi

terbentuknya cemaran pada kolom. Jika disebut cairan atau gas untuk kromatografi harus digunakan cairan atau gas yang sesuai. Pelarut atau gas yang sesuai untuk kromatografi cair kinerja tinggi atau kromatografi lainnya tersedia sebagai produk khusus dari suatu produsen, walaupun tidak ada jaminan bahwa produk yang sama dari produsen lain sesuai untuk prosedur yang dimaksudkan.

PEREAKSI

1. DEFINISI

1.1 Blangko

Blangko mengandung pereaksi dengan kuantitas dan perlakuan yang sama seperti zat uji.

1.2 Kontrol

Kontrol adalah blangko yang ditambah dengan zat uji dalam jumlah tertentu atau larutan pembanding khusus yang dibuat seperti tertera pada pengujian tertentu.

2. KETERANGAN PEREAKSI

Penulisan nama pereaksi dan keterangannya yaitu nama pereaksi diikuti sinonim jika ada, rumus kimia dan angka yang menyatakan bobot atom atau bobot molekul, nomor *Chemical Abstracts Registry* dan keterangan tambahan jika ada.

3. PEMBANDING VISUAL

Pembanding warna dan kekeruhan dibuat dalam tabung pembanding warna yang sebanding atau sedekat mungkin dalam hal diameter dalam dan hal-hal lain yang perlu, seperti dinyatakan dalam *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Tabung ini biasa disebut tabung Nessler.

Dalam melakukan pembandingan visual kekeruhan cairan, atasi pengaruh perbedaan warna, jika perlu, dengan melihat kekeruhan melalui kolom air, yang kedalamannya ditentukan oleh volume tertentu seperti yang dinyatakan pada spesifikasi masing-masing pereaksi. Masukkan air ke dalam tabung pembanding warna dan letakkan satu tabung di atas tabung kontrol dan yang lain di bawah tabung larutan uji.

4. SISIHKAN FILTRAT

Jika dikatakan "sisihkan filtrat", dan tidak dinyatakan lain, berarti hasil bilasan residu tidak ditambahkan ke dalam filtrat.

5. PERNYATAAN R_2O_3

Pada pengujian *kalsium, magnesium* dan *endapan* R_2O_3, pernyataan R_2O_3 dimaksudkan untuk menyatakan sisa pemijaran dari endapan senyawa setelah penambahan amonium hidroksida, seperti pada Fe_2O_3 dan Al_2O_3.

6. UJI UMUM UNTUK PEREAKSI

Metode pengujian umum berikut untuk mengUji Umum untuk Pereaksi untuk menetapkan kesesuaian spesifikasi dari pereaksi yang akan digunakan; kecuali dinyatakan lain dalam spesifikasi.

6.1 Jarak Destilasi atau Jarak Didih Pereaksi

Gunakan prosedur berikut untuk menetapkan jarak destilasi atau jarak didih pereaksi, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing spesifikasi.

ALAT Gunakan alat seperti pada *Penetapan Jarak Destilasi* <1011> *Metode I* kecuali labu destilasi 250 mL berleher pendek yang dihubungkan dengan kondensor menggunakan sambungan asah bercabang tiga.

PROSEDUR Letakkan labu destilasi dengan posisi tegak di atas papan abses berlubang dan hubungkan dengan kondensor.

Ukur 100 mL cairan yang akan diuji dengan gelas ukur, masukkan ke dalam labu, tambahkan batu didih. Gunakan gelas ukur untuk menampung destilat. Masukkan termometer, panaskan hingga laju destilasi antara 3 dan 5 mL per menit. Jika perlu lakukan percobaan pendahuluan untuk menentukan pemanasan yang sesuai. Baca termometer, jika telah terjadi 20 tetesan kemudian pada 5 mL, 10 mL, 40 mL, 50 mL, 60 mL, 90 mL, dan 95 mL. Lanjutkan destilasi sampai kering.

Jarak destilasi atau *jarak didih* berturut-turut adalah interval antara suhu hasil destilasi 1 mL dan 95 mL.

6.2 Uji Amino Nitrogen dalam Pereaksi

Tetapkan persentase susut pengeringan pada sampel yang telah dikeringkan dengan cara yang sesuai. Masukkan lebih kurang 500 mg sampel ke dalam gelas piala 100 mL, tambahkan 20 mL air. Atur pH hingga 6,0 dengan *asam hidroklorida 0,1 N* atau *natrium hidroksida 0,2 N* secara potensiometrik. Tambahkan 10 mL larutan *formaldehid P*. Titrasi secara potensiometrik dengan *natrium hidroksida 0,2 N LV* hingga pH 9,0. Hitung persentase amino nitrogen dengan rumus:

$$\frac{V_{NaOH} \times N_{NaOH} \times 14 \times 100 \times f}{mg\ sampel \times (1{,}0 - \frac{\%LOD}{100})}$$

f adalah faktor koreksi pada pembakuan natrium hidroksida 0,2 N dan $\%LOD$ adalah persentase susut pengeringan.

6.3 Arsen dalam Pereaksi

Untuk pengujian ini dipilih pereaksi dengan kandungan arsen rendah, sehingga pengujian blangko tidak menimbulkan bercak atau tidak teramati.

ALAT Siapkan generator dengan botol 60 mL bermulut lebar, pasang sumbat karet berlubang. Melalui lubang sumbat karet masukkan pipa dengan panjang total 12 cm dan bagian atas dengan diameter 1 cm (panjang 8 cm), bagian bawah dengan diameter 5 mm (panjang 4 cm). Bagian pipa yang kecil sedikit tampak di bawah sumbat karet. Letakkan pasir yang telah dicuci atau kapas yang telah dimurnikan, pada bagian atas pipa lebih kurang 3 cm dari puncak pipa. Basahi kapas atau pasir dengan *timbal asetat LP* dan bersihkan larutan yang melekat pada dinding pipa. Pada lubang atas pipa ini masukkan pipa kaca kedua sepanjang 12 cm dengan diameter dalam 2,5 mm sampai 3 mm dengan memakai sumbat karet yang berlubang. Sebelum melakukan pengujian, letakkan *kertas raksa (II) bromida P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator* dalam tabung ini, tahan kertas ini pada posisi lebih kurang dari 2 cm di atas sumbat karet. Bersihkan dan keringkan pipa setiap setelah digunakan.

LARUTAN BAKU ARSEN Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Uji Batas Arsen* <321>.

LARUTAN UJI Tambahkan 1 mL *asam sulfat P* ke dalam 5 mL larutan zat (1 dalam 25) kecuali dinyatakan lain pada masing-masing spesifikasi pereaksi. Abaikan penambahan ini jika menetapkan asam anorganik. Kecuali dinyatakan khusus, tambahkan 10 mL *asam sulfit P*. Uapkan cairan pada gelas piala kecil di atas tangas uap sampai bebas dari asam sulfit, dan hingga volume 2 mL. Encerkan dengan 5 mL air untuk memperoleh *Larutan uji*, zat dengan perlakuan khusus pada spesifikasi masing-masing dapat langsung digunakan sebagai *Larutan uji*.

[Catatan Larutan yang dibuat dengan melarutkan dalam asam encer tidak termasuk dalam perlakuan khusus.]

BERCAK BAKU Masukkan ke dalam labu generator 5 mL *kalium iodida LP*, 2 mL *Larutan baku arsen*, 5 mL *asam hidroklorida bertimah P* dan 28 mL air. Tambahkan 1,5 g *zink granul P* (serbuk *nomor 20*) segera tutup dengan sumbat karet yang sudah dilengkapi pipa. Celupkan labu generator ke dalam air pada suhu 25° selama pengujian untuk menimbulkan reaksi sehingga bercak yang terbentuk jelas dan dapat digunakan untuk membandingkan intensitas warna. Setelah pengeluaran hidrogen berlangsung selama 1 jam, angkat *kertas raksa(II) bromida* untuk dibandingkan. Bercak ini menunjukkan 2 µg arsen.

PROSEDUR Pipet ke dalam labu generator 5 mL *kalium iodida LP* dan 5 mL *Larutan uji* dan tambahkan 5 mL *asam hidroklorida bertimah P*. Pasang alat, diamkan pada suhu ruang selama 10 menit kemudian tambahkan 25 mL air dan 1,5 g *zink granul P* dan lakukan pengujian seperti pada *Bercak baku*. Angkat *kertas raksa(II) bromida P*, bandingkan bercak dengan *Bercak baku*. Bercak yang dihasilkan oleh *Larutan uji* tidak lebih besar atau lebih intensif dari *Bercak baku* menunjukkan tidak lebih dari 10 bpj arsen. Karena sinar, panas dan kelembapan cepat memucatkan bercak, masukkan kertas ke dalam tabung yang bersih dan kering, segera bandingkan bercak.

ZAT KIMIA PENGGANGGU *Antimon*, jika ada dalam zat uji akan memberikan bercak warna abu-abu. *Sulfit, sulfida, tiosulfat*, dan senyawa lain yang dapat membebaskan hidrogen sulfida atau sulfur dioksida jika ditambahkan asam sulfat, harus dioksidasi dengan asam nitrat dan kemudian direduksi dengan sulfur dioksida seperti tertera pada *Larutan uji* sebelum dimasukkan ke dalam alat. Beberapa *senyawa sulfur* maupun *fosfin* menimbulkan warna kuning terang pada kertas uji. Jika ada *senyawa sulfur*, pasir atau kapas yang dibasahi dengan timbal asetat akan berwarna gelap. Bila hal ini terjadi ulangi pengujian mulai dari pembuatan *Larutan uji*, lakukan hati-hati sehingga larutan yang akan diuji harus benar bebas dari asam sulfit. Dalam pengujian hipofosfit, perhatikan oksidasi harus sempurna, jika tidak uap fosfin dapat menimbulkan bercak kuning yang dapat mengganggu bercak kuning jingga dari arsin. Bercak yang dihasilkan oleh fosfin dapat dibedakan dari bercak arsin dengan melembapkan kertas dengan *ammonium hidroksida 6 N*. Bercak dari arsin menjadi gelap sedangkan bercak dari fosfin tidak berubah.

6.4 Klorida dalam Pereaksi

LARUTAN BAKU KLORIDA Larutkan 165 mg *natrium klorida P* kering dalam air hingga 1000 mL. Larutan ini mengandung setara dengan 0,10 mg klor (Cl) per mL.

PROSEDUR Jika bersifat basa, larutkan sejumlah zat uji dalam 25 mL air (larutan uji) atau larutan yang dibuat seperti tertera pada pengujian, netralkan dengan *asam nitrat P*, menggunakan indikator kertas *lakmus P*, kemudian tambahkan lagi 3 mL *asam nitrat P*. Jika perlu, saring larutan melalui kertas saring yang telah dicuci dengan air sampai bebas klorida. Samakan volume larutan uji dan *Larutan baku klorida* dengan penambahan air, kemudian tambahkan 1 mL *perak nitrat LP*. Campurkan, diamkan selama 5 menit, lindungi dari cahaya matahari langsung. Jika terjadi kekeruhan, bandingkan dengan kekeruhan yang dihasilkan *Larutan baku klorida* yang mengandung klorida (Cl) sebanyak batas yang dibolehkan.

Pada *Pengujian garam barium*, netralkan larutan dengan *asam nitrat P* dan tambahkan 3 tetes lagi *asam nitrat P*. Lakukan pengujian seperti di atas.

Pada *Pengujian larutan garam yang berwarna*, larutkan 2 g pereaksi dalam 25 mL air dan tambahkan 3 mL *asam nitrat P*. Jika perlu saring larutan melalui kertas saring yang telah dicuci dengan air. Filtrat

dibagi dua sama banyak. Pada bagian pertama tambahkan 1 mL *perak nitrat LP*, diamkan selama 10 menit, jika terbentuk kekeruhan, saring melalui kertas saring yang telah dicuci sampai jernih, gunakan filtrat sebagai blangko. Pada bagian lain tambahkan 1 mL *perak nitrat LP* diamkan selama 5 menit, lindungi dari cahaya matahari langsung. Samakan volume kedua larutan dengan air. Bandingkan kekeruhan dengan kekeruhan blangko yang ditambah sejumlah volume *Larutan baku klorida* setara dengan jumlah klorida yang diperbolehkan dalam pengujian.

6.5 Fotometri Nyala Untuk Pengujian Pereaksi

Fotometri nyala digunakan untuk menetapkan sesepora kalsium, kalium, natrium dan stronsium yang dinyatakan dalam spesifikasi beberapa pereaksi. Kesesuaian pada penetapan tergantung pada kelengkapan peralatan yang digunakan dan ketersediaan instrumen yang selektif. Fotometer nyala yang digunakan adalah yang mempunyai tabung foto yang sensitif terhadap merah, tabung foto pelipat ganda, monokromator dan celah yang dapat diatur, tombol selektor dan pengatur kepekaan. Fotometer tipe lain dapat digunakan, jika dapat menetapkan secara tepat jumlah cemaran yang dibolehkan.

Prosedur fotometri nyala tergantung pada penggunaan baku semi-internal, sehingga memerlukan *Larutan uji* dan *Larutan kontrol*. Untuk *Larutan uji* sejumlah bobot zat uji dilarutkan dalam pelarut dengan volume tertentu. Untuk *Larutan kontrol*, larutkan sejumlah bobot yang sama dengan sampel, tambahkan cemaran yang diduga sejumlah batas yang dibolehkan lalu encerkan sampai volume yang sama dengan *Larutan uji*. Atur fotometer nyala hingga pembacaan emisi *Larutan kontrol* mendekati 100% pada panjang gelombang cemaran. Dengan tidak merubah pengaturan alat, ukur emisi *Larutan uji* pada panjang gelombang yang sama dan pada panjang gelombang latar belakang. Pembacaan pada panjang gelombang latar belakang digunakan untuk koreksi emisi *Larutan uji* dari emisi yang disebabkan oleh pelarut dan zat uji. Zat uji mengandung cemaran kurang dari yang diperbolehkan jika perbedaan antara latar belakang dan jumlah emisi *Larutan uji* lebih kecil daripada perbedaan antara emisi *Larutan kontrol* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang yang ditetapkan untuk semua cemaran.

KALSIUM DALAM PEREAKSI

LARUTAN BAKU KALSIUM Larutkan 250 mg *kalsium karbonat P* dalam campuran 20 mL air dan 5 mL *asam hidroklorida encer*. Setelah larut sempurna, encerkan dengan air hingga 1000 mL. Larutan ini mengandung kalsium (Ca) 0,10 mg per mL.

PROSEDUR Gunakan *Larutan uji* dan *Larutan kontrol* yang dibuat dengan cara seperti tertera pada masing-masing prosedur pengujian. Atur lebar celah pada fotometer nyala pada 0,03 mm dan selektor pada 0,1. Atur alat hingga memberikan emisi maksimum dengan *Larutan kontrol* pada 422,7 nm garis kalsium dan rekam transmitans. Tanpa merubah pengaturan alat, ukur transmitans dari emisi *Larutan uji* pada 422,7 nm. Atur monokromator hingga panjang gelombang yang dinyatakan dalam masing-masing prosedur dan rekam transmitans latar belakang dari emisi latar belakang *Larutan uji*. Perbedaan antara transmitans *Larutan uji* pada 422,7 nm dan panjang gelombang latar belakang tidak lebih besar dari perbedaan antara transmitans *Larutan uji* dan *Larutan kontrol* pada 422,7 nm.

KALIUM DALAM PEREAKSI

LARUTAN BAKU KALIUM Larutkan 191 mg *kalium klorida P* dalam beberapa mL air dan encerkan hingga 1000 mL. Encerkan sebagian dari larutan ini dengan air dalam perbandingan 1:10 hingga kadar 0,01 mg kalium (K) per mL.

PROSEDUR Gunakan *Larutan uji* dan *Larutan kontrol* yang dibuat dengan cara seperti tertera pada masing-masing prosedur pengujian. *[Catatan Jika menguji garam kalsium gunakan pembakar oksi hidrogen.]*

Atur lebar celah fotometer nyala yang dilengkapi dengan detektor yang peka terhadap merah pada 0,1 mm kecuali dinyatakan lain, atur selektor pada 0,1. Atur alat hingga memberikan emisi maksimum dengan *Larutan kontrol* pada panjang gelombang 766,5 nm garis kalium dan rekam tansmitans. Tanpa mengubah pengaturan alat, rekam transmitans dari emisi *Larutan uji* pada 766,5 nm. Atur monokromator pada 750 nm dan rekam transmitans latar belakang untuk emisi latar belakang dari *Larutan uji*: perbedaan antara transmitans *Larutan uji* pada 766,5 nm dan 750 nm tidak lebih besar daripada perbedaan antara transmitans *Larutan uji dan Larutan kontrol* pada 766,5 nm.

NATRIUM DALAM PEREAKSI

LARUTAN BAKU NATRIUM Larutkan 254 mg *natrium klorida P* dalam beberapa mL air dan encerkan hingga 1000 mL. Encerkan sebagian dari larutan ini dengan air dalam perbandingan 1:10 hingga kadar 0,01 mg natrium (Na) per mL.

PROSEDUR Gunakan *Larutan uji* dan *Larutan kontrol* yang dibuat dengan cara seperti tertera pada masing-masing prosedur pengujian.

Atur lebar celah fotometer nyala pada 0,01 mm dan atur selektor pada 0,1. Atur alat hingga memberikan emisi maksimum dengan *Larutan kontrol* pada panjang gelombang 589 nm garis natrium dan rekam transmitans. Tanpa mengubah pengaturan alat, rekam transmitans untuk emisi dari *Larutan uji* pada 589 nm.

Atur monokromator pada 580 nm y rekam transmitans latar belakang untuk emisi latar belakang dari *Larutan uji*: perbedaan antara transmitans dari *Larutan uji* pada 589 nm y 580 nm tidak lebih besar dari perbedaan antara transmitans *Larutan uji* y *Larutan kontrol* pada 589 nm.

STRONSIUM DALAM PEREAKSI

LARUTAN BAKU STRONSIUM Larutkan 242 mg *stronsium nitrat P* dalam beberapa mL air y encerkan hingga 1000 mL. Encerkan sebagian de larutan ini dengan air dalam perbandingan 1:10 hingga kadar 0,01 mg stronsium (Sr) per mL.

PROSEDUR Gunakan *Larutan uji* y *Larutan kontrol* yang dibuat dengan cara seperti tertera pada masing-masing prosedur pengujian.

Atur lebar celah fotometer nyala pada 0,03 mm y atur selektor pada 0,1. Atur alat hingga memberikan emisi maksimum dengan *Larutan kontrol* pada 460,7 nm garis stronsium y rekam transmitans. Tanpa mengubah pengaturan alat, rekam transmitans untuk emisi *Larutan uji* pada 460,7 nm. Atur monokromator pada panjang gelombang seperti dinyatakan pada masing-masing prosedur pengujian y rekam transmitans latar belakang untuk emisi latar belakang *Larutan uji*: perbedaan antara transmitans dari *Larutan uji* pada 460,7 nm y pada panjang gelombang latar belakang, tidak lebih besar dari perbedaan antara transmitans *Larutan uji dan Larutan kontrol* pada 460,7 nm.

6.6 Logam Berat dalam Pereaksi

LARUTAN BAKU TIMBAL Gunakan Larutan baku timbal seperti tertera pada *Uji Batas Logam Berat* <371>. Tiap mL larutan mengandung setara dengan 0,01 mg timbal (Pb).

PROSEDUR Kecuali dinyatakan lain, pengujian logam berat adalah sebagai berikut:

Larutan a Jika batas logam berat 5 bpj, larutkan 6,0 g zat dalam air hingga 42 mL.

Larutan b Jika batas logam berat 10 bpj atau lebih atau dalam hal kelarutannya terbatas, larutkan 4 g dalam air hingga 40 mL, jika perlu hangatkan untuk membantu kelarutan.

Larutan kontrol a, masukkan 7 mL *Larutan a* ke dalam tabung pembanding warna y tambahkan sejumlah volume *Larutan baku timbal* setara dengan jumlah timbal yang dipersyaratkan dalam 4 g pereaksi. Encerkan dengan air hingga 35 mL y tambahkan *asam asetat encer LP* atau *amonia LP*, hingga pH lebih kurang 3,5 tetapkan secara potensiometrik, kemudian encerkan dengan air hingga 40 mL.

Pindahkan 35 mL sisa *Larutan a* ke dalam tabung pembanding warna yang sepadan dengan tabung yang digunakan untuk kontrol y tambahkan *asam asetat encer LP* atau *amonia LP* hingga pH lebih kurang 3,5, tentukan secara potensiometrik y encerkan dengan air hingga 40 mL. Pada tiap tabung tambahkan 10 mL *hidrogen sulfida LP*, bandingkan warna dengan melihat dari atas pada dasar putih: warna dari larutan uji tidak lebih gelap daripada *larutan kontrol a.*

Larutan kontrol b, masukkan 10 mL *Larutan b* tambahkan sejumlah volume *Larutan baku timbal* yang setara dengan jumlah yang dipersyaratkan untuk 2 g pereaksi.

Encerkan 30 mL sisa *Larutan b* dengan air hingga 35 mL, y lanjutkan seperti di atas mulai dengan "tambahkan *asam asetat encer LP* atau *amonia LP*" pada kalimat kedua.

Jika pereaksi yang diuji untuk logam berat merupakan garam dari asam organik alifatik, ganti *asam asetat encer LP* dengan *asam hidroklorida 1 N* pada pengerjaan selanjutnya.

6.7 Zat Tak Larut dalam Pereaksi

Larutkan pereaksi yang akan diuji dalam 100 mL air, panaskan hingga mendidih, kecuali dinyatakan lain, dalam gelas piala bertutup y hangatkan di atas tangas uap selama 1 jam. Saring larutan panas melalui penyaring kaca masir dengan pori halus yang telah ditara. Cuci gelas piala y penyaring dengan air panas sampai bersih, keringkan pada suhu 105º, dinginkan dalam desikator, y timbang.

6.8 Susut Pengeringan untuk Pereaksi

Lakukan penetapan seperti tertera pada *Penetapan Susut Pengeringan* <1121>.

6.9 Nitrat dalam Pereaksi

LARUTAN BAKU NITRAT Larutkan 163 mg *kalium nitrat P* dalam 100 mL air, encerkan 10 mL larutan ini hingga 1000 mL, diperoleh larutan yang mengandung setara dengan 0,01 mg NO_3 per mL.

LARUTAN BRUSIN SULFAT Larutkan 600 mg *brusin sulfat P* dalam 600 mL larutan *asam sulfat P* bebas nitrat (2 dalam 3) yang sebelumnya sudah didinginkan sampai suhu ruang, y encerkan dengan *asam sulfat P* hingga 1000 mL. *[Catatan Buat asam sulfat bebas nitrat dengan cara menambahkan 4 bagian asam sulfat P, ke dalam 1 bagian air, panaskan larutan untuk mengeluarkan uap sulfur trioksida y dinginkan. Ulangi pengenceran y pemanasan tiga atau empat kali.]*

LARUTAN UJI Pada sejumlah zat seperti dinyatakan pada masing-masing spesifikasi pereaksi, tambahkan air sejumlah tertentu y tambahkan *Larutan brusin sulfat* hingga 50 mL.

LARUTAN KONTROL Pada sejumlah volume *Larutan baku nitrat* yang setara dengan berat nitrat (NO_3) seperti dinyatakan dalam masing-masing spesifikasi pereaksi, tambahkan sejumlah berat zat uji seperti yang dinyatakan dalam masing-masing spesifikasi pereaksi, kemudian tambahkan *Larutan brusin sulfat* hingga 50 mL.

LARUTAN BLANGKO Gunakan 50 mL *Larutan brusin sulfat*.

PROSEDUR Panaskan *Larutan uji*, *Larutan kontrol* dan *Larutan blangko* dalam tangas air mendidih selama 10 menit, dinginkan segera dalam tangas es hingga suhu ruang. Atur spektrofotometer hingga *Larutan blangko* memberikan serapan 0 pada panjang gelombang 410 nm. Ukur serapan *Larutan uji*, rekam hasil, kemudian atur alat hingga memberikan serapan 0 untuk *Larutan uji*. Tetapkan serapan *Larutan kontrol*: pembacaan serapan *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan kontrol*.

6.10 Senyawa Nitrogen dalam Pereaksi

PROSEDUR Kecuali dinyatakan lain, uji senyawa nitrogen adalah sebagai berikut: Larutkan sejumlah tertentu zat dalam 60 mL *air bebas amonia P* dalam labu Kjeldahl yang dihubungkan dengan kondensor, ujungnya dicelupkan di bawah permukaan 10 mL *asam hidroklorida 0,1 N*. Tambahkan 10 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) yang baru di didihkan dan 500 mg kawat aluminium dalam potongan kecil-kecil, ke dalam labu Kjeldahl, diamkan selama 1 jam, cegah kehilangan amonium hidroksida. Destilasi sebanyak 35 mL, dan encerkan destilat dengan air hingga 50 mL. Tambahkan 2 mL larutan *natrium hidroksida P* yang baru dididihkan (1 dalam 10), tambahkan 2 mL *raksa(II) kalium iodida alkalis LP*: warna yang terjadi tidak lebih gelap dari kontrol yang mengandung nitrogen (N) yang ditambahkan (sebagai amonium klorida) seperti tertera pada masing-masing prosedur pengujian.

6.11 Fosfat dalam Pereaksi

LARUTAN BAKU FOSFAT Larutkan 143,3 mg *kalium fosfat monobasa P* yang telah dikeringkan, dalam air hingga 1000 mL, diperoleh larutan yang mengandung setara dengan 0,10 fosfat (PO_4) per mL.

PEREAKSI FOSFAT A Larutkan 5 g *amonium molibdat P* dalam *asam sulfat 1 N* hingga 100 mL.

PEREAKSI FOSFAT B Larutkan 200 mg *p-metil aminofenol sulfat P* dalam 100 mL air dan tambahkan 20 g *natrium bisulfit P*. Simpan larutan ini dalam botol bertutup rapat dan terisi penuh, gunakan dalam waktu satu bulan.

PROSEDUR *[Catatan Pengujian zat uji dan kontrol dilakukan dalam tabung pembanding warna yang sepadan.]* Larutkan sejumlah zat uji seperti yang dinyatakan pada pengujian pereaksi atau residu yang diperoleh dari perlakuan sebelumnya dalam 20 mL air, jika perlu dengan menghangatkan, tambahkan 2,5 mL larutan *asam sulfat P* (1 dalam 7) dan encerkan dengan air hingga 25 mL. (Dapat juga pereaksi atau residu dilarutkan dalam 25 mL asam sulfat yang normalitasnya lebih kurang 0,5 N). Kemudian tambahkan masing-masing 1 mL *Pereaksi fosfat A* dan *B*, campurkan, diamkan pada suhu ruang selama 2 jam. Bandingkan warna biru yang terjadi dengan warna biru dari kontrol yang dikerjakan dengan perlakuan yang sama dan sejumlah volume *Larutan baku fosfat* yang setara dengan jumlah fosfat (PO_4) seperti tertera pada spesifikasi pereaksi.

6.12 Sisa Pemijaran dalam Pereaksi

PROSEDUR Kecuali dinyatakan lain, lakukan penetapan sisa pemijaran sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1 g sampai 2 g zat dalam cawan yang sesuai yang sebelumnya sudah dipijarkan, didinginkan dan ditimbang. Panaskan perlahan-lahan dengan api kecil kemudian dengan api lebih besar, hingga mengarang sempurna jika zat organik atau hingga menguap sempurna jika zat anorganik. Jika dinyatakan harus menggunakan asam sulfat, dinginkan cawan, tambahkan sejumlah asam yang telah ditentukan, panaskan perlahan-lahan hingga uap asam habis. Kemudian pijarkan cawan pada suhu 800º ± 25º, dinginkan dalam desikator, dan timbang. Jika tidak menggunakan asam sulfat, cawan tidak perlu didinginkan, tetapi langsung dipijarkan pada suhu 800º ± 25º, setelah pengarangan atau penguapan selesai. Kecuali dinyatakan lain, lanjutkan pemijaran hingga bobot tetap.

Lakukan pemanasan dalam lemari asam dengan ventilasi yang baik, tetapi lindungi dari aliran udara dan lakukan pada suhu serendah mungkin untuk pembakaran karbon sempurna. Pemijaran sebaiknya dilakukan menggunakan tanur, dan pada suhu 800º ± 25º.

6.13 Sulfat dalam Pereaksi

LARUTAN BAKU SULFAT Larutkan 181,4 mg *kalium sulfat P* yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, dalam air hingga 1000 mL, diperoleh larutan yang mengandung setara dengan 0,10 sulfat (SO_4) per mL.

PROSEDUR *Metode I* Jika perlu netralkan larutan sejumlah pereaksi atau residu seperti dinyatakan pada pengujian dalam 25 mL air; atau larutan yang dibuat seperti yang dinyatakan pada pengujian, dengan *asam hidroklorida P* atau dengan *amonia LP*, gunakan indikator kertas *lakmus P* dan tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 1 N*. Jika perlu saring larutan dengan kertas saring yang sebelumnya telah dicuci dengan air, samakan volume kedua larutan. Tambahkan 2 mL *barium klorida LP*, diamkan selama 10 menit. Jika terjadi kekeruhan, bandingkan kekeruhan larutan uji dengan kekeruhan yang terjadi pada kontrol yang mengandung sejumlah pereaksi dan *Larutan baku sulfat* yang sama setara dengan jumlah sulfat (SO_4) yang diperbolehkan.

Metode II Panaskan larutan yang dibuat sesuai dengan masing-masing prosedur pengujian, atau filtrat yang diperoleh dari prosedur pengujian hingga mendidih dan tambahkan 5 mL *barium klorida LP*. Digesti larutan di atas tangas uap selama 2 jam dan diamkan satu malam. Jika terbentuk endapan, saring

larutan melalui kertas saring, cuci endapan dengan air panas dan pindahkan kertas saring yang berisi endapan ke dalam cawan yang telah ditara. Arangkan kertas tanpa terbakar dan pijarkan cawan berikut isinya hingga bobot tetap. Lakukan penetapan blangko seperti penetapan zat uji. Kurangi sisa pijar zat uji dengan sisa pijar blangko, selisihnya merupakan kandungan sulfat dalam pereaksi.

PEREAKSI DAN LARUTAN PEREAKSI

Adenin sulfat $(C_5H_5N_5)_2.H_2SO_4.2H_2O$; BM 404,36.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur putih. Setelah pengeringan pada suhu 110º, melebur pada suhu lebih kurang 200º disertai peruraian.

Kelarutan 1 g larut dalam lebih kurang 160 mL air; sedikit larut dalam etanol. Larut dalam larutan natrium hidroksida. Tidak mengendap dengan larutan *iodum LP* atau *raksa(II) kalium LP*, tetapi terbentuk endapan dengan *trinitrofenol LP*.

Sisa Pemijaran Dapat diabaikan; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 100 mg zat.

Air Tidak kurang dari 10,0%. Lakukan pengeringan pada suhu 105º sampai bobot tetap.

Agar P Gunakan *Agar* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI. Untuk keperluan mikrobiologi; lakukan pengeringan hingga kadar air tidak lebih dari 20%.

Air amonia P Gunakan *Amonium hidroksida P*.

Air bebas amonia P Gunakan *Air kemurnian tinggi*.

Air bebas amonia dan karbondioksida P *Air bebas karbondioksida P* yang memenuhi syarat *air bebas amonia P*.

Air bebas karbondioksida P *Air bebas karbondioksida P* adalah adalah *Air Murni* yang telah didihkan kuat-kuat selama 5 menit atau lebih dan didiamkan sampai dingin, serta tidak boleh menyerap karbon dioksida dari udara.

Air bermorfin LP Kocok *morfin anhidrat P* dengan *air kloroform LP* dan biarkan tidak kurang dari 7 hari pada suhu ruang, kocok sesekali, hingga diperolah larutan jenuh alkaloid. Saring morfin yang tidak larut segera sebelum digunakan.

Air brom LP Larutan jenuh brom, dibuat dengan mengocok 2 - 3 mL *brom P* dengan 100 mL air dalam botol bersumbat kaca, sumbat harus diberi pelicin. Simpan dalam tempat dingin, terlindung dari cahaya.

Air kemurnian tinggi P Air yang mempunyai konduktivitas tidak lebih dari 0,15 µS per cm.

Air kloroform LP Kocok 2,5 mL *kloroform P* dengan 900 mL air sampai larut dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Air suling P *Air murni* yang diperoleh dengan penyulingan.

Air untuk injeksi P Gunakan *Air untuk injeksi* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Akrilamida P C_3H_5NO; BM 71,08; [79-06-1]; murni pereaksi

Suhu lebur Lebih kurang 84º.

Albumin, larutan P Encerkan albumin dengan *Injeksi natrium klorida* secukupnya hingga kadar protein 0,1 % dan atur pH antara 3,5 dan 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Albumin sapi P Gunakan *Albumin plasma sapi P*.

Albumin plasma sapi P, kering *Albumin sapi P;* BM 66,0; [9048-46-8]. Gunakan kualitas yang sesuai.

Pemerian serbuk hampir tidak berwarna hingga kuning pucat.

Kemurnian tidak kurang dari 95%.

Kelarutan 40 mg dalam 1 mL air.

Penyimpanan pada suhu 2º-8º.

Albumin serum P Gunakan *Albumin plasma sapi P*.

Alizarin Natrium Sulfonat P *Merah alizarin S*; $C_{14}H_7NaO_7S_3H_2O$; BM 360,3; [130-22-3]; CI 58005; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk, cokelat kekuningan atau kuning jingga.

Kelarutan Mudah larut dalam air, membentuk warna kuning; sukar larut dalam etanol.

Alizarin Natrium Sulfonat LP Larutan *alizarin natrium sulfonat P* 1 % dalam *etanol P*. Memenuhi persyaratan berikut:

Sensivitas barium Pada 5 mL *asam sulfat 0,05M* tambahkan 5 mL air, 50 mL *dapar asetat pH 3,7* dan 0,5 mL larutan zat yang diuji. Tambahkan tetes demi tetes *barium perklorat 0,05M LV*. Warna berubah dari kuning menjadi merah jingga.

Trayek pH Antara 3,7 (kuning) dan 5,2 (ungu).

Alfanaftol P Gunakan *1-naftol P*.

Alkohol P Gunakan *Etanol P* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Alumina P Gunakan *aluminium oksida tercuci asam P*.

Alumina anhidrat P *Aluminium oksida; Aluminium yang khusus digunakan dalam analisis kromatografi* [1344-28-1].

Pemerian Putih atau serbuk putih; ukuran 80 sampai 200 mesh; tidak lembut; mengembang atau terurai dalam air. Tidak tercuci dengan asam.

Wadah dan Penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Aluminium P Al; BM 26,98; [7429-90-5]; murni pereaksi.

Arsen Masukkan 750 mg zat dalam botol bermulut besar (lihat *Arsen dalam Pereaksi* pada *Uji Umum untuk Pereaksi*). Tambahkan 10 mL air dan 10 mL larutan *natrium hidroksida P* (3 dalam 10), dan biarkan terjadi reaksi selama 30 menit: terbentuk bercak yang hampir tidak terlihat pada kertas *raksa(II) bromida P*.

Aluminium hidroksida gel P $Al(OH)_3$ + aquadest; [21645-51-2]; murni pereaksi.

Aluminium klorida P *Aluminium klorida heksahidrat;* $AlCl_3.6H_2O$; BM 241,4; [7784-13-6]; murni pereaksi, mengandung tidak kurang dari 98,0%.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Aluminium oksida tercuci asam P [1344-28-1]; *(Alumina yang dibuat khusus untuk digunakan dalam analisis kromatografi).*

Pemerian Butir halus atau serbuk, putih atau praktis putih; sangat higroskopis.

pH campuran 5 g zat dalam 150 mL *air bebas amonia* dan *karbon dioksida P* bebas air, setelah didiamkan 10 menit pH antara 3,5 dan 4,5.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 5%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, pijarkan dalam tanur pada suhu 800º hingga 825º hingga bobot tetap.

Silika Campur 500 mg zat dengan 10 g *kalium bisulfat P*, dalam krus platina pijarkan selama 1 jam, dinginkan dan larutkan dalam air panas: hampir tidak ada residu yang tidak larut dalam air.

Kesesuaian dalam kromatografi jerapan Tidak kurang 0,3 mg o-nitroanilin dijerap untuk setiap g aluminium oksida.

Larutan A Larutkan 50 mg *o-nitroanilina P* dalam *benzen P* hingga 50 mL. Encerkan 10 mL larutan dengan *benzen P* hingga 100 mL.

Larutan B Timbang secara cepat lebih kurang 2 g (±0,005) zat dalam botol timbang bersumbat kaca dan masukkan dengan cepat ke dalam tabung reaksi bersumbat kaca yang kering. Tambahkan 20 mL *Larutan A*, tutup, kocok kuat selama 3 menit dan diamkan. Pipet 10 mL beningan, ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *benzen P* sampai tanda.

Ukur serapan *Larutan A* dan *Larutan B* pada panjang gelombang 395 nm, gunakan *benzen P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, zat yang terjerap tiap g sampel dengan rumus:

$$\frac{\left[2\left(1-\frac{A_B}{A_A}\right)\right]}{W}$$

A_A dan A_B berturut-turut adalah serapan *Larutan A* dan *Larutan B*; *W* adalah bobot dalam g, zat yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Aluminium sulfat P $Al_2(SO_4)_3.16H_2O$; BM 630,4; [10043-01-3]; murni pereaksi.

Amaran P $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{11}S_3$; BM 604,48

Pemerian Serbuk halus berwarna coklat tua atau coklat kemerahan. Gunakan kualitas yang sesuai.

Amaran LP Larutkan 20 mg *Amaran P* dalam 20 mL air.

Amil Alkohol P *Isoamil alkohol P*; $C_5H_{11}OH$; BM 88,15; [598-75-4]; murni pereaksi.

Amilum larut P Gunakan *kanji larut P*.

4-Aminoantipirin P Gunakan *4-Aminofenazon P*.

4-Aminofenazon P *4-aminoantipirin P;* $C_{11}H_{13}N_3O$; BM 203,24; [83-07-8]

Pemerian Serbuk hablur warna kuning muda; 500 mg zat larut sempurna dalam 30 mL air dan memberikan larutan jernih.

Jarak lebur <1021> Lebih kurang 108°.

Aminofenazon LP Larutan *4-aminofenazon P* 0,1 % dalam *dapar borat pH 9,0*.

p-Aminofenol P C_6H_7NO; BM 109,13; [123-30-8]

Pemerian Serbuk hablur halus, kekuningan.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol.

Jarak lebur <1021> Lebih kurang 186°.

Gunakan pereaksi dengan mutu yang sesuai, mengandung tidak kurang dari 99%.

2-Aminoheptan P *(2-heptilamin;1-metilheksilamin)*; $C_7H_{19}N$; BM 115,22; [123-82-0]. Gunakan pereaksi dengan mutu yang sesuai, mengandung tidak kurang dari 99%.

2-Amino-5-klorobenzofenon P $C_{13}H_{10}ClNO$; BM 231,68; [719-59-5]; gunakan *2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI.*

Amonia LP Encerkan 350 mL *amonium hidroksida P* dengan air hingga 1000 mL. Larutan mengandung antara 9,5 % dan 10,5 % NH_3.

Amonia sianida LP Larutkan 2 g *kalium sianida P* dalam 15 mL *amonium hidroklorida P* encerkan dengan air hingga 100 mL.

Amonium asetat P $NH_4C_2H_3O_2$; BM 77,08; [631-61-8]; murni pereaksi.

Amonium asetat LP Larutkan 10 g *amonium asetat P* dalam air hingga 100 mL.

Amonium besi(III) sulfat LP Gunakan *besi(III) amonium sulfat LP*.

Amonium bikarbonat P *Amonium hidrogen karbonat*; NH_4HCO_3; BM 79,06; [1066-33-7]; murni pereaksi. Tidak kurang dari 99,0%.

Amonium dihidrogen fosfat P Gunakan *amonium fosfat monobasa P*.

Amonium etanol LP Larutan dari gas amoniak dalam *etanol P*. Mengandung NH_3 antara 9% dan 11% .

Pemerian cairan jernih, tidak berwarna, berbau amoniak.

Bobot jenis Lebih kurang 0,80.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tahan alkali, simpan di tempat dingin.

Amonium format P *Garam amonium asam format;* CH_5NO_2; BM 63,06; [540-69-2]; murni pereaksi.

Amonium fosfat P Gunakan *amonium fosfat dibasa P*.

Amonium fosfat dibasa P *Diamonium hidrogenfosfat P; Amonium fosfat P;* $(NH_4)_2HPO_4$; BM 132,06; [7783-28-0]; murni pereaksi.

Amonium fosfat monobasa P *Amonium dihidrogen fosfat P*; $NH_4H_2PO_4$; BM 115,03; [7722-76-1]; murni pereaksi.

Amonium hidrogen karbonat Gunakan *amonium bikarbonat P*.

Amonium hidroklorida P Gunakan *amonium klorida P*.

Amonium hidroksida P; *Air Amonia P;* Larutan NH_3 25% b/b; [1336-21-6]; murni pereaksi.

Amonium hidroksida, 6N Encerkan 400 mL *Amonium hidroksida P* dengan air hingga 1000 mL.

Amonium karbonat P *Garam Hartshorn* [506-87-6]; murni pereaksi.

Amonium karbonat LP Larutkan 20 g *amonium karbonat P* dan 20 mL *amonia LP* dalam air hingga 100 mL.

Amonium klorida P *Amonium hidroklorida P* NH_4Cl; BM 53,49; [12125-02-9]; murni pereaksi.

Amonium metavanadat P Gunakan *amonium vanadat P*.

Amonium molibdat P $(NH_4)_6Mo_7O_{24}.4H_2O$; BM 1235,86; [12054-85-2]; murni pereaksi.

Amonium molibdat LP Larutkan 6,5 g *asam molibdat P* yang diserbuk halus dalam campuran 14 mL air dan 14,5 mL *amonium hidroksida P*. Dinginkan larutan, tambahkan perlahan-lahan sambil diaduk ke dalam campuran 32 mL *asam nitrat P* dan 40 mL air. Biarkan selama 48 jam, dan saring melalui penyaring kaca masir dengan porositas halus. Larutan ini rusak pada penyimpanan dan tidak boleh digunakan jika pada penambahan 2 mL *natrium fosfat dibasa LP* ke dalam 5 mL larutan tidak segera terbentuk endapan kuning ataupun setelah dihangatkan.

Wadah dan penyimpanan Simpan larutan di tempat gelap. Jika selama penyimpanan terbentuk endapan, gunakan beningan.

Amonium molibdat, **pereaksi** Campur dengan urutan sebagai berikut: 1 bagian volume larutan *amonium molibdat P* 2,5 %, 1 bagian volume larutan *asam askorbat P* 10 % dan 1 bagian volume asam sulfat 3 M; tambahkan 2 bagian volume air. Pereaksi amonium molibdat hanya dapat digunakan dalam 1 hari.

Amonium nitrat P NH_4NO_3; BM 80,04; [6484-52-2]; murni pereaksi.

Amonium oksalat P $(NH_4)_2\ C_2O_4.H_2O$; BM 142,11; [6009-70-7]; murni pereaksi.

Amonium oksalat LP Larutkan 3,5 g *amonium oksalat P* dalam air hingga 100 mL.

Amonium persulfat P *Amonium peroksidisulfat*; $(NH_4)_2S_2O_8$; BM 228,20; [7727-54-0]; murni pereaksi.

Amonium pirolidinditiokarbamat P *Asam 1-pirolidin karboditioat, garam amnonium*; $C_5H_{12}N_2S_2$; BM 164,29; [5108-96-3]; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Amonium Reineckat P *Garam Reinecke*; *Amonium tetrasianatodiaminoktromat(III) monohidrat;* $NH_4[Cr(NH_3)_2.(SCN)_4].H_2O$; BM 354,44; [13573-16-5].

Pemerian Hablur merah tua atau serbuk hablur warna merah.

Kelarutan Larut dalam air dingin, mudah larut dalam air panas. Dalam larutan perlahan-lahan terurai.

Kepekaan Larutkan 50 mg zat dalam 10 mL air. Tambahkan 0,2 mL larutan ini ke dalam 1 mL larutan 10 mg *kolin klorida P* dalam 20 mL air, dan kocok perlahan-lahan: terbentuk endapan yang nyata dalam waktu 5 detik sampai 10 detik.

Amonium sitrat LP Larutkan disertai pendinginan, 500 g *asam sitrat P* dalam campuran 200 mL air dan 13,5 mL *amonium hidroksida P*. Saring dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Amonium sitrat dibasa P $(NH_4)_2HC_6H_5O_7$; BM 226,18; [3012-65-5]; murni pereaksi.

Amonium sulfamat P $NH_4OSO_2NH_2$; BM 114,13; [7773-06-0]; murni pereaksi.

Amonium sulfat P $(NH_4)_2SO_4$; BM 132,14; [7783-20-2]; murni pereaksi.

Amonium sulfida LP Jenuhkan sejumlah *amonia LP* dengan *hidrogen sulfida P* dengan cara mengalirkan gas *hidrogen sulfida P* dalam larutan *amonia LP* selama 1 menit. Larutan harus dibuat segar. Larutan ini tidak menjadi keruh dengan penambahan *magnesium sulfat LP* atau *kalsium klorida LP* yang menunjukkan tidak adanya karbonat. Larutan ini tidak boleh digunakan jika terdapat endapan sulfur.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,05%.

Amonium tiosianat P NH_4SCN; BM 76,12; [1762-95-4]; murni pereaksi.

Amonium tiosianat LP Larutkan 8 g *amonium tiosianat P* dalam air hingga 100 mL.

Amonium vanadat P *Amonium metavanadat P*; NH_4VO_3; BM 116,98; [7803-55-6]. Mengandung tidak kurang dari 98% NH_4VO_3.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air dingin; larut dalam air panas dan dalam amonium hidroksida encer.

Kelarutan dalam amonium hidroksida Larutkan 1 g zat dalam campuran 3 mL *amonium hidroksida P* dan 50 mL air hangat: larutan jernih dan tidak berwarna.

Karbonat Pada 500 mg zat tambahkan 1 mL air dan 2 mL *asam hidroklorida encer LP*: tidak terbentuk gelembung gas.

Klorida Tidak lebih dari 0,2 %. Larutkan 250 mg zat dalam 40 mL air panas, tambahkan 2 mL *asam nitrat P*, dan diamkan selama 1 jam. Saring, tambahkan 0,5 mL *perak nitrat LP* ke dalam filtrat: larutan tidak lebih keruh dari blangko yang mengandung 0,5 mg klorida.

Sulfat Larutkan 500 mg zat dalam 50 mL air panas, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida encer LP* dan 1,5 g *hidroksilamin hidroklorida P*. Panaskan pada suhu 60º selama 3 menit, saring, dinginkan dan tambahkan 2 mL *barium klorida LP* ke dalam filtrat: tidak terbentuk kekeruhan atau endapan dalam waktu 30 menit.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 30 mL air dan 2 mL larutan *asam sulfat P* (1 dalam 4), goyang hingga larut, dan alirkan gas *belerang dioksida P* ke dalam larutan hingga reduksi sempurna dan larutan berwarna biru terang. Didihkan perlahan-lahan sambil dialirkan karbondioksida ke dalam larutan untuk menghilangkan kelebihan *belerang dioksida P*, dinginkan, dan titrasi dengan *kalium permanganat 0,1 N LV*.

Tiap mL kalium permanganat 0,1 N
setara dengan 11,7 mg NH_4VO_3

Anhidrat asetat P $(CH_3CO)_2O$; BM 102,09; [108-24-7]; murni pereaksi.

Anhidrida asetat-dioksan LP Tambahkan 1 mL *anhidrat asetat P* pada 50 mL *dioksan P*.

Anhidrida ftalat P $C_8H_4O_3$; BM 148,12; [85-44-9]; murni pereaksi.

Anhidrida perosmat P Gunakan *osmium tetroksida P*.

Anilin P $C_6H_5NH_2$; BM 93,13; [62-53-3]; murni pereaksi.

p-Anisaldehida P *4-Metoksibenzaldehida P*; $C_8H_8O_2$; BM 136,15; [123-11-5].

Pemerian Cairan jernih tidak berwarna.

Suhu didih Lebih kurang 248º.

Bobot per mL <991> Antara 1,119 dan 1,123.

Indeks refraksi Antara 1,5725 dan 1,5370.

p-Anisidin P C_7H_9NO; BM 123,06; [104-94-9]. Hablur warna coklat, gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Anisol P $CH_3OC_6H_5$, BM 108,14; [100-66-3].

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Indeks bias <1001> 1,5160; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan sejumlah zat yang sesuai (lebih kurang 0,5 µl) ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler 30 m, dilapisi dengan fase diam *G3*. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada suhu 140° dan 300°, atur suhu kolom pada 70° dan naikkan dengan kecepatan 10° per menit hingga 170°. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa. Luas puncak anisol tidak kurang dari 99% dari jumlah luas puncak.

Antimon(III) klorida P *antimon klorida P*; $SbCl_3$; BM 228,12; [10025-91-9]; murni pereaksi.

Antimon(III) klorida LP Larutkan 20 g *antimon(III) klorida P* dalam *kloroform P* hingga 100 mL, jika perlu saring.

Antimon triklorida P Gunakan *antimon(III) klorida P*.

Antron P $C_{14}H_{10}O$; BM 194,23; [90-44-8]; murni pereaksi.

Antron LP Larutkan dengan cepat 35 mg *antron P* dalam campuran panas 35 mL air dan 65 mL *asam sulfat P*. Dinginkan segera di dalam tangas es hingga suhu ruang, saring melalui wol kaca. Biarkan larutan pada suhu ruang selama 30 menit sebelum digunakan. Larutan ini harus digunakan dalam waktu 12 jam.

Aprotinin P [9087-70-1] Mengandung 10 hingga 20 satuan inhibitor tripsin per mg.

L-Arabinosa P $C_5H_{10}O_5$; BM 150,1; [87-72-9]; murni pereaksi

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Rotasi jenis Antara +103° sampai +105° (larutan 5% dalam air yang mengandung lebih kurang 0,05 % NH_3).

Arakhidik alkohol P *Eikosan-1-ol; arakhidil alkohol* $C_{20}H_{42}O$; BM 289,6; [629-96-9]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 95 % $C_{20}H_{42}O$.

Pemerian Padatan berlemak atau hablur, tidak berwarna.

Arang aktif P *Karbon aktif P*; *karbon dekolorisasi P*; Gunakan *Arang jerap* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Argon P Ar; BM 39,95; [7440-37-1]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 99,995% v/v Ar.

Arsen trioksida P As_2O_3; BM 197,84; [1327-53-3]; murni pereaksi.

Asam adipat P *Asam heksandioik; asam 1,4 butenadikarboksilat;* $C_6H_{10}O_4$; BM 146,14. [124-04-9]; Mengandung tidak kurang dari 98 % $C_6H_{10}O_4$.

Pemerian Serbuk hablur tidak berwarna sampai putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam sikloheksana; larut dalam etanol, dalam metanol dan dalam aseton; praktis tidak larut dalam benzen dan dalam eter minyak tanah.

Jarak lebur <1021> Antara 151º dan 155º, jarak awal dan akhir melebur tidak lebih dari 2º.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 50 mL *etanol P*, tambahkan 25 mL air, campur dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* hingga pH 9,5. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,5 N
setara dengan 36,54 mg $C_6H_{10}O_4$

Asam aminoasetat *Glisin*; NH_2CH_2COOH; BM 75,07. [56-40-6]; Mengandung tidak kurang dari 98,5% $C_2H_5NO_2$.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol.

Kandungan nitrogen Antara 18,4% dan 18,8% N; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, dengan metode Kjeldahl, menggunakan zat uji yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105º selama 2 jam.

Zat tak larut Tidak lebih dari 1 mg (0,01%); lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 10 g zat.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,05 %; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Klorida Tidak lebih dari 100 µg Cl (0,01%); lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi* menggunakan 1 g zat.

Sulfat Tidak lebih dari 100 µg SO_4 (50 bpj); lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi Metode I*, menggunakan 2 g zat.

Logam berat Lebih kurang 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 5 mL *asam hidroklorida 1 N* untuk mengasamkan larutan uji. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*

Besi <331> Tidak lebih dari 0,01 mg Fe (10 bpj); lakukan penetapan menggunakan 1 g zat yang dilarutkan dalam 47 mL air yang mengandung 3 mL *asam hidroklorida P*.

Asam p-aminobenzoat P *Asam para-aminobenzoat P* $H_2NC_6H_4COOH$; BM 137,14. [150-13-0]; Mengandung tidak kurang dari 98,5% $H_2NC_6H_4$-COOH

Pemerian Putih atau sedikit kuning; hablur atau serbuk hablur, menjadi tidak berwarna jika terpapar udara atau cahaya

Kelarutan 1 g larut dalam 170 mL air, dalam 9 mL air panas, dalam 8 mL etanol, dan dalam 50 mL eter; mudah larut dalam larutan natrium hidroksida dan dalam larutan karbonat; larut dalam gliserin hangat; agak sukar larut dalam asam hidroklorida encer; sukar larut dalam kloroform.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105º selama 2 jam. Masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* dan 50 mL air, aduk sampai larut. Dinginkan dalam tangas es hingga suhu lebih kurang 15º, tambahkan lebih kurang 25 g pecahan es ke dalam tangas es. Titrasi perlahan-lahan dengan *natrium nitrit 0,1 M LV* hingga jika larutan yang dititrasi digoreskan pada *kertas amilum P* terjadi warna biru. Lanjutkan titrasi hingga warna biru menetap jika dibiarkan selama 1 menit.

Tiap mL natrium nitrit 0,1 M
setara dengan 13,71 mg $C_7H_7NO_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Jarak lebur <1021> Antara 186° dan 189°

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Asam 4-amino-3-hidroksi-1-naftalensulfonat P *Asam 1,2,4-aminonaftolsulfonat P* $C_{10}H_9NO_4S$; BM 239,25 [116-63-2].

Pemerian Serbuk warna ungu muda; murni pereaksi.

Asam-p-aminohipurat P *Asam aminohipurat*; *N-(4-Aminobenzoil)glisin*; $C_9H_{10}N_2O_3$; BM 194,2; [61-78-9]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk, putih atau hampir putih.

Suhu lebur Lebih kurang 200º.

Asam aminohipurat LP Larutkan 3 g *asam ftalat P* dan 300 mg *asam p-aminohipurat P* dalam sejumlah *etanol P* hingga 100 mL.

Asam 1,2,4-aminonaftolsulfonat P; *asam 4-amino-3-hidroksi-1-naftalen sulfonat*, $C_{10}H_9NO_4S$; BM 239,25 [116-63-2].

Pemerian Serbuk warna ungu muda; murni pereaksi.

Asam 1,2,4-aminonaftolsulfonat LP Timbang saksama 5 g *natrium sulfit P*; 94,3 g *natrium bisulfit P* dan 700 mg *asam 1,2,4 aminonaftolsulfonat P*, campur. Buat asam *aminonaftolsulfonat LP* segar pada hari penggunaan dengan melarutkan 1,5 g campuran kering dalam 10 mL air.

Asam 3-aminosalisilat P; $C_7H_7NO_3$; BM 153,14; [570-23-0]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 97% $C_7H_7NO_3$;

Pemerian Serbuk berwarna abu-abu cokelat.

Asam asetat P *Asam asetat 6 N;* Gunakan *Asam Asetat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI atau dengan mengencerkan *asam asetat glasial P* hingga diperoleh kadar akhir asam asetat antara 36,0% dan 37,0%.

Asam asetat encer LP *Asam asetat 1 N;* Encerkan 60 mL *asam asetat glasial P* dengan air hingga 1000 mL.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan dengan menguapkan 50 mL zat di atas tangas uap, dan keringkan residu pada suhu 105º selama 2 jam: bobot residu tidak lebih dari 1 mg.

Klorida Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 5 mL zat.

Sulfat Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi Metode I*, menggunakan 10 mL zat.

Logam berat Tidak lebih dari 2 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 20 mL zat: uapkan di atas tangas uap hingga kering. Tambahkan 2 mL *asam asetat encer LP* pada sisa, encerkan dengan air hingga 25 mL dan tambahkan 10 mL *asam sulfida LP*: warna cokelat yang terjadi tidak lebih tua dari larutan pembanding yang mengandung 0,04 mg timbal dan 2 mL *asam asetat encer LP*.

Asam asetat glasial P CH_3COOH; BM 60,05; [64-19-7]; murni pereaksi.

Asam N-asetilneuraminat P *Asam O-sialat* $C_{11}H_{19}NO_9$; BM 309,3; [131-48-6].

Titik didih Lebih kurang 186º dengan peruraian.

Rotasi jenis Lebih kurang –36º (larutan 1% dalam air).

Asam askorbat P *L-Asam askorbat P;* $C_6H_8O_6$; BM 176,13; [50-81-7]; murni pereaksi.

Pemerian serbuk hablur putih.

Rotasi jenis Lebih kurang +22º (larutan 2% dalam air).

Asam benzoat P C_6H_5COOH; BM 122,12; [65-85-0]; murni pereaksi.

Asam bis (2-etilheksil)fosfat P *Bis–(2-etilheksil) fosfat*; $[CH_3(CH_2)_3CH(C_2H_5)CH_2]_2.HPO_4$; BM 322,42; [298-07-7].
Mengandung tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105 % $(C_8H_{17})_2.HPO_4$.

Pemerian Cairan kental, kuning muda.

Kelarutan Tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform dan dalam etil asetat.

Indeks bias <1001> Lebih kurang 1,443.

Bobot jenis <981> Lebih kurang 0,997.

Kelarutan dalam pelarut Larutkan 1 bagian volume dalam 9 bagian volume *kloroform P*, menghasilkan larutan jernih. Larutkan 1 bagian volume dalam 9 bagian volume *etil asetat P*, menghasilkan larutan jernih.

Warna Larutan Dalam larutan *kloroform P* (1 dalam 100) memberikan daya serap tidak lebih dari 0,03 pada panjang gelombang 420 nm.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 50 mL *dimetilformamida P*, tambahkan 3 tetes larutan *biru timol P* (1 dalam 100) dalam *dimetilformamida P* dan titrasi dengan *natrium metoksida 0,1 N LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium metoksida 0,1 N
setara dengan 32,24 mg $(C_8H_{17})_2.HPO_4$.

Asam borat P H_3BO_3; BM 61,83; [10043-35-3]; murni pereaksi.

Asam borat LP Larutkan 5 g *asam borat P* dalam campuran 20 mL air dan 20 mL *etanol mutlak P*, encerkan dengan *etanol mutlak P* sampai 250 mL.

Asam diazobenzensulfonat LP Ke dalam gelas piala berisi 1,57 g *asam sulfanilat P*, yang telah dikeringkan pada suhu 105º selama 3 jam, tambahkan 80 mL air dan 10 mL *asam hidroklorida encer*, hangatkan pada tangas uap hingga larut. Dinginkan hingga suhu 15º (sebagian asam sulfanilat akan memisah tetapi akan larut kemudian) dan dengan hati-hati tambahkan 6,5 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 10) sambil terus diaduk, kemudian encerkan dengan air hingga 100 mL.

Asam 3,5-dinitrobenzoat P $C_7H_4N_2O_6$; BM 212,1; [99-34-3]; murni pereaksi.

Pemerian Hablur hampir tidak berwarna.

Kelarutan Sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol.

Asam edetat P *Asam (etilendinitrilo) tetraasetat P* $C_{10}H_{16}N_2O_8$; BM 292,24; [60-00-4]. murni pereaksi.

Asam (etilendinitrilo) tetraasetat P Gunakan *asam edetat P*.

Asam 2-etilheksanoat P $C_8H_{16}O_2$; BM 144,2; [149-57-5].

Pemerian Cairan jernih.

Rotasi optik Lebih kurang 0,91.

Indeks bias Lebih kurang 1,425.

Senyawa sejenis Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan 1 µl larutan yang dibuat sebagai berikut: Suspensikan 200 mg *asam 2-etilheksanoat P* dalam 5 mL air, tambahkan 3 mL *asam hidroklorida encer LP* dan 5 mL *heksan P*, kocok selama 1 menit, biarkan memisah dan gunakan lapisan atas. Lakukan kromatografi seperti tertera pada uji *Asam 2-etilheksanoat* dan puncak berikutnya dari pelarut tidak lebih besar dari 2,5 % dari luas puncak utama.

Asam fenoldisolfonat LP Timbang 2,5 g *fenol P* masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 15 mL *asam sulfat P*. Tambahkan 7,5 mL *asam sulfat P berasap*, aduk, panaskan pada suhu 100° selama 2 jam. Selagi cair, pindahkan ke dalam botol bersumbat kaca. Jika akan digunakan, panaskan dalam tangas air hingga mencair.

Asam flourida P HF; BM 20,01; [7664-39-3]; murni pereaksi.

Asam folat P Gunakan *Asam Folat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Asam format P HCOOH; BM 46,03; [64-18-6]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 88% HCOOH.

Asam format 96% P *Asam format anhidrat P*; HCOOH; BM 46,03; murni pereaksi.

Asam format anhidrat P Gunakan *asam format 96% P*.

Asam fosfat P *Asam ortofosfat P*; H_3PO_4; BM 98,00; [7664-38-2]; murni pereaksi.

Asam fosfomolibdat P Lebih kurang $20MoO_3.P_2O_5.51H_2O$; BM 3939,48; [51429-74-4]; murni pereaksi.

Asam fosfomolibdat LP Larutkan 20 g *asam fosfomolibdat P* dalam *etanol P* hingga 100 mL. Saring, gunakan hanya filtrat jernih.

Asam ftalat P $C_8H_6O_4$; BM 166,13. [88-99-3]; murni pereaksi.

Asam heptafluorobutirat P $C_4F_7O_2H$; BM 214,04 [375-22-4]. Gunakan pereaksi dengan mutu yang sesuai.

Asam heptansulfonat P $C_7H_{16}O_3S$; BM 180,26; murni pereaksi.

Asam p-hidroksibenzoat P $C_7H_6O_3$; BM 138,12; [99-96-7]; Mengandung tidak kurang dari 97% $C_7H_6O_3$.

Pemerian Hablur putih.

Jarak lebur <1021> 216º dengan rentang 2º.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 700 mg masukkan ke dalam wadah yang sesuai, dan dilarutkan dalam 50 mL *aseton P*. Tambahkan 100 mL air, campur, dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* , tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,5 N
setara dengan 69,06 mg $C_7H_6O_3$

Asam hipofosfit P, 50% HPH_2O_2; BM 66,00; [6303-21-5]. Mengandung tidak kurang dari 48% HPH_2O_2

Pemerian Cairan tidak berwarna hingga kuning pucat.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol.

Penetapan kadar Ukur saksama lebih kurang 4 mL, encerkan dengan 25 mL air, tambahkan *merah metil LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 1 N LV*.

Tiap mL natrium hidroksdia 1 N
setara dengan 66,00 mg HPH_2O_2

Klorida Tambahkan 0,2 mL pada campuran 10 mL *perak nitrat LP* dan 5 mL *asam nitrat P* dan panaskan hingga tidak lagi terbentuk uap cokelat: tidak terjadi residu putih yang tidak larut.

Fosfat Encerkan 1 mL dengan air hingga 50 mL; buat agak alkali dangan *amonia LP*, saring jika terbentuk endapan dan tambahkan pada filtrat 5 mL *magnesia campur LP*: tidak lebih dari sedikit endapan terbentuk dalam 5 menit.

Sulfat Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi Metode I*. Encerkan 1 mL zat dalam 50 mL air: 20 mL larutan ini mengandung tidak lebih dari 0,2 mg SO_4.

Asam iodat P HIO_3; BM 175,91; [7782-68-5]; murni pereaksi.

Asam isonikotinat P $C_6H_5NO_2$; BM 123,11; [55-22-1]; Gunakan pereaksi dengan mutu yang sesuai.

Asam kalkonkarboksilat P *Asam 2-naftalen karboksilat;3-Hidroksi-4-[(2-hidroksi-4-sulfo-1-naftalen)azo] asam kalkon-3-karboksilat; Kal merah*; $C_{21}H_{14}N_2O_7S$; BM 438,42; [3737-95-9]; murni pereaksi.

Asam kalkonkarboksilat triturat Triturasi 1 bagian *asam kalkonkarboksilat P* dan 99 bagian *natrium klorida P*. Lakukan penetapan sebagai berikut:

Kepekaan terhadap kalsium Larutkan 50 mg zat dalam campuran 2 mL *natrium hidroksida 10 N* dan 100 mL air: terjadi warna biru. Tambahkan 1 mL larutan *magnesium sulfat P* 1 % dan 0,1 mL larutan *kalsium klorida P* 0,15 %: terjadi warna ungu. Tambahkan 0,1 mL *dinatrium edetat 0,01 M LV*: terjadi warna biru murni.

Asam d-10-kamforsulfonat P $C_{10}H_{16}O_4S$; BM 232,30; [3144-16-9]; murni pereaksi.

Asam dl-10-kamforsulfonat P $C_{10}H_{16}O_4S$; BM 232,30; [5872-08-2]; murni pereaksi. Inaktif optik.

Asam hidrobromida P HBr; BM 80,91; [10035-10-6]; murni pereaksi.

Asam hidroiodida P HI; BM 127,91; [10034-85-2]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang 47,0% HI.

Asam hidroklorida P HCl; BM 36,46; [7647-01-0]; murni pereaksi.

Asam hidroklorida encer 10%; Buat campuran 226 mL *asam hidroklorida P* dengan air secukupnya hingga 1000 mL.

Asam hidroklorida-etanol LP Encerkan 85 kali *x* mL *asam hidroklorida P* dengan *etanol P* hingga 1000 mL. Untuk memperoleh larutan *x* N.

Asam hidroklorida-metanol LP Encerkan 85 kali *x* mL *asam hidroklorida P* dengan *metanol P* hingga 1000 mL. Untuk memperoleh larutan *x* N.

Asam hidroklorida bertimah P Gunakan asam hidroklorida bertimah dengan kadar arsen yang rendah atau buat dengan penambahan 1 mL *timah(II) klorida LP* pada 100 mL *asam hidroklorida P*.

Asam kloroasetat P $C_2H_3ClO_2$; BM 94,50; [79-11-8].

Pemerian Hablur mudah melebur, tidak berwarna.

Kelarutan Mudah larut dalam air, larut dalam etanol.

Asam kloroplatinat P *Asam kloroplatinat heksahidrat*; $H_2PtCl_6.6H_2O$; BM 517,90; [18497-13-7]; murni pereaksi.

Asam kolat P $C_{24}H_{40}O_5$; BM 408,58. Mengandung tidak kurang dari 98% $C_{24}H_{40}O_5$.

Pemerian Serbuk hablur, lempengan tidak berwarna atau putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam asam asetat glasial; larut dalam etanol dan dalam aseton.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, tambahkan 20 mL air dan 40 mL *etanol P*, tutup dengan kaca arloji, dan panaskan hati-hati di atas tangas uap sampai larut sempurna. Dinginkan, tambahkan 5 tetes *fenolftalein LP*, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga warna merah muda stabil selama 15 detik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida
setara dengan 40,86 mg $C_{24}H_{40}O_5$

Suhu lebur <1021> Antara 197º dan 202º.

Rotasi jenis <1081> Tidak kurang dari +37º, lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol P* (2 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5 %; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 140º selama 4 jam.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1 %; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi.*

Asam kromotropat P *Asam 4,5-dihidroksi-2,7-naftaleindisulfonat*; $C_{10}H_8O_8S_2.2H_2O$; BM 356,33; [148-25-4]; murni pereaksi.

Asam kromotropat LP Larutkan 50 mg *asam kromatropat P* atau garam natriumnya dalam 100 mL *asam sulfat P* 25 % yang dapat dibuat dengan menambahkan 75 mL *asam sulfat P* ke dalam 33,3 mL air dengan hati-hati.

Asam laktat P Gunakan *Asam Laktat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Asam metafosfat P HPO_3; BM 79,98; [37267-86-0]; murni pereaksi.

Asam metafosfat-asetat LP Larutkan 15 g *asam metafosfat P* dalam 40 mL asam *asetat glasial P* dan encerkan dengan air hingga 500 mL. Simpan di tempat dingin, gunakan dalam 2 hari.

Asam metanosulfonat P CH_4O_3S; BM 96,11; [75-75-2]; murni pereaksi.

Asam α-metoksifenilasetat P *Asam metoksifenil-asetat P*; $C_9H_{10}O_3$; BM 166,2; [7021-09-2]; murni pereaksi.

Asam α-metoksifenilasetat LP Larutkan 2,7 g *asam α-metoksifenilasetat P* dalam 6 mL *tetrametilamonium hidroksida LP* dan tambahkan 20 mL *etanol mutlak P*. Simpan dalam wadah polietilen.

Asam molibdat P *Asam molibdat 85 %*; [7782-91-4]; murni pereaksi.

Asam 1-naftilasetat P *Asam (naftalen-1-il)asetat*; $C_{12}H_{10}O_2$; BM 186,21; [86-87-3].

Pemerian Serbuk hablur putih hingga kuning.

Kelarutan Sukar larut dalam air, larut dalam aseton.

Titik lebur Lebih kurang 135°.

Asam nitrat P HNO_3; BM 63,01; [7697-37-2]; murni pereaksi.

Asam nitrat P berasap *Asam nitrat 90%*; HNO_3; BM 63,01; [7697-37-2]; gunakan kualitas asam nitrat 90%.

Asam nitrat encer (10% HNO_3); [7697-37-2]. Encerkan 43 mL *asam nitrat P* dengan air hingga 1000 mL.

Asam nitrilotriasetat P $N(CH_2COOH)_3$; BM 191,14; [139-13-9]; murni pereaksi.

Asam oksalat P $H_2C_2O_4.2H_2O$; BM 126,07; [6153-56-6]; murni pereaksi.

Asam oksalat LP Larutkan 6,3 g *asam oksalat P* dalam air hingga 100 mL.

Asam oktansulfonat, garam natrium *Natrium 1-oktansulfonat*, $C_8H_{17}NaO_3S$, $C_8H_{17}NaO_3S.H_2O$; BM 216,27; [5324-84-5]. Anhidrat, BM 234,27; [207596-29-0]. Gunakan kualitas yang sesuai dengan kadar tidak kurang dari 99,0%.

Asam ortofosfat P Gunakan *asam fosfat P*.

Asam osmat P Gunakan *osmium tetroksida P*.

Asam pentanoat P Gunakan *asam valerat P*.

Asam perklorat P *Asam perklorat P 70%*; $HClO_4$; BM 100,46; [7601-90-3]. Mengandung $HClO_4$ antara 69,0% dan 72,0% (12 N); murni pereaksi.

Pemerian Cairan bersifat korosif.

Bobot jenis Lebih kurang 1,7.

Asam perklorat P, 60% $HClO_4$; BM 100,46. Mengandung $HClO_4$ antara 60,0% - 62,0%.

Asam pikrat P *2,4,6-Trinitrofenol; Trinitrofenol;* $C_6H_2(OH)(NO_2)_3$-1,2,4,6; BM 229,10; [88-89-1]; murni pereaksi.

Asam pikrat LP Gunakan *trinitrofenol LP*.

Asam pikrolonat P *3 Metil-4-nitro-1-(p-nitrofenil)-5-pirazolona*; $C_{10}H_8N_4O_5$; BM 264,19; [550-74-3]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur kuning atau kuning kecokelatan.

Suhu lebur <1021> Antara 115º-117º.

Sisa pemijaran Dapat diabaikan, gunakan 200 mg zat. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Kepekaan Larutkan 25 mg zat dalam 10 mL air hangat yang mengandung 0,1 mL *asam asetat glasial P*. Pada 1 mL larutan ini ditambahkan 1 mL larutan *kalsium klorida P* 0,04 % yang sebelumnya telah dipanaskan hingga suhu 60º: terbentuk endapan dalam waktu 5 menit.

Asam salisilat P Gunakan *Asam Salisilat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Asam selenit P H_2SeO_3; BM 128,97; [7783-00-8]. Mengandung tidak kurang dari 93 % H_2SeO_3.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau putih, mengembang dalam udara kering dan higroskopik dalam udara lembap.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu bersumbat kaca, dan larutkan dalam 50 mL air. Tambahkan 10 mL larutan *kalium iodida P* (3 dalam 10) dan 5 mL *asam hidroklorida P*, campur, tutup labu dan biarkan selama 10 menit. Encerkan dengan 50 mL air, tambahkan 3 mL *kanji LP*, dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* hingga warna tidak lagi berubah; kemudian titrasi dengan *iodium 0,1 N LV* hingga warna biru. Kurangi volume larutan *iodium 0,1 N* dari volume *natrium tiosulfat 0,1 N* untuk memperoleh volume *natrium tiosulfat 0,1 N* setara dengan asam selenit.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 3,225 mg H_2SeO_3

Zat tak larut Larutkan 1 g dalam 5 mL air: larut sempurna dan jernih.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 1,0 mg (0,01%); lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 10 g zat.

Selenat dan sulfat Larutkan 500 mg dalam 10 mL air dan tambahkan 0,1 mL *asam hidroklorida P* dan 1 mL *barium klorida LP*: tidak terjadi kekeruhan atau tidak terbentuk endapan selama 10 menit.

Asam (1,2 sikloheksilendinitrilo)tetra asetat P *(asamtrans-1,2-diaminosikloheksa-N,N,N',N'- tetra asetat)*,$C_{14}H_{22}N_2O_8.H_2O$; BM 364,35. Gunakan pereaksi proanalisis.

Asam silikat P $SiO_2.xH_2O$ (anhidrat); BM 60,08; [1343-98-2].

Pemerian Serbuk putih, amorf.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam asam, larut dalam larutan alkali kuat panas.

Sisa pemijaran Tidak kurang dari 80,0 %; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Zat tak menguap dengan asam flourida Tidak lebih dari 0,2 %; panaskan 500 mg dengan 1 mL *asam sulfat P* dan 10 mL *asam flourida P* dalam krus platina hingga kering, dan pijarkan sampai bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 1,0 mg.

Klorida Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 1 g zat.

Sulfat Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi* dengan mendidihkan 2 g zat dengan 20 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 40), saring, netralkan filtrat dengan *amonia LP*, dan encerkan dengan air hingga 20 mL. 10 mL larutan menunjukkan tidak lebih dari 0,1 mg SO_4.

Logam berat Tidak lebih dari 30 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi* dengan mendidihkan 2,5 g dengan 50 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 10) selama 5 menit, saring selagi panas, dan uapkan filtrat di atas tangas uap sampai kering. Ambil residu, masukkan dalam 20 mL larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 500), ekstraksi selama 5 menit, dinginkan, tambahkan air hingga 100 mL, dan saring. Pada 40 mL filtrat tambahkan 10 mL *hidrogen sulfida LP*: warna yang dihasilkan tidak lebih gelap dari yang diperoleh dengan menambahkan 10 mL *hidrogen sulfida LP* pada pembanding yang mengandung 0,03 mg Pb.

Besi <331> Tidak lebih dari 30 bpj; pada 20 mL filtrat yang diperoleh dari uji *Logam berat* tambahkan 1 mL *asam hidroklorida P*, dan encerkan dengan air hingga 47 mL: larutan menunjukkan tidak lebih dari 0,015 mg Fe.

Asam sitrat P Gunakan *Asam Sitrat Monohidrat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Asam sitrat anhidrat P $C_6H_8O_7$; BM 192,12; [77-92-9]; murni pereaksi.

Asam sulfamat P HSO_3NH_2: BM 97,09; [5329-14-6]; murni pereaksi.

Asam sulfanilat P p-$NH_2C_6H_4SO_3H.H_2O$; BM 191,21; [121-57-3]; murni pereaksi.

Asam sulfat P H_2SO_4; BM 98,08; [7664-93-9]; murni pereaksi. Mengandung 98 % H_2SO_4.

Asam sulfat LP Tambahkan sejumlah *asam sulfat P* yang telah diketahui kadarnya ke dalam air secukupnya agar kadar akhir H_2SO_4 antara 94,5 % - 95,5 %.
[Catatan Karena kadar asam dapat berubah jika dibiarkan atau jika sering digunakan, kadar harus seringkali ditetapkan, dan jika kadar larutan lebih dari 95,5 % atau kurang dari 94,5 % harus dibuang.]

Asam sulfat P berasap H_2SO_4 bebas SO_3; [8014-95-7]. Kandungan nominal 15%, 20% atau 30% bebas SO_3; murni pereaksi (mengandung antara 15,0% - 18,0 %, antara 20,0 % - 23,0 % atau antara 30,0 % - 33,03% bebas SO_3).

Asam sulfat bebas nitrogen P H_2SO_4; BM 98,08; [7664-93-9]; murni pereaksi.

Asam sulfat encer LP (10%) Tambahkan secara hati-hati 57 mL *asam sulfat P* ke dalam lebih kurang 100 mL air, dinginkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Asam sulfat etanol LP Larutan yang dibuat dengan cara menambahkan hati-hati 54 kali *x* mL *asam sulfat P* kepada volume sama *etanol P* 96% dan encerkan dengan *etanol P* 96% hingga 1000 mL, hingga diperoleh larutan dengan kadar *x* M.

Jika diperlukan asam sulfat etanol dalam persen, dianjurkan menggunakan asam sulfat diencerkan dengan *etanol P* 96% hingga dihasilkan persentase v/v asam sulfat yang diperlukan.

Asam sulfat-formaldehida LP Campurkan 2 mL *formaldehida LP* dengan 100 mL *asam sulfat P* (96%).

Asam sulfida P Gunakan *hidrogen sulfida P*.

Asam sulfit P H_2SO_3; BM 82,08; [7782-99-2]; murni pereaksi. Larutan belerang dioksida P dalam air.

Asam sulfosalisilat P $C_6H_3(COOH)(OH)(SO_3H)$-1,2,5.$2H_2O$; BM 254,22; [97-05-2]; murni pereaksi.

Asam tanat P *Tanin P* [1401-55-4]; murni pereaksi.

Asam tanat LP Larutkan 1 g *asam tanat P* dalam 1 mL *etanol P*, dan encerkan dengan air hingga 10 mL. Larutan dibuat segar.

Asam tartrat P $H_2C_4H_4O_6$; BM 150,09; murni pereaksi.

Asam tioglikolat P $HSCH_2COOH$; BM 92,12; [68-11-1].

Pemerian Cairan tidak berwarna atau hampir tidak berwarna.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air; larut dalam etanol.

Kepekaan Campur 1 mL dengan 2 mL *amonium hidroksida P*, encerkan dengan air hingga 20 mL. Tambahkan 1 mL larutan ini ke dalam campuran 20 mL air dan 0,1 mL enceran *besi(III) klorida LP* (1 dalam 100) dan tambahkan 5 mL *amonia LP*: terjadi warna merah muda terang.

Asam p-toluat P $CH_3C_6H_4COOH$; BM 136,15; [99-94-5]. Mengandung tidak kurang dari 98 % $CH_3C_6H_4COOH$.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air panas, sangat mudah larut dalam etanol, dalam eter dan dalam metanol.

Jarak lebur 181 $\pm$2°.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 650 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 125 mL *etanol P*, tambahkan 25 mL air dan kocok. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksdia 0,5 N
setara dengan 68,07 mg $C_8H_8O_2$

Asam p-toluensulfonat P $CH_3C_6H_4SO_3H.H_2O$; BM 190,22; [6192-52-5]; murni pereaksi.

Asam p-toluensulfonat LP Larutkan 2 g *asam p-toluensulfonat P* dalam 10 mL campuran 7 bagian *aseton P* dan 3 bagian air.

Asam trifluoroasetat P $C_2HF_3O_2$; BM 114,02; [76-05-1]. Mengandung tidak kurang dari 99%.

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Kelarutan bercampur dengan eter, dengan aseton, dengan etanol, dengan benzen, dengan karbon tetraklorida dan dengan heksan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam 25 mL air dan 25 mL *etanol P*. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*.Tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 11,40 mg $C_2HF_3O_2$.

Asam trikloroasetat P CCl_3COOH; BM 163,39; [76-03-9]; murni pereaksi.

Asam valerat P *asam pentanoat P*; $C_5H_{10}O_2$; BM 102,13; [109-52-4]. Mengandung tidak kurang dari 99,0% $C_5H_{10}O_2$.

Pemerian Cairan jernih tidak berwarna.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan dalam wadah yang sesuai, tambahkan 30 mL air, campur. Tambah 40 mL air, campur. Tambah *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 10,21 mg $C_5H_{10}O_2$

Asetaldehida P *Etanal P, Asetat aldehida P*; CH_3CHO; BM 44,05; [75-07-0]; murni pereaksi.

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Kelarutan Bercampur dengan air dan dengan etanol.

Asetat aldehida P Gunakan *asetaldehida P*.

Asetilaseton P *2,4-Pentanadion P, Diasetilmetan P*; $C_5H_8O_2$; BM 100,12; [123-54-6]; Mengandung tidak kurang dari 98 % $C_5H_8O_2$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna hingga kuning lemah, mudah terbakar.

Kelarutan Larut dalam air, bercampur dengan etanol, dengan kloroform, dengan aseton, dengan eter dan dengan asam asetat glasial.

Indeks bias <1001> Antara 1,4505 - 1,4525; lakukan penetapan pada suhu 20º.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 3 mm x 1,83 m berisi bahan pengisi 10 % fase diam *G43* pada partikel penunjang *S1A*. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 250º dan 310º. Atur suhu kolom dari 50º hingga 220º dengan kenaikan kecepatan 8º per menit. Gunakan helium sebagai gas pembawa.

Asetilaseton LP Pada 100 mL larutan *natrium karbonat anhidrat P* 13,3 %, tambahkan 4 mL *asetilaseton P* dan kocok sampai larut. Larutan dibuat segar sebelum digunakan.

Asetilen P C_2H_2; BM 26,04; [74-86-2]; murni pereaksi.

Asetil klorida P CH_3COCl; BM 78,50; [75-36-5]; murni pereaksi.

Pemerian Cairan jernih tidak berwarna; terurai dalam air dan etanol.

Kelarutan Bercampur dengan benzen dan dengan kloroform.

Bobot jenis <981> Lebih kurang 1,1.

N-Asetil-L-tirosin etil ester P $C_{13}H_{17}NO_4$; BM 251,28; lakukan penetapan kesesuaian bahan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Kimotripsin*.

Aseton P *Propanon P, dimetilformamida*; CH_3COCH_3; BM 58,08; [67-64-1]; murni pereaksi. *[Catatan Untuk penetapan spektrofotometri UV, gunakan pereaksi aseton derajat spektrofotometri UV].*

Asetonitril P *Metil sianida P, sianometan*; CH_3CN; BM 41,05; [75-05-8]; murni pereaksi.

Asetonitril fosfat LP [*Catatan Komposisi ini sangat kritis, prosedur harus diikuti dengan tepat]*. Tambahkan 69,99 g *natrium fosfat monobasa 0,1 M* yang sudah diatur pada pH 2,0 dengan *asam ortofosfat P* pada 23,96 g *asetonitril LC P*.

Asetonitril LC P Asetonitril yang digunakan untuk kromatografi cair mengandung tidak kurang dari 99,8% C_2H_3N, serapan maksimum 0,01 pada panjang gelombang lebih dari 240 nm, gunakan air sebagai cairan kompensasi.

Atropin sulfat P $C_{34}H_{46}N_2O_6H_2SO_4.H_2O$; BM 694,8; [5908-99-6].

Pemerian Serbuk hablur, hablur tidak berwarna atau putih.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 195°.

Azo violet P Gunakan *Lembayung azo P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator.*

Barbital natrium P $C_8H_{11}N_2NaO3$; BM 206,2; [144-02-5]; murni pereaksi.

Pemerian Hablur tidak berwarna, serbuk hablur berwarna putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air, sukar larut dalam etanol.

Barbiton natrium P Gunakan *barbital natrium P.*

Barium hidroksida P $Ba(OH)_2.8H_2O$; BM 315,46; [12230-71-6]; murni pereaksi.

Barium hidroksida LP Larutan jenuh *barium hidroksida P* dalam *air bebas karbondioksida P*. Larutan dibuat segar.

Barium karbonat P $BaCO_3$; BM 197,3; murni pereaksi.

Barium klorida P $BaCl_2.2H_2O$; BM 244,26; [10326-27-9]; murni pereaksi.

Barium klorida LP Larutkan 12 g *barium klorida P* dalam air hingga 100 mL.

Barium nitrat P $Ba(NO_3)_2$; BM 261,34; [10022-31-8]; murni pereaksi.

Barium nitrat LP Larutkan 6,5 *g barium nitrat P* dalam air hingga 100 mL.

Barium sulfat P $BaSO_4$; BM 233,4; murni pereaksi.

Belerang P Gunakan *Belerang Endap* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Belerang dioksida P SO_2; BM 64,06; [7446-09-5]. Mengandung tidak kurang dari 97,0 % volume SO_2.

Pemerian Berupa gas, tidak berwarna; tidak mudah terbakar; berbau gas seperti belerang terbakar. Pada tekanan tinggi terkondensasi berupa cairan tidak berwarna dan mendidih pada suhu 10°, dengan bobot jenis 1,5.

Kelarutan Pada suhu 20° dan tekanan normal, lebih kurang 36 bagian larut dalam 1 bagian air dan 114 bagian larut dalam 1 bagian etanol. Larut dalam eter dan dalam kloroform.

[Catatan Belerang dioksida beracun, banyak digunakan dalam bidang farmasi dalam bentuk gas dan yang tertulis di bawah ini dimaksudkan untuk kegunaan tersebut. Tetapi oleh karena selalu dikemas di bawah tekanan, maka spesifikasi berikut ini ditujukan untuk pengujian zat dalam bentuk cairan.]

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0 %; lakukan penetapan dnegan hati-hati untuk menghindari penyerapan uap air; gunakan 3 g zat (lebih kurang 2,1 mL) masukkan ke dalam labu yang sesuai dan tambahkan 20 mL *piridina anhidrat P*.

Sisa tidak menguap Tidak lebih dari 25 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut; Masukkan 300 g zat (lebih kurang 209 mL) ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL yang telah ditara. Biarkan cairan menguap dengan sendirinya di dalam lemari asam. Apabila penguapan telah selesai, alirkan udara kering yang telah disaring ke dalam labu sampai bau belerang dioksida hilang, timbang labu. Tidak lebih dari 7,5 mg.

Asam sulfat Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut; Ke dalam labu yang mengandung sisa yang diperoleh pada uji *Sisa yang tidak menguap*, tambahkan 25 mL air, yang sebelumnya telah dinetralkan terhadap *merah metil LP*. Goyang labu dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N*: diperlukan tidak lebih dari 1,3 mL.

Penetapan kadar Kumpulkan 100 mL gas belerang dioksida di atas raksa, dan catat suhu sampel dan tekanan di atasnya. Tambahkan secara perlahan-lahan 50 mL *natrium hidroksida 0,1 N* ke dalam ruang udara di atas raksa dan serapkan sampel ke dalam larutan dengan cara mengocok. Apabila penyerapan telah sempurna, pindahkan larutan ke dalam labu Erlenmayer 250 mL dan tambahkan 3 mL *kanji LP* dan titrasi dengan *iodum 0,1 N LV* sampai larutan berwarna biru pucat.

Tiap mL iodum 0,1 N
setara dengan 1,094 mL SO_2 pada suhu 0 ° dan tekanan 760 mm Hg

Wadah dan penyimpanan Dalam tabung silinder.

Benzaldehida P C_7H_6O; BM 106,12; [100-52-7]. Mengandung tidak kurang dari 98 % C_7H_6O.

Pemerian Cairan tidak berwarna, membiaskan cahaya dengan kuat.

Kelarutan Larut dalam air; bercampur dengan etanol, dengan eter, dengan minyak menguap dan dengan minyak lemak.

Bobot jenis <981> Antara 1,041 dan 1,046.

Indeks bias <1001> Antara 1,5440 dan 1,5465; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Asam hidrosianat Kocok 0,5 mL dengan 5 mL air, tambahkan 0,5 mL *natrium hidroksida LP* dan 0,1 mL *besi(II) sulfat LP* dan hangatkan hati-hati. Tambahkan *asam hidroklorida P* sedikit berlebih: tidak terjadi warna biru kehijauan atau terbentuk endapan biru dalam waktu 15 menit.

Penetapan kadar Pipet lebih kurang 1 mL dalam botol timbang bersumbat kaca yang telah ditara. Longgarkan sumbat, pindahkan botol timbang dan isinya ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL berisi 25 mL larutan *hidroksilamina hidroklorida* (yang dibuat dengan melarutkan 34,7 g *hidroksilamina hidroklorida P* dalam 160 mL air, tambahkan *etanol P* hingga 1000 mL, netralkan dengan penambahan *natrium hidroksida LP)* dan indikator *biru bromfenol LP*. Bilas bagian dalam labu dengan 50 mL pereaksi ini. Diamkan 10 menit, tambahkan 1 mL *biru bromofenol LP*, dan titrasi asam hidroklorida yang dibebaskan dengan *natrium hidroksida 1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan 106,1 mg C_7H_6O

Benzalkonium klorida P Gunakan *Benzalkonium Klorida* seperti tertera monografi Farmakope Indonesia VI.

Benzen P C_6H_6; BM 78,11; [71-43-2]; murni pereaksi.

Benzen 1,3-diol P Gunakan *resorsinol P*.

Benzensulfonil klorida P $C_6H_5SO_2Cl$; BM 176,62; [98-09-9].

Pemerian Cairan seperti minyak, tidak berwarna. Membeku pada suhu 0°.

Kelarutan Tidak larut dalam air dingin; larut dalam etanol dan dalam eter.

Jarak lebur <1021> Antara 14° dan 17°.

Jarak didih Antara 251° dan 252°; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi.*

Benzil benzoat P $C_6H_5CO_2.CH_2.C_6H_5$; BM 212,3

Pemerian Cairan seperti minyak.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 20°.

Bobot per mL <991> Lebih kurang 1,12 g.

Benziltrimetilamonium klorida P
$C_6H_5CH_2N(CH_3)_3Cl$; BM 185,69; [56-93-9]. Tersedia sebagai larutan 60% dalam air, mengandung 59,5% sampai 60,5%.

Pemerian Larutan, jernih, tidak berwarna, atau tidak lebih dari kuning lemah.

Penetapan kadar Pipet 2 mL ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan air sampai tanda. Pipet 20 mL larutan ke dalam labu Erlenmeyer 125 mL, tambahkan lebih kurang 30 mL air, kemudian 0,25 mL *diklorofluoresein LP* dan titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 18,57 mg $C_6H_5.CH_2N(CH_3)_3Cl$

Benzofenon P $(C_6H_5)_2CO$; BM 182,22; [119-61-9].

Pemerian Serbuk hablur putih.

Jarak lebur <1021> Antara 47° dan 49°.

Benzoil klorida P C_6H_5COCl; BM 140,57; [98-88-4]; murni pereaksi.

Benzoil peroksida P $C_{14}H_{10}O_4$; BM 242,2; [94-36-0].

Pemerian Granul putih atau hampir putih; setelah dikeringkan suhu lebur lebih kurang 104°. Untuk keamanan benzoil peroksida disimpan di tempat lembap dengan lebih kurang 23% b/b air.

Besi tereduksi P Fe; BM 55,85. Mengandung tidak kurang dari 93 % Fe.

Pemerian Serbuk halus abu-abu.

Besi(III) amonium sitrat P Mengandung Fe antara 16,5 % dan 18,5%.

Pemerian Sisik tipis tembus cahaya atau butiran berwarna merah atau serbuk kuning kecokelatan; meleleh dan terurai oleh cahaya.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Besi sitrat Larutkan 250 mg zat dalam 25 mL air tambahkan 1 mL *kalium heksasianoferat(II) LP*: tidak terbentuk endapan biru.

Tartrat Larutkan 1 g zat dalam 10 mL air; tambahkan 1 mL *kalium hidroksida LP*, didihkan untuk mengendapkan *besi(III) hidroksida*, jika perlu tambahkan lagi *kalium hidroksida LP*, untuk mengendapkan semua besi, saring dan filtrat dibuat sedikit asam dengan *asam asetat glasial P*. Tambahkan 2 mL *asam asetat glasial P*, dan biarkan selama 24 jam: tidak terbentuk endapan berupa hablur putih.

Timbal <401> Tidak lebih dari 20 bpj. Larutkan 1,0 g zat dalam 30 mL air, tambahkan 5 mL larutan *asam nitrat P* (1 dalam 21), didihkan perlahan-lahan selama 5 menit, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 50 mL: 20 mL larutan menunjukkan tidak lebih dari 0,008 mg Pb.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 25 mL air dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* dan 4 g *kalium iodida P*, sumbat labu, dan biarkan dalam gelap selama 15 menit. Tambahkan 100 mL air, dan titrasi iodum bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* dengan penambahan 3 mL *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir titrasi. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 5,585 mg Fe

Besi(II) amonium sulfat P $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2.6H_2O$; BM 392,14; [7783-85-9]; murni pereaksi.
Simpan terlindung dari cahaya.

Besi(III) amonium sulfat P $FeNH_4(SO_4)_2.12H_2O$; BM 482,19; [7783-83-7]; murni pereaksi.

Besi(III) amonium sulfat LP Larutkan 8 g *besi(III) amonium sulfat P* dalam air hingga 100 mL.

Besi(III) klorida P *Feri klorida P;* $FeCl_36H_2O$; BM 270,29; [10025-77-1]; murni pereaksi.

Besi(III) klorida LP Larutkan 9 g *besi(III) klorida P* dalam air hingga 100 mL.

Besi(III) klorida heksahidrat P Gunakan *Besi(III) klorida P*.

Besi(III) nitrat P $Fe(NO_3)_3.9H_2O$; BM 404,0; [10421-48-4]; murni pereaksi.

Besi(III) nitrat LP Larutan *besi (III) nitrat P 0,1% dalam asam nitrat 0,1%*.

Besi(II) sulfat P $FeSO_4.7H_2O$; BM 278,02; [7782-63-0]; murni pereaksi.

Besi(II) sulfat LP Larutkan 8 g hablur jernih *besi(II) sulfat P* dalam lebih kurang 100 mL air yang baru dididihkan dan didinginkan. Larutan dibuat segar.

Betametason P Gunakan *Betametason* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Betanaftol P Gunakan *2-naftol P*.

Betanaftol LP Gunakan *2-naftol LP*.

Bifenil P $C_{12}H_{10}$; BM 154,21; [92-52-4].

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, tidak berwarna sampai putih.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam eter.

Jarak lebur <1021> Antara 68° dan 72°.

Titik didih Lebih kurang 254°.

2,2'-Bipiridina P *α,α'-Dipiridil P*; $C_{10}H_8N_2$; BM 156,18; [366-18-7].

Pemerian Serbuk hablur, putih atau merah muda.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 69°.

Titik didih Lebih kurang 272°.

Kepekaan

Larutan A Larutkan 350 mg *besi(II) amonium sulfat P* dalam 50 mL air yang mengandung 1 mL *asam sulfat P*, dan tambahkan 500 mg *hidrazin sulfat P*, tambahkan air hingga 500 mL. Encerkan larutan ini dengan air dengan perbandingan 1 dalam 100 mL.

Larutan B Larutkan 8,3 g *natrium asetat P* dan 12 mL *asam asetat glasial P* dalam air hingga 100 mL. Tambahkan 1 mL larutan zat (1 dalam 1000) ke dalam campuran 10 mL air, 1 mL *Larutan A* dan 1 mL *Larutan B*: segera terjadi warna merah muda.

Kelarutan 100 mg zat larut sempurna dalam 10 mL air.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,2 %; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi.*

Biru asam 90 P *CI 42655*; *Biru berlian koomasi G*; $C_{47}H_{48}N_3NaO_7S_2$; BM 854.

Pemerian Serbuk cokelat tua dengan lembayung kemilau; beberapa partikel mempunyai kilat logam.

Identifikasi Serapan jenis A(1%, 1 cm) dari larutan 0,001% dalam larutan *Dapar fosfat pH 7,0* pada 577 nm: tidak kurang dari 500.

Biru bromofenol P Gunakan *Biru bromofenol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Biru bromofenol LP Larutkan 100 mg *biru bromofenol P* dalam 100 mL *etanol encer LP*, saring jika perlu.

Biru bromokresol P *Hijau bromokresol;* Gunakan *Biru bromokresol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Biru bromokresol LP Gunakan *Hijau bromokresol LP*.

Biru bromotimol P Gunakan *Biru bromotimol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator* dalam *Pereaksi, Indikator dan Larutan*.

Biru bromotimol LP Larutkan 100 mg *biru bromotimol P* dalam 100 mL *etanol encer P*, saring jika perlu.

Biru dekstran 2000 P [9049-32-5]. Dibuat dari dekstran yang mempunyai bobot molekul rata-rata lebih kurang 2×10^6 dengan penambahan kromofor polisiklik yang memberikan warna biru. Tingkat substitusinya adalah 0,017. Dekstran beku-kering larut mudah dan sempurna dalam larutan *natrium klorida P* 0,9%. Memenuhi uji serapan cahaya sebagai berikut: larutan 0,1% b/v dalam *dapar fosfat pH 7* menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 280 nm.

Biru hidroksi naftol LP Gunakan gerusan *biru hidroksi naftol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Biru metilen P $C_{16}H_{18}ClN_3S.3H_2O$; BM 373,90; [7220-79-3]. Mengandung tidak kurang dari 85%.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, warna hijau gelap, mengkilat seperti perunggu.

Kelarutan Satu gram zat larut dalam 25 mL air dan lebih kurang 65 mL etanol. Larut dalam kloroform.

Biru metilen LP Larutkan 125 mg *biru metilen P* dalam 100 mL *etanol P*, encerkan dengan *etanol P* hingga 250 mL.

Biru metiltimol P *[3H-2,1-Benzosatiol-3-ilidinbis(6-hidroksi-5-isopropil-2-metil-m-fenilin)metilennitrilo] tetra- asam asetat S,S-garam tetranatrium dioksida*; $C_{37}H_{40}N_2Na_4O_{13}S$; BM 845; [1945-77-3]; murni pereaksi.

Perubahan warna Dengan kalsium dalam larutan alkali memberikan warna biru, dengan dinatrium edetat berlebih larutan berwarna kelabu.

Biru metiltimol campuran P Campuran yang ter-diri dari 1 bagian *biru metiltimol P* dan 100 bagian *kalium nitrat P*.

Biru oraset B P Gunakan *Biru oraset B P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Biru oraset B LP Larutan *Biru oraset B P* dalam *asam asetat glasial P* (1 dalam 200).

Biru tetrazolium P *(3,3'-(3,3'-Dimetoksi[1,1'-bifenil]-4,4'-diil)bis[2,5-difenil-2H-tetrazolium] diklorida);* $C_{40}H_{32}Cl_2N_8O_2$; BM 727,64; [1871-22-3]

Pemerian Hablur kuning jeruk.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam kloroform dan dalam metanol; tidak larut dalam aseton dan dalam eter.

Kelarutan dalam metanol Larutkan 1 g zat dalam 100 mL *metanol P*: jernih.

Warna Ukur serapan larutan 1 g zat dalam 100 mL *metanol P* pada panjang gelombang 525 nm, gunakan air sebagai blangko: serapan tidak lebih dari 0,20.

Daya serap molar <1191> Daya serap molar dalam *metanol P* pada panjang gelombang 252 nm tidak kurang dari 50.000.

Uji kesesuaian

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison BPFI* yang sebelumnya dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam, larutkan dalam *etanol P* hingga kadar 10 µg per mL.

Prosedur Pipet 10 mL, 15 mL dan 20 mL *Larutan baku* masing-masing ke dalam labu Erlenmeyer bertutup kaca 50 mL. Tambahkan 10 mL dan 5 mL *etanol P* berturut-turut pada labu Erlenmeyer berisi 10 mL dan 15 mL *Larutan baku*. Goyang sampai bercampur. Pada masing-masing labu dan labu keempat yang berisi 20 mL *etanol P*, tambahkan 2 mL larutan yang dibuat dengan cara melarutkan 50 mg *biru tetrazolium P* dalam 10 mL *etanol P*, campur. Kemudian tambahkan 2 mL larutan yang dibuat dengan mengencerkan 1 mL *tetrametilamonium hidroksida LP* dengan *etanol P* hingga 10 mL. Campur dan diamkan di tempat gelap selama 90 menit dan tetapkan serapan ketiga *Larutan baku* steroid pada panjang gelombang 525 nm dengan menggunakan blangko larutan pada labu keempat. Buat kurva kalibrasi dengan serapan pada sumbu Y dan kadar hidrokortison pada sumbu X: serapan masing-masing larutan sebanding dengan kadar dan serapan larutan yang mengandung 200 µg hidrokortison tidak kurang dari 0,50.

Biru tetrazolium LP Larutkan 500 mg *biru tetrazolium P* dalam *etanol P* hingga 100 mL.

Biru tetrazolium alkalis LP Segera sebelum digunakan, campur 1 bagian larutan *biru tetrazolium P* 0,2% dalam *metanol P* dengan 3 bagian larutan *natrium hidroksida P* 12% dalam *metanol P*.

Biru timol P Gunakan *Biru timol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Biru timol LP (A) Larutkan 100 mg *biru timol P* dalam 2,15 mL *natrium hidroksida 0,1 M* dan 20 mL *etanol P* 96%. Setelah larut sempurna, tambahkan air hingga 100 mL. Lakukan uji kepekaan sebagai berikut: Campur 0,1 mL dan 100 mL *air bebas karbondioksida P* yang telah ditambah 0,2 mL *natrium hidroksida 0,02 M LV*: larutan berwarna biru. Untuk mengubah warna larutan menjadi kuning, diperlukan *asam hidroklorida 0,02 M LV*, tidak lebih dari 0,1 mL.

Biru timol LP Larutkan 100 mg *biru timol P* dalam 100 mL *etanol P*, saring jika perlu.

Biru toluidina P $(C_{15}H_{16}ClN_3S)_2.ZnCl_2$; BM 747,95; [6586-04-5].

Biru toluidina LP Larutkan 15 mg *biru toluidina P* dalam 1 mL *etanol P* dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Bismut oksinitrat P Gunakan *bismut subnitrat P*.

Bismut subnitrat P *Bismut(III) nitrat basa*; $Bi_5O(OH)_9(NO_3)_4$; BM 1461,99; [1304-85-4]

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air.

Bis(trimetilsilil)asetamida P *(N,O-Bis(trimetilsilil) il)-asetamida-BSA);* $CH_3CON[Si(CH_3)_3]_2$; BM 203,43; [10416-59-8]. Mengandung tidak kurang dari 90% $CH_3CON\ [Si(CH_3)_3]_2$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna. Segera terhidrolisis jika terpapar udara lembap. Lakukan penanganan di bawah gas nitrogen dan simpan di tempat sejuk.

Indeks bias <1001> Antara 1,4150 dan 1,4170; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan sejumlah zat ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor penghantar panas dan kolom baja tahan karat 3 mm x1,83 m berisi bahan pengisi 5% fase diam *G1* dengan partikel penyangga *S1A*. Pertahankan suhu injektor pada 160°. Atur suhu kolom dari 90° hingga 160° dengan kecepatan kenaikan suhu 4° per menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Dengan kondisi ini akan diperoleh waktu retensi lebih kurang 15 menit.

Bis(trimetilsilil)trifluoroasetamida P *BSTFA* $CF_3CON[Si(CH_3)_3]_2$; BM 257,40; [25561-30-2]. Mengandung tidak kurang dari 98% $CF_3CON[Si(CH_3)_3]_2$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna. Segera terhidrolisis jika terpapar udara lembap. Simpan di tempat sejuk.

Indeks bias <1001> Antara 1,3820 dan 1,3860; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan zat ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor penghantar panas dan

kolom baja tahan karat 3 mm x 1,83 m berisi bahan pengisi 5% fase diam *G1* dengan partikel penyangga *S1A*. Pertahankan suhu injektor pada 170°. Atur suhu kolom dari 70° hingga 140° dengan kecepatan kenaikan suhu 4° per menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Dengan kondisi ini akan diperoleh waktu retensi zat lebih kurang 15 menit.

Boron trifluorida P BF_3; BM 67,81; [7637-07-2]; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Brom P Br_2; BM 159,8; [7726-95-6].

Pemerian Cairan merah tua, berat dan berasap, sangat korosif terhadap kulit.

Bobot per mL Lebih kurang 3,1 g.

Pembuatan larutan brom 0,05 M; larutkan 3 g *kalium bromat P* dalam sejumlah tertentu air hingga 1000 mL. Larutan encer harus dibuat dengan menggunakan sejumlah tertentu pereaksi dengan perbandingan yang sesuai atau dengan pengenceran yang tepat.

Brom LP Larutkan 30 g *brom P* dan 30 g *kalium bromida P* dalam sejumlah air hingga 100 mL.

p-Bromoanilin P C_6H_6BrN; BM 172,02; [106-40-1]. Mengandung tidak kurang dari 98% C_6H_6BrN.

Pemerian Hablur putih hingga putih kotor.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam eter.

Jarak lebur <1021> Antara 60° dan 65°, dengan rentang 2°.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 650 mg zat, masukkan dalam wadah yang sesuai, dan larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial LP*. Tambahkan *kristal violet LP*, dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1N
setara dengan 17,20 mg C_6H_6BrN

p-Bromoanilin LP Tambahkan 8 g *p-bromoanilin P* ke dalam campuran 380 mL *asam asetat glasial P* jenuh *tiourea P*, 10 mL larutan *natrium klorida P* (1 dalam 5), 5 mL larutan *asam oksalat P* (1 dalam 20), dan 5 mL larutan *natrium fosfat dibasa P* (1 dalam 10) dalam botol kaca aktinik rendah. Campur dan biarkan semalam, sebelum digunakan. Lindungi dari cahaya dan gunakan sebelum 7 hari.

Brusin sulfat P $(C_{23}H_{26}N_2O_4)_2.H_2SO_4.7H_2O$; BM 1013,11; [5787-00-8]; murni pereaksi.

1-Butanol P Gunakan *butil alkohol P*.

2-Butanol P Gunakan *butil alkohol sekunder P*.

Butan-2-on P *Etil metil keton, Metil etil keton P;* $CH_3COC_2H_5$; BM 72,11; [78-93-3]; murni pereaksi.

Butil alkohol P *1-butanol P; Butil alkohol normal P;* $CH_3(CH_2)_2CH_2OH$; BM 74,12; [71-36-3]; murni pereaksi.

Butil alkohol normal P Gunakan *butil alkohol P*.

Butil alkohol sekunder P *2-Butanol P;* $CH_3CH_2CH(OH)CH_3$; BM 74,12; [78-92-2]; Gunakan *isobutil alkohol P*; murni pereaksi.

Butil alkohol tersier P *Butanol tersier P;* $(CH_3)_3COH$; BM 74,12; [75-65-0]; murni pereaksi.

n-Butilamin P $CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$; BM 73,14; [109-73-9].

Pemerian Cairan tidak berwarna hingga kuning pucat; mudah terbakar.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan etanol dan dengan eter.

Bobot jenis Lebih kurang 0,740.

Jarak destilasi <1011> *Metode I* Tidak kurang dari 95% terdestilasi antara 76° dan 78°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan dengan cara *Titrimetri*.

Klorida Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 1 g zat (1,5 mL).

Cemaran asam Pada 50 mL tambahkan 5 tetes larutan jenuh *azo violet P* dalam *benzen P*, titrasi cepat dengan *natrium metoksida 0,1 N LV* hingga terjadi warna biru tua. Gunakan nitrogen agar tidak menyerap karbon dioksida dari udara: diperlukan tidak lebih dari 1 mL *natrium metoksida 0,1 N* untuk netralisasi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Butil asetat P $CH_3COO(CH_2)_3CH_2$; BM 116,16; [123-86-4]; murni pereaksi.

Butil-eter P *n-Dibutil Eter P;* $C_8H_{18}O$; BM 130,23; [142-96-1]; murni pereaksi.

Butil hidroksianisol P Gunakan *Butil hidroksianisol* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Butil hidroksitoluen P Gunakan *Butil hidroksi-toluen* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

n-Butil klorida P *1-Klorobutan P;* C_4H_9Cl; BM 92,57; [109-69-3]; gunakan pelarut mutu KCKT.

Pemerian Cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna *[Peringatan Sangat mudah terbakar]*.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; bercampur dengan etanol dan eter.

Cairan lambung buatan LP Larutkan 2 g *natrium klorida P* dan 3,2 *g pepsin P* dalam 7 mL *asam hidroklorida P* dan air hingga 1000 mL. pH larutan lebih kurang 1,2.

Cairan usus buatan LP Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 250 mL air, campur dan tambahkan 77 mL *natrium hidroksida 0,2 N* dan 500 mL air. Tambahkan 10,0 g *pankreatin P*, campur dan atur pH hingga 6,8±0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,2 N* atau *asam hidroklorida 0,2 N*. Encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Dapar amonia pH 10,0 Larutkan 5,4 g *amonium klorida P* dalam 70 mL *amonium hidroksida 5 M*, dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Dapar amonia pH 10,9 Larutkan 6,75 g *amonium klorida P* dalam *amonium hidroksida P* hingga 100 mL.

Dapar amonia-amonium klorida pH 10,7 LP Larutkan 67,5 g *amonium klorida P* dalam air, tambahkan 570 mL *amonium hidroksida P*, dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Dapar asam asetat-amonium asetat LP Larutkan 77,1 g *amonium asetat P* dalam air, tambahkan 57 mL *asam asetat glasial P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Dapar asetat pH 2,45 LP Campur 200 mL *asam hidroklorida 1 N* dengan 200 mL *natrium asetat 1 N* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL. Segera sebelum digunakan atur pH hingga 2,45 dengan penambahan *asam hidroklorida 1 N* atau *natrium asetat 1 N*.

Dapar asetat pH 3,5 LP Larutkan 25 g *amonium asetat P* dalam 25 mL air, tambahkan 38 mL *asam hidroklorida 7 N*. Atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam hidroklorida 2 N* atau *amonium hidroksida 5 N* dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Dapar asetat pH 3,7 Larutkan 10 g *natrium asetat anhidrat P* dalam 300 mL air. Atur pH hingga 3,7 dengan penambahan *asam asetat glasial P* atau *natrium asetat anhidrat P* sebelum digunakan.

Dapar asetat pH 4,4 Larutkan 136 g *natrium asetat P* dan 77 g *amonium asetat P* dalam air, encerkan dengan air hingga 1000 mL. Tambahkan 250 mL *asam asetat glasial P* dan campur.

Dapar asetat pH 4,6 Larutkan 5,4 g *natrium asetat P* dalam 50 mL air, atur pH hingga 4,6 dengan penambahan *asam asetat glasial P* dan campur.

Dapar barbital pH 8,6 Pada 129 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, tambahkan *barbital natrium 0,1 M* hingga 1000 mL.

Dapar borat pH 8,0 Gunakan *Dapar borat alkalis* seperti yang tertera pada *Larutan dapar* dalam *Larutan.*

Dapar borat pH 9,0 Gunakan *Dapar borat alkalis* seperti yang tertera pada *Larutan dapar* dalam *Larutan.*

Dapar dietanolamin pH 10,0 Larutkan 96,4 g *dietanolamin P* dalam air hingga 400 mL. Tambahkan 0,5 mL larutan *magnesium klorida P* 18,6%, atur pH hingga 10,0 dengan penambahan *asam hidroklorida 1 N* dan encerkan dengan air hingga 500 mL.

Dapar fosfat pH 6,4 Campurkan 50 mL *kalium fosfat monobasa 0,2 M* dengan 12,60 mL *natrium hidroksida 0,2 N LV*, dan encerkan dengan air hingga 200 mL.

Dapar fosfat pH 7,6 Campurkan 50 mL *kalium fosfat monobasa 0,2 M* dengan 42,80 mL *natrium hidroksida 0,2 N LV* dan encerkan dengan air hingga 200 mL.

Dapar fosfat campuran pH 4,0 Larutkan 5,04 g *natrium fosfat dibasa dodekahidrat P* dan 3,01 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air secukupnya hingga 1000 mL dan atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Dapar fosfat campuran pH 7,0 mengandung azida Ke dalam 1000 mL larutan yang mengandung *natrium fosfat dibasa dodekahidrat P* 1,8% dan *natrium klorida P* 2,3%, tambahkan larutan *natrium fosfat monobasa dihidrat P* 0,78% dan larutan *natrium klorida P* 2,3% secukupnya (lebih kurang 280 mL) hingga pH 7,0. Larutkan sejumlah *natrium azida P* hingga kadar 0,02%.

Dapar fosfat campuran 1 M pH 8,0 Larutkan 136,1 g *kalium dihidrogen fosfat P* dalam air dan atur pH hingga 8,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Dapar fosfat-sitrat pH 7,2 Campur 87 mL larutan *dinatrium hidrogen fosfat P* 7,15 % dengan 13 mL larutan *asam sitrat P* 2,1%.

Dapar fosfat-sitrat pH 7,6 Larutkan 67,1 g *dinatrium hidrogen ortofosfat P* dan 1,33 g *asam sitrat P* dalam air hingga 1000 mL.

Dapar glisin Campur 42 g *natrium bikarbonat P* dengan 180 mL air dan tambahkan larutan yang mengandung 37,5 g *glisin P* dan 15 mL *amonium hidroksida P* dalam 180 mL air. Encerkan dengan air hingga 500 mL dan kocok hingga larut sempurna.

Dapar imidazol pH 6,5 Larutkan 6,81 g *imidazol P*, 1,23 g *magnesium sulfat P* dan 0,73 g *kalsium sulfat P* dalam 752 mL *asam hidroklorida 0,1 M* encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Dapar imidazol pH 7,3 Larutkan 3,4 g *imidazol P* dan 5,8 g *natrium klorida P* dalam air, tambahkan 18,6 mL *asam hidroklorida 1 M* encerkan dengan air hingga 1000 mL. Atur pH jika perlu.

Dapar tris-glisin pH 8,3 Encerkan 6 g *tris (hidroksimetil)metilamina P* dan 28,8 g *glisin P* dalam air hingga 1000 mL. Encerkan 1 bagian volume larutan dengan 10 bagian volume air segera sebelum digunakan.

Dapar tris-klorida pH 7,5 0,05 M Larutkan 6,057 g *tris (hidroksimetil)metilamina P* dan 4,97 g *natrium klorida P* dalam air. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Dapar untuk sampel

Tris (hidroksimetil)metilamina P	1,5 g
Asam hidroklorida 1 M	12 mL
Urea P	96 g
Air secukupnya hingga	200 mL

Dekstran biru 2000 P Gunakan *Biru dekstran 2000 P*.

Dekstrosa P Gunakan *D-glukosa P*.

Dekstrosa anhidrat P *D-Glukosa anhidrat;* $C_6H_{12}O_6$; BM 180,16; murni pereaksi.

Deniges, pereaksi Gunakan *Raksa(II) sulfat LP*.

3,3'-Diaminobenzidina hidroklorida P $(NH_2)_2C_6H_3$ $C_6H_3(NH_2)_2.4HCl$; BM 360,11; [7411-49-6]

Pemerian Hablur bentuk jarum, putih sampai cokelat kekuningan (kadang-kadang ungu).

Kelarutan Larut dalam air. Stabil dalam pelarut organik tetapi tidak stabil dalam pelarut air pada suhu ruang.

Zat tak larut Tidak lebih dari 1 mg (0,05%); lakukan penetapan dengan melarutkan 2 g zat dalam 100 mL air tanpa pemanasan dan segera saring.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 1 mg (0,05%); lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 2 g zat.

Uji kesesuaian untuk penetapan selenium Larutkan 1,633 g *asam selenit P* (H_2SeO_3) dalam air hingga 1000 mL. Encerkan 10 mL larutan ini dengan air hingga 1000 mL, hingga diperoleh larutan yang mengandung 0,010 mg per mL Se. Masukkan 1 mL larutan ke dalam gelas piala 100 mL, tambahkan 2 mL larutan *asam format P* (1 dalam 7) dan encerkan dengan air hingga 50 mL. Tambahkan 2 mL larutan *3,3'-diamino-benzidina hidroklorida P* (1 dalam 200) dan diamkan selama 30 - 50 menit. Atur pH antara 6 dan 7 dengan *amonium hidroksida 6 N*. Masukkan ke dalam corong pisah 125 mL, tambahkan 10 mL *toluen P*, dan kocok kuat selama 30 menit: terjadi warna kuning terang dalam lapisan toluen. Blangko mengandung diaminobenzidina hidroklorida tanpa baku selenium, diperlakukan dengan cara yang sama: tidak terjadi warna dalam lapisan toluen.

Wadah dan penyimpanan Simpan larutan air dalam lemari pendingin.

2,3-Diaminonaftalen P $C_{10}H_{10}N_2$; BM 158,20; [771-97-1]; murni pereaksi.

Diamonium hidrogen fosfat P Gunakan *amonium fosfat dibasa P*.

o-Dianisidina dihidroklorida P $C_{14}H_{16}N_2O_2.2HCl$; BM 317,21. Mengandung tidak kurang dari 98% $C_{14}H_{16}N_2O_2.2HCl$.

Pemerian Hablur kuning pucat.

Kelarutan Larut dalam air. Larutan 500 mg dalam 25 mL air: larut sempurna dan jernih.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, larutkan dalam 100 mL air dan tambahkan 50 mL *etanol P*. Jika sudah terlarut sempurna titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,5 N
setara dengan 158,6 mg $C_{14}H_{16}N_2O_2.2HCl$

2,6-Dibromokuinon-klorimida P *2,6-Dibromo-N-kloro-p-benzakuinon imina; Pereaksi DBQ;* $O:C_6H_2Br_2:NCl$; BM 299,35; [537-45-1].

Pemerian Serbuk hablur kuning.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida encer.

Jarak lebur <1021> Antara 82º dan 84º.

Kelarutan dalam etanol Larutan 100 mg zat dalam 10 mL *etanol P*: tidak lebih keruh dari kekeruhan lemah.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 1 mg (0,2%); lakukan pemijaran seperti tertera pada *Uji Umum*

untuk Pereaksi, menggunakan 500 mg zat dengan 0,5 mL *asam sulfat P*.

Kepekaan Ke dalam 10 mL larutan dalam air yang mengandung 0,01 mg *fenol P* tambahkan 0,3 mL dapar natrium borat (dibuat dengan melarutkan 2,84 g hablur *natrium borat P* dalam 90 mL air hangat, tambahkan 8,2 mL *natrium hidroksida 1 N* dan encerkan dengan air hingga 100 mL) dan 0,1 mL larutan 10 mg zat dalam 20 mL *etanol P*: terjadi warna biru terang dalam waktu 10 menit.

Dibutilamin P $C_8H_{19}N$; BM 129,24; [111-92-2].

Pemerian Cairan tak berwarna.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar secara *Kromatografi gas* seperti yang tertera *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler 0,25 mm × 30 m yang disalut dengan 1 µm *G2*. Gunakan gas pembawa *helium P*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 200°,300°dan 100°. Naikkan suhu 10° per menit hingga 200°. Suntikkan sejumlah volume zat ke dalam kromatograf. Respons puncak $C_8H_{19}N$ tidak kurang dari 99% dari semua respons puncak.

Indeks bias <1001> Antara 1,415 dan 1,419.

n-Dibutil eter P *Butil eter*; $C_8H_{18}O$; BM 130,23; [142-96-1]; murni pereaksi.

Dibutil ftalat P $C_{16}H_{22}O_4$; BM 278,34; [84-74-2]; Mengandung tidak kurang dari 98% $C_{16}H_{22}O_4$.

Pemerian Cairan jernih tidak berwarna.

Indeks bias <1001> Antara 1,491 dan 1,493; lakukan penetapan pada suhu 20º.

Kandungan asam Tidak lebih dari 0,02%. Timbang saksama lebih kurang 10 g zat dan larutkan dalam 100 mL campuran *etanol P-eter P* (1:1). Tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi segera dengan *kalium hidroksida-etanol 0,05 N LV*.

Tiap mL kalium hidroksida-etanol 0,05 N
setara dengan 4,15 mg asam ftalat

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 2 g zat dalam labu yang sesuai, tambahkan 25 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 30 mL *isopropanol P*, campur. Digesti campuran pada suhu mendekati mendidih selama 30 menit, kemudian dinginkan dalam tangas air hingga suhu ruang. Tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *asam sulfat 1 N LV* hingga warna merah muda hilang. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam sulfat 1 N
setara dengan 139,2 mg $C_{16}H_{22}O_4$

Dietanolamina P $C_4H_{11}NO_2$; BM 105,1; [111-42-2] murni pereaksi.

Pemerian Cairan kental tidak berwarna atau sedikit kuning atau hablur yang mudah meleleh atau larut, suhu lebur lebih kurang 28º.

Bobot per mL Lebih kurang 1,09.

pH <1071> pH larutan 5% antara 10,0 dan 11,5.

Dietilamina P $(C_2H_5)_2NH$; BM 73,14; [109-89-7]. Mengandung tidak kurang dari 99,0% $(C_2H_5)_2NH$; murni pereaksi.

Pemerian Cairan tidak berwarna; mudah terbakar; alkali kuat. *Dapat mengiritasi kulit dan selaput mukosa*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

N,N-Dietilanilina P $C_6H_5N(C_2H_5)_2$; BM 149,23; [91-66-7].

Pemerian Cairan kuning muda sampai merah tua.

Indeks bias <1001> Antara 1,5405 dan 1,5425; lakukan penetapan pada suhu 20º.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan sejumlah zat uji (lebih kurang 0,2 µl) ke dalam kromatograf dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 3 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 20% fase diam *G16* dengan partikel penyangga *S1A*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa, laju alir lebih kurang 40 mL per menit. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom masing-masing pada 250º, 310º dan 140º. dan naikkan suhu kolom 6º per menit hingga 200º. Luas puncak N,N-dietilanilina dengan waktu retensi lebih kurang 4,9 menit tidak kurang dari 99% dari luas total puncak.

Dietil eter P Gunakan *etil eter P*.

Dietil eter anhidrat P Gunakan *etil eter anhidrat P*.

Difenilamin P $(C_6H_5)_2NH$; BM 169,23; [122-39-4]; murni pereaksi.

Difenilamin LP Larutkan 1,0 g *difenilamin P* dalam 100 mL *asam sulfat P*. Larutan harus tidak berwarna.

Difenil eter P *Fenil eter P*; $(C_6H_5)_2O$; BM 170,21; [101-84-8].

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam asam asetat glasial dan dalam sebagian besar pelarut organik.

Jarak lebur <1021> Antara 26º dan 28º.

Titik didih Lebih kurang 259º.

Difenilkarbazida P *1,5-Difenilkarbohidrazida*; $(C_6H_5NHNH)_2CO$; BM 242,28; [140-22-7]; murni pereaksi.

Difenilkarbazida LP Larutkan 0,2 g *difenilkarbazida P* dalam 10 mL *asam asetat glasial P* dan encerkan dengan *etanol mutlak P* hingga 100 mL.

Difenilkarbazon P *Senyawa difenilkarbazon dengan s-difenilkarbazida (1:1);* $C_6H_5NHNHCON{:}NC_6H_5.C_6H_5NHNHCONHNHC_6H_5$; BM 482,54; [538-62-5]; murni pereaksi.

Difenilkarbazon LP Larutkan 1,0 g hablur *difenilkarbazon P* dalam 75 mL *etanol P*, kemudian tambahkan *etanol P* hingga 100 mL.

Wadah dan Penyimpanan Dalam botol berwarna cokelat.

Digesti pankreatin kasein P *Tripton P*; suatu pepton bakteriologi.

Pemerian Serbuk kuning keabu-abuan, bau khas, tetapi tidak busuk.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol dan dalam eter.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 75 mg (15%); lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat dengan 1 mL *asam sulfat P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100º sampai bobot tetap.

Kandungan mikroba Tidak lebih dari 10^4 koloni per g.

Kandungan nitrogen Antara 9,0% dan 14,0% N; lakukan penetapan dengan metode Kjeldahl.

Amino Nitrogen Antara 5,0% dan 5,6%.

Digesti papaik tepung kedelai P Zat nutrisi mudah larut yang diperoleh dari reaksi enzim papain pada tepung kedelai yang dimurnikan dan dipekatkan. Mengandung fermentasi karbohidrat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100º sampai bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 75 mg (15%); lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat dengan 1 mL *asam sulfat P*.

Kandungan mikroba Tidak lebih dari 10^4 koloni per g.

Kandungan nitrogen Tidak kurang dari 8,5%; lakukan penetapan dengan metode Kjeldahl menggunakan zat yang telah dikeringkan pada suhu 105º sampai bobot tetap.

Amino Nitrogen Antara 1,8% dan 3,2%.

Digesti peptik jaringan hewan P Suatu pepton bakteriologi.

Pemerian Serbuk, cokelat; bau khas, tetapi tidak busuk.

Kelarutan Larut dalam air, tidak larut dalam etanol dan dalam eter. Larutan (2 dalam 100) yang telah diotoklaf: jernih dan bereaksi netral atau hampir netral.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100º sampai bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 75 mg (15%); lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat dengan 1 mL *asam sulfat P*.

Kandungan mikroba Tidak lebih dari 10^4 koloni per g.

Kandungan nitrogen Antara 9,0% dan 14,0% N; lakukan penetapan dengan metode Kjeldahl menggunakan zat yang telah dikeringkan pada suhu 105º sampai bobot tetap.

Amino Nitrogen Antara 2,7% dan 3,7%.

Diisopropil eter P *Isopropil eter P*; $[(CH_3)_2CH]_2O$; BM 102,18; [108-20-3].

Pemerian Cairan tidak berwarna, mudah mengalir.

Kelarutan Sukar larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol dan dengan eter. Sangat mudah terbakar. *[Catatan Tidak boleh digunakan jika dekat api. Tidak boleh diuapkan hingga mendekati kering, karena cenderung terbentuk peroksida yang mudah meledak]*.

Bobot jenis <981> Antara 0,716 dan 0,720.

Jarak destilasi <1011> *Metode II* Tidak kurang dari 95% terdestilasi pada suhu 65º dan 70º.

Peroksida Ke dalam gelas ukur bersumbat kaca yang telah dicuci, dan dibilas dengan sejumlah zat, masukkan 10 mL zat, tambahkan 1 mL larutan segar *kalium iodida P* (1 dalam 10). Kocok dan diamkan selama 1 menit: tidak terjadi warna kuning pada kedua lapisan (lebih kurang 0,001% sebagai H_2O_2).

Sisa penguapan [Catatan Jika ada peroksida, jangan dilakukan prosedur ini] Tidak lebih dari 1 mg (0,01%), lakukan penetapan dengan menguapkan 14 mL (10 g) zat dalam cawan dangkal yang telah ditara dan dikeringkan pada suhu 105º selama 1 jam.

Keasaman Tambahkan 2 tetes *biru bromotimol LP* ke dalam 10 mL air dalam labu Erlenmeyer 50 mL bersumbat kaca, dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,010 N LV* sampai tepat berwarna biru setelah dikocok kuat. Tambahkan 5 mL zat dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,010 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,30 mL untuk mengembalikan warna biru (0,005% sebagai CH_3COOH). *[Catatan Untuk penetapan secara spektrofotometri gunakan diisopropil eter yang memenuhi persyaratan sebagai berikut]:*

Serapan Serapan pada 255 nm tidak lebih dari 0,2; gunakan air sebagai blangko dan kuvet kuarsa 10 mm.

Dikalium fosfat P Gunakan *kalium fosfat dibasa P*.

Dikalium hidrogen fosfat P Gunakan *kalium fosfat dibasa P*.

o-Diklorobenzen P $C_6H_4Cl_2$; BM 147,00; [95-50-1]. Mengandung tidak kurang dari 98% $C_6H_4Cl_2$.

Pemerian Cairan jernih, berwarna cokelat muda kekuningan dan bau aromatik. Mendidih pada suhu lebih kurang 180º.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol dan dengan eter.

Bobot jenis <981> Antara 1,299 dan 1,301.

Indeks bias <1001> Antara 1,548 dan 1,550 pada suhu 25º.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 50 mg (0,005%); lakukan penetapan dengan menguapkan 80 mL zat pada tangas uap dan keringkan pada 105º selama 1 jam.

Keasaman Tambahkan *fenolftalein LP* pada 25 mL *metanol P*, dan titrasi dengan *kalium hidroksida-etanol 0,02 N LV* sampai warna merah muda tetap selama 15 detik. Pipet 25 mL zat ke dalam larutan, campur, hindari kontak dengan udara dan titrasi dengan *kalium hidroksida-etanol 0,02 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 2,2 mL untuk mengembalikan warna merah muda (lebih kurang 0,005%).

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi gas-cair* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>, menggunakan peralatan dan kondisi yang sesuai.

1,2-Dikloroetan P Gunakan *etilen diklorida P*.

Diklorofluoresein P $C_{20}H_{10}Cl_2O_5$; BM 401,20; [76-54-0]. *[Catatan Spesifikasi ini berlaku untuk isomer 4,5 dan 2,7 dari diklorofluoresein yang sesuai untuk pembuatan diklorofluoresein LP]*.

Pemerian Serbuk hablur, jingga pucat.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 1 mg (0,5%); lakukan pemijaran seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 200 mg zat dengan 5 tetes *asam sulfat P*.

Kepekaan Larutkan 100 mg zat dalam 60 mL *etanol P*, tambahkan 2,5 mL *natrium hidroksida 0,1N* dan encerkan dengan air hingga 100 mL. Tambahkan 1 mL larutan ini pada larutan kalium iodida yang dibuat dengan melarutkan 100 mg *kalium iodida P* yang ditimbang saksama dan telah dikeringkan pada suhu 105º sampai bobot tetap, dalam 50 mL air yang mengandung 1 mL *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga warna endapan berubah dari jingga kuning pucat menjadi merah muda. Volume *perak nitrat 0,1 N LV* yang diperlukan dan volume yang dihitung tidak lebih 0,10 mL lebih besar dari volume yang dihitung berdasarkan pada kandungan kalium iodida dalam zat yang telah dikeringkan seperti ditetapkan menurut *Penetapan kadar* yang tertera pada *Kalium Iodida* dalam Farmakope Indonesia VI.

Diklorofluoresein LP Larutkan 100 mg *diklorofluoresein P* dalam 60 mL *etanol P*, tambahkan 2,5 mL *natrium hidroksida 0,1 N*, campur, dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Diklorokuinonkloroimina P Gunakan *2,6-dikloro-kuinon-klorimida P*.

2,6-Diklorokuinon-klorimida P *2,6-Dikloro-N-kloro-p-benzakuinon imina*; $O{:}C_6H_2Cl_2{:}NCl$; BM 210,44.

Pemerian Serbuk hablur, kuning pucat.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida encer.

Kelarutan dalam etanol Larutan 100 mg zat dalam 10 mL *etanol P*: larut sempurna dan jernih.

Jarak lebur <1021> Antara 65º dan 67º.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 1 mg (0,2%); lakukan penetapan dengan memijarkan 500 mg zat dengan 0,5 mL *asam sulfat P*.

Kepekaan memenuhi syarat uji *kepekaan* yang tertera pada *2,6-dibromokuinon-klorimida P*.

Diklorometan P Gunakan *metilen klorida P*.

Diklorotetra fluoroetan P Gunakan *Diklorotetra fluoroetan* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

p-Dimetilaminobenzaldehida P $(CH_3)_2NC_6H_4CHO$; BM 149,19; [100-10-7]; murni pereaksi.

p-Dimetilaminobenzaldehida LP Larutkan 125 mg *p-dimetilaminobenzaldehida P* dalam campuran dingin 65 mL *asam sulfat P* dan 35 mL air, tambahkan 0,05 mL *besi(III) klorida LP*. Gunakan dalam 7 hari.

p-Dimetilaminosinamaldehida P $(CH_3)_2NC_6H_4$ CH: CHCHO; BM 175,23.

Pemerian Serbuk, kuning jingga

Kelarutan Larut dalam aseton, dalam alkohol dan dalam benzen.

Jarak lebur <1021> Antara 132° dan 136°.

N,N Dimetilanilina P $C_6H_5N(CH_3)_2$; BM 121,18; [121-69-7].

Pemerian Cairan kuning muda. Cairan jernih, tidak berwarna bila baru didestilasi, tetapi kemudian menjadi kemerahan atau cokelat kemerahan.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam asam mineral encer.

Bobot jenis <981> Lebih kurang 0,960.

Suhu beku <1101> Lebih kurang 2º.

Indeks bias <1001> Antara 1,5571 dan 1,5591; lakukan penetapan pada suhu 20º.

Jarak didih Destilasi 100 mL zat: perbedaan antara suhu terdestilasi, jika destilasi 1 mL dan 95 mL, tidak

lebih dari 2,5º. Suhu didih pada tekanan 760 mmHg 194,2º; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Hidrokarbon Larutkan 5 mL zat dalam campuran 10 mL *asam hidroklorida P* dan 15 mL air: terjadi larutan jernih dan tetap jernih pada pendinginan sampai lebih kurang 10º.

Anilina atau monometilanilina Masukkan 5 mL zat ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 5 mL larutan *anhidrida asetat P* dalam *benzen P* (1 dalam 10), campur dan diamkan selama 30 menit. Tambahkan 30 mL *natrium hidroksida 0,5 N LV*, kocok dan tambahkan *fenolftalein LP*, titrasi dengan *asam hidroklorida 0,5 N LV*: memerlukan tidak lebih dari 0,30 mL *natrium hidroksida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan sejumlah zat (lebih kurang 0,2 µl) ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 3 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 20% fase diam *G16* dengan partikel penyangga *S1A*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa, laju alir lebih kurang 40 mL per menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 250º dan 310º. Atur suhu awal kolom 50º dan naikkan 10º per menit hingga 200º. Luas puncak N,N-dimetilanilina dengan waktu retensi lebih kurang 11,5 menit tidak kurang dari 99% dari luas total puncak.

N,N-Dimetilasetamida P C_4H_9NO; BM 87,12; [127-19-5]. Gunakan pereaksi mutu KCKT atau spektrofotometri.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air dan dengan beberapa pelarut organik.

Dimetilformamida P *N,N-Dimetilformamida;* $HCON(CH_3)_2$; BM 73,09; [68-12-2]; murni pereaksi.

Dimetilglioksima P; $C_4H_8N_2O_2$; BM 116,1; [95-45-4]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih atau hablur tidak berwarna.

Suhu lebur Lebih kurang 240° dengan peruraian.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,05%.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dingin; sukar larut dalam air mendidih, larut dalam etanol.

N,N-Dimetiloktilamina P $C_{10}H_{23}N$; BM 157,30; [7378-99-6].

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Indeks bias <1001> 1,4243; lakukan penetapan pada suhu 20º.

Dimetil sulfoksida P Gunakan *metil sulfoksida P*. Serapan maksimum pada panjang gelombang 262 nm, 270 nm, 290 nm dan lebih besar dari 340 nm berturut-turut adalah 1,0; 0,46; 0,16 dan 0,01. Gunakan air sebagai pembanding.

1,2-Dimetoksietan P $C_4H_{10}O_2$; BM 90,12; [110-71-4].

Pemerian Cairan jernih tidak berwarna, bau eter sangat tajam.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol; larut dalam pelarut hidrokarbon. Dapat membentuk peroksida.

Jarak didih Tidak kurang dari 95% terdestilasi pada suhu antara 83º dan 86º; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Indeks bias <1001> Antara 1,379 dan 1,381; lakukan penetapan pada suhu 20º.

Keasaman Pada 20 mL tambahkan *biru bromofenol LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,020 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 2 mL (lebih kurang 0,015% sebagai CH_3COOH).

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,2%.

N,N Dimetiloktilamin P $C_{10}H_{23}N$; BM 157,30; [7378-99-6].

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Indeks bias <1001> 1,4243; lakukan penetapan pada 20º.

Dinatrium edetat P Gunakan *dinatrium etilendiaminatetraasetat P.*

Dinatrium etilendiaminatetraasetat P *Garam natrium asam (etilendinitrilo)tetraasetat dihidrat; Dinatrium edetat* , $C_{10}H_{14}N_2O_8Na_2.2H_2O$; BM 372,24; murni pereaksi.

Dinatrium etilendiaminatetraasetat LP (*Dinatrium edetat LP)* Larutkan 1 g *dinatrium etilendiaminatetraasetat P* dalam 950 mL air, tambahkan 50 mL *etanol P*, dan campur.

Dinatrium fosfat P Gunakan *natrium fosfat dibasa P*.

Dinatrium hidrogen fosfat P Gunakan *natrium fosfat dibasa P*.

Dinatrium hidrogen sitrat P $C_6H_6Na_2O_7$. $1\frac{1}{2}H_2O$; BM 263,1; [144-33-2]; murni pereaksi.

2,4-Dinitrofenilhidrazin P 2,4-$C_6H_3(NO_2)_2NHNH_2$; BM 198,14; [119-26-6]; mengandung tidak kurang dari 97%, gunakan pereaksi yang sesuai.

Pemerian Hablur merah jingga; jika dilihat di bawah mikroskop terlihat sebagai bentuk jarum warna kuning jeruk.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol; agak sukar larut dalam asam anorganik encer.

2,4-Dinitroflurobenzen P *1-Fluoro-2,4-dinitrobenzen P;* $C_6H_3FN_2O_4$; BM 186,10; [70-34-8]; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Pemerian Padatan kuning muda.

Dioksan P *Dietilen dioksida; 1,4-dioksan P;* $C_4H_8O_2$; BM 88,11; [123-91-1]; murni pereaksi.

α-α'-Dipiridil P Gunakan *2,2'-bipiridina P*.

Dipikrilamina P Gunakan *heksanitrodifenilamina P*.

Disiandiamida P $H_2NC(=NH)NHCN$; BM 84,08; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur putih.

Suhu lebur Lebih kurang 211º.

5,5-Ditiobis (asam 2-nitrobenzoat) P *3-karboksi-4-nitrofenil disulfida; Pereaksi Ellman*; $C_{14}H_8N_2O_8S_2$; BM 396,35; [69-78-3].

Pemerian Sebuk kuning

Titik leleh Lebih kurang 242°

Kelarutan Agak sukar larut dalam etanol.

Ditizon P *Difeniltiokarbazon; Asam fenilazotioformat 2-fenilhidrazida;* $C_6H_5N{:}NCSNHNHC_6H_5$; BM 256,32; [60-10-6]; murni pereaksi.

Ditizon LP (A) Buat larutan segar *ditizon P* 0,05% dalam *kloroform P*.

Ditizon LP Larutkan 25,6 mg *ditizon P* dalam 100 mL *etanol P*. Simpan di tempat dingin dan gunakan dalam 2 bulan.

Dodesil natrium sulfonat P *Natrium 1-dodekanasufonat ; Garam natrium Asam 1-dodekanasulfonat,;* $C_{12}H_{25}SO_3Na$; BM 272,38; [2386-53-0]; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Pemerian Padatan, serbuk putih.

Kelarutan Satu gram zat larut dalam 50 mL air hangat menghasilkan larutan jernih, tidak berwarna.

Titik didih Lebih dari 300°.

Domifen bromida P $C_{22}H_{40}BrNO$; BM 414,5; [538-71-6]; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

n-Dotriakontana P $C_{32}H_{66}$; BM 450,9; [544-85-4]; gunakan mutu peraksi yang sesuai.

Pemerian Lempeng, putih atau hampir putih.

Jarak lebur <1021> Lebih kurang 69º.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam heksana.

Dragendorff LP Campur 850 mg *bismut subnitrat P* dengan 40 mL air dan 10 mL *asam asetat glasial P* (*Larutan A*). Larutkan 8 g *kalium iodida P* dalam 20 mL air (*Larutan B*). Campur volume sama *Larutan A* dan *Larutan B* sebagai larutan persediaan yang dapat disimpan selama beberapa bulan dalam botol cokelat. Campur 10 mL larutan persediaan dengan 20 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 100 mL.

Ekstrak daging sapi P Kaldu daging sapi konsentrat diperoleh dengan mengekstraksi daging sapi segar tanpa lemak, dengan cara merebus dalam air dan menguapkan kaldu pada suhu rendah dalam hampa udara sampai terbentuk residu kental berbentuk pasta. Masa berbentuk pasta, berwarna cokelat kekuningan sampai cokelat tua, bau dan rasa seperti daging, sedikit asam. Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat.

Larutan uji Larutkan 25 g zat dalam air hingga 250 mL. Diperoleh larutan yang jernih dan bebas endapan.

Penetapan kadar nitrogen dari zat larut dalam etanol Tidak kurang dari 60 mg; lakukan penetapan sebagai berikut: masukkan sejumlah filtrat etanol, dan hasil pencucian dari uji *Zat tak larut dalam etanol*, setara dengan 1 g zat padat larut dalam etanol, ke dalam labu Kjeldahl 500 mL. Tambahkan lebih kurang 10 g serbuk *kalium sulfat P* dan 20 mL *asam sulfat P*. Panaskan campuran pada suhu rendah hingga busa berkurang, kemudian naikkan suhu dan didihkan sampai campuran menjadi kuning pucat atau hampir tidak berwarna. Dinginkan labu, tambahkan lebih kurang 250 mL air dan tambahkan hati-hati larutan *natrium hidroksida P* (3 dalam 10) sampai bersifat basa, kemudian tambahkan lagi 5 mL. Sambungkan segera labu dengan pendingin hingga ujung pipa tempat destilat menetes terbenam di bawah permukaan 50 mL *asam sulfat 0,1 N LV* di dalam labu penampung. Destilasi campuran hingga diperoleh lebih kurang 100 mL destilat yang ditampung dalam larutan asam. Tambahkan *merah metil LP* dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

Tiap mL asam sulfat 0,1 N
setara dengan 1,401 mg N

Penetapan kadar nitrogen sebagai amonia Masukkan 100 mL *Larutan uji* ke dalam labu Kjeldahl 500 mL, tambahkan 5 g *barium karbonat P* dan 100 mL air, sambungkan labu pada pendingin hingga ujung pipa tempat destilat menetes terbenam di bawah larutan 50 mL *asam sulfat 0,1 N LV* di dalam labu penampung. Destilasi campuran hingga diperoleh lebih kurang 100 mL destilat yang ditampung dalam larutan asam, tambahkan *merah metil LP*, dan titrasi kelebihan asam dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

Tiap mL asam sulfat 0,1 N
setara dengan 1,703 mg NH_3

Jumlah amonium hidroksida tidak lebih dari 0,35% dari padatan jumlah dalam *Larutan uji* yang digunakan.

Padatan jumlah Tidak kurang dari 75%; ratakan 10 mL *Larutan uji* di atas pasir atau asbes bersih dan kering, yang telah ditara dalam cawan porselen, dan keringkan pada suhu 105º selama 16 jam. Residu tidak kurang dari 750 mg.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 30% dari padatan jumlah. Pijarkan residu yang diperoleh dari uji *Padatan jumlah.*

Klorida terhitung sebagai natrium klorida Larutkan abu yang diperoleh dari uji *Sisa pemijaran* dalam lebih kurang 50 mL air dan masukkan secara hati-hati ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan beberapa tetes *asam nitrat P* dan 10 mL *perak nitrat 0,1 N LV*. Tambahkan air sampai tanda, kocok. Saring ke dalam labu kering melalui penyaring kering, buang 10 mL filtrat pertama. Pada 50 mL filtrat berikutnya, tambahkan 1 mL *besi(III) amonium sulfat LP* dan titrasi dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV*.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,844 mg NaCl

Bobot klorida yang terhitung sebagai natrium klorida, jika dikalikan 2, tidak lebih dari 6% dari padatan jumlah.

Zat tak larut dalam etanol Pipet 25 mL *Larutan uji* ke dalam labu Erlenmeyer 100 mL, tambahkan 50 mL *etanol P*, kocok kuat. Kumpulkan endapan dalam penyaring seimbang, cuci tiga kali, tiap kali dengan campuran 2 volume *etanol P* dan 1 volume air, keringkan pada suhu 105º selama 2 jam. Bobot endapan, menunjukkan zat padat tidak larut dalam etanol: tidak lebih dari 10% dari padatan jumlah dari *Larutan uji* yang digunakan.

Nitrat Didihkan 10 mL *Larutan uji* selama 1 menit dengan 1,5 g *arang aktif P*, tambahkan air untuk mengganti bagian air yang menguap, saring. Tambahkan 1 tetes filtrat pada 3 tetes larutan *difenilamina P* (1 dalam 100) dalam *asam sulfat P*: tidak terjadi warna biru.

Ekstrak ragi P Turunan sel ragi *(Saccharomyces)* seperti pepton, yang larut dalam air, dibuat dalam kondisi optimum, dijernihkan dan dikeringkan hingga diperoleh serbuk kuning kemerahan sampai cokelat: bau khas tetapi tidak berbau busuk. Larutan dalam air, bereaksi agak asam, dan berwarna kuning sampai cokelat. Tidak mengandung karbohidrat yang ditambahkan: 1 g ekstrak ragi setara dengan tidak kurang dari 7,5 g ragi.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5%; lakukan pengeringan pada suhu 105º sampai bobot tetap.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 15%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat dengan 1 mL *asam sulfat P*.

Klorida Tidak lebih dari 5% Cl, dihitung sebagai natrium klorida; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Kandungan nitrogen Antara 7,2% dan 13,0% N; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, dengan metode Kjeldahl menggunakan zat yang telah dikeringkan pada suhu 105º sampai bobot tetap.

Kandungan mikroba Tidak lebih dari 10^4 koloni per g.

Amino Nitrogen Antara 6,0% dan 6,9%.

Emas klorida P *Asam kloraurat;* $HAuCl_4.3H_2O$; BM 393,83; [16903-35-8]; murni pereaksi.

Emas klorida LP Larutkan 1 g *emas klorida P* dalam 35 mL air.

Enzim basa fosfatase P; murni pereaksi, dari usus asli.

Eosin Y P *Eosin kekuningan Y; Natrium Tetrabromo Fluorosein;* $C_{20}H_6Br_4Na_2O_5$; BM 691,85; [17372-87-1]

Pemerian Serbuk atau lempengan merah sampai merah kecokelatan.

Kelarutan Larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Sifat warna Larutan (1 dalam 500) berwarna kekuningan sampai merah keunguan dengan fluoresensi kehijauan. Larutan (1 dalam 12.0000) dalam *etanol P* berwarna merah muda sampai merah keunguan dengan fluoresensi kuning kehijauan. Penambahan asam mineral pada larutan (1 dalam 100) membentuk endapan jingga sampai jingga kemerahan dari tetrabromofluoresein. Pada penambahan 2 mL larutan jenuh *natrium hidroksida P* pada 10 mL larutan (1 dalam 100) terbentuk endapan merah.

Eosin Y LP *Indikator adsorpsi* Larutkan 50 mg *eosin Y P* dalam 10 mL air.

Eriokrom sianin R P $C_{23}H_{15}Na_3O_9S$; BM 536,40; [3564-18-9]

Pemerian Serbuk merah cokelat

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Daya larut 200 mg zat dalam 100 mL air membentuk larutan jernih dan bebas dari zat yang tidak larut selama 30 menit.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* sampai bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Antara 42,0% dan 44,0% bobot kering (hasil teoritis ± 42,9% Na_2SO_4); lakukan

penetapan menggunakan 500 mg zat dengan penambahan 1 mL *asam sulfat P* dan 2 mL *asam nitrat P*.

Kepekaan Tambahkan 2 mL larutan (1 dalam 1000) pada 1 mL larutan *alumunium sulfat P* (1 dalam 10.000), panaskan pada suhu 37° ± 3° selama 5 menit, dinginkan, dan tambahkan 1 mL *natrium asetat LP*: akan terbentuk warna merah tua hingga ungu-merah dalam waktu tidak lebih dari 5 menit.

Eriokrom sianin R LP Larutkan 750 mg *eriokrom sianin R P* dalam 200 mL air, tambahkan 25 g *natrium klorida P*, 25 g *amonium nitrat P*, dan 2 mL *asam nitrat P*, dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Etanal P Gunakan *asetaldehida P*.

Etanol P *Alkohol P; Etil alkohol P;* C_2H_5OH; BM 46,07; [64-17-5]. Gunakan *Etanol* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Etanol 70%, 80%, 90% Campur *etanol P* dan air dengan perbandingan seperti *Tabel* berikut: pengukuran dilakukan pada suhu 25°.

Persen volume C_2H_5OH pada suhu 15,56°	Bobot jenis pada suhu 25°	Perbandingan relatif		Jumlah mL etanol 94,9% yang dibutuhkan per 100 mL
		Etanol P (mL)	Air (mL)	
70	0,884	38,6	15	73,7
80	0,857	45,5	9,5	84,3
90	0,827	51	3	94,8

Perbandingan etanol dan air yang digunakan untuk menyiapkan larutan diatas atau larutan dengan persentase lain ditentukan sebagai berikut. Hitung jumlah air dalam mL, untuk dicampur dengan 100 mL etanol dengan rumus:

$$\left[94{,}9\left({}^{d}/_{c}\right) - 0{,}8096\right] 100$$

94,9 adalah persentase (v/v) C_2H_5OH dalam etanol; *0,8096* adalah bobot jenis etanol 94,9%; *d* adalah tabel bobot jenis larutan yang mengandung C_2H_5OH, *c* % (v/v) yang diperoleh dari tabel alkoholmetrik dan *100* adalah volume etanol yang digunakan dalam mL.

Etanol absolut P Gunakan *etanol mutlak P*.

Etanol bebas aldehida LP Larutkan 2,5 g *timbal(II) asetat P* dalam 5 mL air, tambahkan pada 1000 mL *etanol P* dalam botol bersumbat kaca, dan campur. Larutkan 5 g *kalium hidroksida P* dalam 25 mL *etanol P* hangat, dinginkan, dan tambahkan perlahan-lahan sambil diaduk ke dalam larutan *timbal(II) asetat P* dalam etanol tersebut. Setelah 1 jam kocok kuat, biarkan semalam, enaptuangkan beningan dan destilasi untuk mendapatkan etanol bebas aldehida.

Etanol dehidrat P Gunakan *etanol mutlak P*.

Etanol encer LP Gunakan *etanol encer* seperti yang tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Etanol mutlak P *Etanol absolut; Etil alkohol absolut; Etanol dehidrat;* C_2H_5OH; BM 46,07; murni pereaksi.

Etanol netral Pada sejumlah *etanol P* tambahkan 2 atau 3 tetes *fenolftalein LP* dan *natrium hidroksida 0,02 N* atau *0,1 N* secukupnya hingga terjadi warna merah muda pucat. Buat *etanol netral P* segera sebelum digunakan.

Eter P Gunakan *etil eter P*.

Eter bebas peroksida P Kocok 1000 mL *eter P* dengan 20 mL larutan *besi(II) sulfat P* dalam air (30 g dalam 55 mL) dan 3 mL *asam sulfat P*, hingga tidak terbentuk warna biru bila sejumlah kecil zat dikocok dengan larutan *kalium iodida P* 2% dan 0,1 mL *kanji LP*.

Eter minyak tanah P *Petroleum eter P*; murni pereaksi.

Pemerian Cairan tidak berwarna, mudah menguap, sangat mudah terbakar, diperoleh dari minyak tanah, terdiri dari campuran hidrokarbon parafin rendah, seperti fraksi berikut:

Jarak didih	Bobot per mL
30° sampai 40°	Lebih kurang 0,63 g
40° sampai 60°	Lebih kurang 0,64 g
50° sampai 70°	Lebih kurang 0,66 g
60° sampai 80°	Lebih kurang 0,67 g
80° sampai 100°	Lebih kurang 0,70 g
100° sampai 120°	Lebih kurang 0,72 g
120° sampai 160°	Lebih kurang 0,75 g

Eter mutlak P *Etil eter anhidrat P; Eter absolut; Dietil eter anhidrat;* $(C_2H_5)_2O$; BM 74,12; [60-29-7]; murni pereaksi.

Etil alkohol P Gunakan *Etanol* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Etil alkohol absolut P Gunakan *etanol mutlak P*.

Etil asetat P $CH_3COOC_2H_5$; BM 88,11; [141-78-6]; murni pereaksi.

Etil benzoat P $C_9H_{10}O_2$; BM 150,17; [93-89-0].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna. Berbau aromatis.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol, dengan kloroform, dan dengan eter.

Indeks bias <1001> Antara 1,5048 dan 1,5058; lakukan penetapan pada suhu 20º.

Penetapan kadar Lakukan penetapan kadar dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan zat secukupnya ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan kolom baja tahan karat 3 mm x 2,4 m berisi bahan pengisi 20% fase diam *G16* dengan partikel penyangga *S1A*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Pertahankan suhu injektor, kolom dan detektor masing-masing pada 180º, 195º dan 250º. Luas puncak etil benzoat tidak kurang dari 98% dari jumlah luas puncak.

Etil eter P *Dietil eter P; eter P*; $(C_2H_5)_2O$; BM 74,12; [60-29-7]; murni pereaksi.

Etil eter anhidrat P *Dietil eter anhidrat P*; *Eter mutlak P*; $(C_2H_5)_2O$; BM 74,12;[60-29-7]; murni pereaksi.

N-Etilmaleimid P *1-etil-1H-pirol 2,5-dion*, $C_6H_7NO_2$; BM 125,12; [128-53-0]; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Jarak lebur <*1021*> Antara 43° dan 47°.

Etil metil keton P Gunakan *butan-2-on P*

Etil sianoasetat P $CNCH_2COOC_2H_5$; BM 113,11; [105-56-6].

Pemerian Cairan tidak berwarna sampai kuning pucat. Pada tekanan atmosfer, mendidih antara 205° dan 209° disertai peruraian. Pada tekanan 10 mmHg terdestilasi pada suhu lebih kurang 90°.

Kelarutan Sukar larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol dan eter.

Bobot jenis <981> Antara 1,057 dan 1,062.

Keasaman Larutkan 2 mL zat dalam 25 mL *etanol netral P*, tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 1,5 mL *natrium hidroksida 0,10 N* untuk terjadi warna merah muda.

Etilen oksida P *Oksiran*; C_2H_4O; BM 44,05; [75-21-8]; murni pereaksi.

Pemerian Gas tidak berwarna, titik cair lebih kurang 12º.

Etilen oksida dalam metilen klorida P (50 mg per mL); gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Etilen diklorida P *1,2-Dikloroetan P*; $C_2H_4Cl_2$; BM 98,96; [107-06-2]; murni pereaksi.

Etilendiamina P *1,2-Diaminoetan*; $C_2H_8N_2$; BM 60,10; [107-15-3]. Mengandung tidak kurang dari 99% $C_2H_8N_2$.

Etilen glikol P $HOCH_2CH_2OH$; BM 62,07; [107-21-1].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, agak kental, higroskopis.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam benzen, sedikit larut dalam eter; dapat bercampur dengan air dan etanol.

Bobot jenis Lebih kurang 1,11.

Jarak didih Antara 194° dan 200°.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 5,5 mg (0,005%). Uapkan 100 mL (110 g) zat di dalam cawan penguap yang telah ditara di atas nyala api hingga uap terus terbakar setelah api dimatikan. Biarkan uap terbakar hingga zat habis. Pijarkan pada suhu 800 ± 25° selama 1 jam, dinginkan dan timbang.

Keasaman Tidak lebih dari 0,01% sebagai CH_3COOH. Tambahkan 0,2 mL *merah fenol LP* pada 50 mL air dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* sampai titik akhir berwarna merah. Tambahkan 50 mL (55 g) zat dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 1 mL untuk terjadinya kembali warna merah.

Klorida Tidak lebih dari 0,025 mg klorida (5 bpj); lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 4,5 mL (5 g) zat.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,20%.

1-Etilkuinaldinium iodida P $C_{12}H_{14}IN$; BM 299,15; [606-55-3]. Mengandung tidak kurang dari 97,0% $C_{12}H_{14}IN$.

Pemerian Padatan, berwarna hijau kuning.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 290 mg zat, larutkan dalam 100 mL air, dan tambahkan 10 mL *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri menggunakan elektroda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 29,92 mg $C_{12}H_{14}IN$

Etilparaben P Gunakan *Etilparaben* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Faktor Xa (Faktor X teraktivasi) untuk uji Antifaktor Xa P Faktor Xa adalah enzim proteolitik yang diperoleh dari plasma sapi, untuk memecah protrombin menjadi thrombin. Faktor Xa adalah suatu glikoprotein dengan bobot molekul 40.000. Satu unit faktor Xa adalah jumlah Faktor X teraktivasi (55.000 Da waktu nonaktif) yang terkandung dalam 1 mL plasma normal. Dengan elektroforesis-gel seperti tertera pada *Elektroforesis* <831>, protein utama

penyusun tidak kurang dari 90% dari zona protein total. Di dalam Faktor Xa untuk uji Anti-faktor Xa, enzim diaktifkan oleh bisa ular Russel, kemudian zat pengaktivasi dihilangkan dengan cara kromatografi. Sediaan distabilkan dengan albumin sapi dan dibekukeringkan. Aktivitas spesifik Faktor Xa untuk uji Anti-Faktor Xa sesuai dengan tidak kurang dari 40 unit Faktor Xa FI per mg protein, jika diuji dengan cara berikut: Campur 0,1 mL larutan jenuh sefalin yang berasal dari tromboplastin otak kelinci (setara dengan tromboplastin dari lebih kurang 20 mg serbuk aseton otak kelinci per mL) dalam plasma sapi dan 0,1 mL *kalsium klorida 0,025 M*, segera tambahkan 0,1 mL larutan Faktor Xa yang sesuai dengan kadar 0,01 mg protein spesifik per mL dan simpan pada suhu 37º: terjadi penjendalan dalam 15 detik. Faktor Xa untuk uji Anti-faktor Xa di dalam larutan yang mengandung 0,4 unit Faktor Xa FI per mL dalam dapar pH 8,4 seperti tertera pada monografi *Heparin Natrium* memenuhi uji bebas thrombin: tidak terjadi penjendalan dari kelebihan fibrinogen murni dalam waktu 24 jam jika disimpan pada suhu 20° tanpa ion kalsium.

Fast blue B, garam P *Garam biru B tahan cuci P; Garam biru tidak luntur;* $C_{14}H_{12}N_4O_2.ZnCl_4$; BM 475,47; [91-91-8].

Pemerian Serbuk hijau.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 110° selama 1 jam.

Serapan Larutkan 50 mg zat dalam 100 mL air. Dalam wadah lain larutkan 100 mg *2-naftol P* dalam 100 mL *2-metoksietanol P*. Pipet 5 mL larutan uji dan 10 mL larutan *2-naftol P* ke dalam labu tentukur 100-mL, dan encerkan dengan *aseton P* sampai tanda. Buat blangko, pipet 5 mL air dan 10 mL larutan *2-naftol P* ke dalam labu tentukur 100-mL lain dan encerkan dengan *aseton P* sampai tanda. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 545 nm: serapan tidak kurang dari 0,80.

Fast blue BB, garam P ($(C_{17}H_{18}ClN_3O_3)_2.ZnCl_2$; BM 831,89; [15710-69-7].

Pemerian Serbuk kuning.

Jarak lebur Lebih kurang 162º dengan peruraian.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air.

Klorida Tidak kurang dari 15% klorida. Timbang saksama lebih kurang 80 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambah 25 mL *aseton P*, 25 mL air dan 500 mg *natrium nitrat P*. Aduk hingga larut. Titrasi dengan *perak nitrat 0,01 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko.

Fehling, Larutan Gunakan *tembaga(II) tartrat alkali LP*.

1,10-Fenantrolin P *Ortofenantrolin*; $C_{12}H_8N_2.HCl$; BM 198,22; [5144-89-8]; murni pereaksi.

Fenantrolin monohidroklorida monohidrat P $C_{12}H_8N_2.HCl.H_2O$; BM 234,69; [3829-86-5]; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Fenetil alkohol P $C_8H_{10}O$; BM 122,16; [60-12-8]; murni pereaksi.

Fenil eter P Gunakan *difenil eter P*.

3-Fenilfenol P *m-Fenilfenol P*; $C_6H_5C_6H_4OH$; BM 170,21; [580-51-8].

Pemerian Serbuk kristal putih atau hampir putih.

Jarak lebur <1021> Antara 76° dan 79°.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan larutan zat secukupnya ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler 0,25 mm x 30 m berisi bahan pengisi fase diam *G1*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 250° dan 310°. Pertahankan suhu kolom pada 150° dan naikkan suhu 15° per menit hingga 250°. Luas puncak fenilfenol tidak kurang dari 98% dari total luas puncak.

m-Fenilfenol P Gunakan *3-Fenilfenol P*.

Fenilhidrazin hidroklorida P; $C_6H_5NHNH_2.HCl$; BM 144,60; [59-88-1]; mengandung tidak kurang dari 99%.

Pemerian Serbuk, putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Fenilhidrazin-asam sulfat LP Larutkan 65 mg *fenilhidrazin hidroklorida P* dalam 100 mL campuran volume sama *asam sulfat P* dan air yang sudah didinginkan.

Fenilmerkuri nitrat P Gunakan *Fenilraksa(II) nitrat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Fenoksibenzamina hidroklorida P *[N-(2-kloro-etil)-N-(1-metil-2-fenoksietil) benzilamina hidroklorida]*; $C_{18}H_{22}ClNO.HCl$; BM 340,29; [63-92-3]

Pemerian Serbuk hablur putih.

Suhu lebur <1021> Antara 137° dan 140°.

Serapan jenis 1%, 1 cm; serapan jenis dalam *kloroform P* pada rentang panjang gelombang 272 nm sampai 290 nm adalah 178.

Fenol P [108-95-2]; murni pereaksi.

.

Fenol murni Gunakan *fenol P* yang dimurnikan dengan cara sebagai berikut: Refluks sejumlah tertentu zat dalam alat refluks gelas. Lelehkan fenol dan refluks selama 20 menit dengan mengalirkan *nitrogen P* ke dalam fenol yang meleleh. Hentikan aliran nitrogen, dan lakukan destilasi lagi dengan perbandingan refluks 10:1. Hangatkan 3 g fenol yang telah didestilasi dengan 10 mL *asam sulfat P*, pada suhu 95°C selama 10 menit: warna campuran tidak lebih tua dari warna asam dengan volume yang sama.

Fenol cair P Gunakan *Fenol Cair* yang tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Fenolftalein P Gunakan *Fenolftalein P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Fenolftalein LP Larutkan 1 g *fenolftalein P* dalam 100 *etanol P*.

Fenolftalein encer LP Larutkan 1 g *fenolftalein P* 0,1% dalam *etanol 80% P*. Lakukan uji kepekaan sebagai berikut: Campur 0,1 mL larutan dan 100 mL *air bebas karbon dioksida P*: larutan tidak berwarna. Untuk mengubah warna larutan menjadi merah muda: diperlukan *natrium hidroksida 0,02 M* tidak lebih dari 0,2 mL.

Fenol sulfonftalein LP Gunakan *merah fenol LP* seperti tertera pada *Indikator* dan *Kertas Indikator*.

Feri klorida P Gunakan *besi(III) klorida P*.

Feroin P Kompleks Tris (1,10-fenantrolin)-besi(II) sulfat yang dibuat dengan cara sebagai berikut: Larutkan 700 mg *besi(II) sulfat P* dalam lebih kurang 70 mL air dan tambahkan 1,5 g *1,10-fenantrolin P* dan air hingga 100 mL.

Daya kepekaan terhadap serium(IV) Tambahkan 0,1 mL larutan dan 0,15 mL larutan *osmium tetraoksida P* 1% pada 50 mL *asam sulfat 2 N*. Tambahkan 0,1 mL *amonium serium(IV) nitrat 0,1 M*. Warna berubah dari merah menjadi biru muda.

Feroin LP Larutkan 0,7 g *besi(II) sulfat P* dan 1,76 g *o-fenantrolin monoklorida monohidrat P* dalam air, encerkan dengan air sampai 100 mL.

Floroglusinol P *Benzen 1,3,5-triol*; $C_6H_6O_3.2H_2O$; BM 162,14; [6099-90-7]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur putih atau kuning pucat.

Kelarutan Larut dalam etanol dan sukar larut dalam air.

Suhu lebur Lebih kurang 223°.

Fluoksimesteron P Gunakan *Fluoksimesteron* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Fluoreskamina P $C_{17}H_{10}O_4$; BM 278,26; [38183-12-9]. Mengandung tidak kurang dari 99% $C_{17}H_{10}O_4$.

Pemerian Serbuk, putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam metilen klorida; larut dalam etanol dan sukar larut dalam kloroform.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 600 mg zat, larutkan dalam 75 mL *dimetilformamida P* dan titrasi dengan *litium metoksida 0,1 N LV* hingga berwarna biru, menggunakan larutan *biru timol P* 1% dalam *dimetilformamida P* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL litium metoksida 0,1 N
setara dengan 27,83 mg $C_{17}H_{10}O_4$

1-Fluoro-2,4 dinitrobenzen P $C_6H_3FN_2O_4$; BM 186,1; [70-34-8]; murni pereaksi.

Pemerian Hablur, gumpalan atau cairan, kuning pucat, melepuhkan kulit, uap dapat merangsang keluarnya air mata.

Suhu lebur Lebih kurang 29°.

Bobot per mL Lebih kurang 1,48 g.

Indeks bias Lebih kurang 1,569.

Folin-Ciocalteu fenol LP Ke dalam labu 1500 mL, masukkan 100 g *natrium tungstat P*, 25 g *natrium molibdat P*, 700 mL air, 50 mL *asam fosfat P*, dan 100 mL *asam hidroklorida P*. Refluks campuran dengan hati-hati selama lebih kurang 10 jam, kemudian tambahkan 150 g *litium sulfat P*, 50 mL air, dan beberapa tetes *brom P*, didihkan campuran, tanpa kondensor, selama lebih kurang 15 menit, atau hingga kelebihan brom hilang. Dinginkan, dan encerkan dengan air hingga 1000 mL, dan saring: filtrat tidak memberikan warna kehijauan. Sebelum digunakan encerkan 1 bagian filtrat dengan 1 bagian air.

Formaldehida P HCHO; BM 30,03; murni pereaksi.

Formaldehida LP Gunakan larutan *formaldehida P*.

Formamida P $HCONH_2$; BM 45,04; [75-12-7]; murni pereaksi.

Sediaan untuk penetapan kadar digitoksin Formamida untuk penetapan kadar digitoksin harus bebas amonia. Perlakukan formamida sebagai berikut: kocok sejumlah formamida dengan *kalium karbonat anhidrat P* sejumlah lebih kurang 10% dari bobot formamida, selama 15 menit, dan saring. Destilasi filtrat dalam alat destilasi yang semuanya terbuat dari kaca, di dalam hampa udara pada tekanan

lebih kurang 25 mmHg atau kurang. Buang bagian pertama destilat yang mengandung air, dan kumpulkan fraksi dengan titik didih lebih kurang 115° pada tekanan 25 mmHg atau pada suhu 101° dan tekanan 12 mmHg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Formamida anhidrat P $HCONH_2$; BM 45,04; [75-12-7]; gunakan formamida dengan kadar air kurang dari 0,1%.

Fosfor pentoksida P *Anhidrida fosfat P*; P_2O_5; BM 141,94; murni pereaksi.

o-Ftalaldehida P *Ftalat dikarbokaldehida;* $C_6H_4(CHO)_2$; BM 134,13; [643-79-8]; murni pereaksi.

Ftalat dikarbokaldehida P Gunakan *o-Ftalaldehida P*.

Fukhsin basa P Gunakan *Magenta basa P*.

Fukhsin-asam sulfit LP Larutkan 200 mg *fukhsin basa P* dalam 120 mL air panas dan biarkan dingin. Tambahkan larutan 2 g *natrium sulfit anhidrat P* dalam 20 mL air, kemudian tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*. Encerkan dengan air hingga 200 mL, biarkan selama paling sedikit 1 jam. Larutan dibuat segar.

Furfural P *2-Furankarboksilaldehid; 2-furaldehid;* C_4H_3OCHO; BM 96,08; [98-01-1]; murni pereaksi.

Galaktosa P *D-Galaktosa*; $C_6H_{12}O_6$; BM 180,2; [59-23-4].

Pemerian Serbuk hablur berwarna putih.

Suhu lebur Lebih kurang 164°.

Rotasi jenis $[\alpha]^{20}D$ Lebih kurang + 80° (10% b/v dalam air mengandung 0,05% NH_3).

Garam natrium asam 1-pentasulfonat P Gunakan *natrium 1-pentanasulfonat P*.

Garam natrium asam kromotropat P *Dinatrium 4,5-dihidroksinaftalena-2,7-disulfonat*; $C_{10}H_6Na_2O_8S_2.2H_2O$; BM 400,3; [5808-22-0]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk, berwarna cokelat muda.

Garam biru B tahan cuci P Gunakan *Fast blue B, garam P*.

Garam empedu P Garam empedu adalah empedu sapi pekat, dengan kandungan utama natrium desoksikolat, yang ditetapkan sebagai asam kolat. Mengandung tidak kurang dari 45% asam kolat.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol; larutan berbusa kuat jika dikocok.

Zat tak larut Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 5 g zat dalam 100 mL *etanol P* (84 dalam 100), jika perlu hangatkan untuk membantu pelarutan. Saring dalam waktu 15 menit melalui penyaring yang telah ditara, cuci beberapa kali, tiap kali dengan sejumlah kecil *etanol P* (84 dalam 100) hingga cucian terakhir tak berwarna atau praktis tidak berwarna. Kemudian keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam dan timbang.

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *asam kolat P*, larutkan dalam larutan *asam asetat P* (6 dalam 10) hingga 100 mL. Simpan dalam lemari pendingin.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam 50 mL larutan *asam asetat P*, (6 dalam 10) saring larutan jika perlu, masukkan ke dalam labu tentukur 100 mL. Cuci wadah dan penyaring beberapa kali dengan sejumlah kecil larutan *asam asetat P* (6 dalam 10) sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini, encerkan dengan larutan *asam asetat P* (6 dalam 10) hingga 100 mL.

Prosedur Pipet masing-masing 1 mL *Larutan baku* dan *Larutan uji*, masukkan secara terpisah ke dalam 2 tabung reaksi sepadan. Ke dalam tiap tabung tambahkan 1 mL larutan segar *furfural P* (1 dalam 100), segera letakkan dalam tangas es selama 5 menit, tambahkan ke dalam masing-masing tabung 13 mL asam sulfat encer yang dibuat dengan mencampur secara hati-hati 50 mL *asam sulfat P* dengan 65 mL air. Letakkan tabung ke dalam tangas air pada suhu 70° selama 10 menit. Segera pindahkan ke dalam tangas air selama 2 menit, dan ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 670 nm. Hitung jumlah dalam mg asam kolat ($C_{24}H_{40}O_5$), dalam garam empedu yang digunakan dengan rumus:

$$500\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

A_U dan A_S berturut turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Garam fast blue B P Gunakan *Fast blue B, garam P*.

Garam nitroso R P Gunakan *Nitroso R, garam P*.

Gelatin LP *[Untuk penetapan kadar injeksi kortikotropin]* Larutkan 340 g prekursor gelatin yang telah diperlakukan dengan asam (Tipe A) dalam air hingga 1000 mL. Panaskan larutan dalam otoklaf pada suhu 115° selama 30 menit setelah mencapai

115°. Dinginkan dan tambahkan 10 g *fenol P* dalam 1000 mL air.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kedap, tidak tembus cahaya. Harus didestilasi sebelum digunakan.

Glioksal-bis(-2-hidroksianil) P *Bis(-2-hidroksifenil-imino)etana;* $C_{14}H_{12}N_2O_2$; BM 240,3; murni pereaksi.

Suhu lebur Lebih kurang 200°.

Gliserol P *Gliserin P*; *Propana-1,2,3-triol*; $C_3H_8O_3$; BM 92,10; [56-81-5]; murni pereaksi.

Pemerian Cairan kental tidak berwarna.

Bobot per mL Lebih kurang 1,26 g.

Glisin P Gunakan *Glisin* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Gliserin P Gliserol; [56-81-5]; murni pereaksi.

Gliserin basa LP Pada 200 g *gliserin P* tambahkan air hingga diperoleh bobot total 235 g. Kemudian tambahkan 140 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 50 mL air.

D-Glukosa P *Dektrosa P;* $C_6H_{12}O_6$; BM 180,2; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur atau granul, putih.

Kelarutan Larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol.

Rotasi jenis Lebih kurang +52,5° (10% dalam air yang mengandung ammonium hidroksida lebih kurang 0,2%).

Granul Zink P *Gunakan zink, granul P*.

Guanin hidroklorida P $C_5H_5N_5O.HCl.H_2O$; BM 205,60; [635-39-2].

Pemerian Serbuk hablur, putih. Melebur di atas 250° disertai peruraian.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam air yang diasamkan dan dalam *natrium hidroksida LP*. Larutan ini tidak mengendap dengan *iodum LP* atau *kalium raksa(II) iodida LP*, tetapi membentuk endapan dengan *trinitrofenol LP*.

Sisa pemijaran Dapat diabaikan; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 100 mg zat.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Heksadesil heksadekanoat P *Heksadesil palmitat*; *setil palmitat*; $C_{32}H_{64}O_2$; BM 480,85; [540-10-3]; Gunakan mutu yang sesuai.

Heksametildisilazana P $C_6H_{19}NSi_2$; BM 161,39; [999-97-3]; Mengandung tidak kurang dari 95% $C_6H_{19}NSi_2$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,0025%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 200 g zat dalam cawan yang telah ditara, uapkan di atas tangas uap sampai kering. Keringkan residu pada suhu 105° selama 1 jam, dinginkan dan timbang.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan zat secukupnya ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2 mm x 1,8 m, berisi fase diam *G3* dengan partikel penyangga *S1*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 40 mL per menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 100° dan 310°. Suhu kolom dimulai pada suhu 35° selama 5 menit, kemudian naikkan suhu dengan kecepatan 8° per menit hingga 200°.

Heksamin P Gunakan *Metenamin P*.

n-Heksana P; C_6H_{14}; BM 86,18; [110-54-3]; (Untuk digunakan dalam spektrofotometri) gunakan *heksan P*.

Heksana P (Mutu sesuai untuk spektrofotometri ultraviolet); biasanya merupakan campuran dari beberapa isomer heksana (C_6H_{14}), terutama n-heksana dan metilsiklopentana (C_6H_{12}); murni pereaksi.

Heksana pelarut P *Petroleum benzin*; *Petroleum eter P*, *Ligroin*; [8032-32-4]; murni pereaksi.

Pemerian Cairan jernih, mudah menguap, berbau seperti eter lemah atau bau seperti petroleum.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; larut dalam etanol mutlak; dapat bercampur dengan eter, dengan kloroform, dengan benzen dan dengan sebagian besar minyak lemak dan minyak atsiri. *[Perhatian Cairan sangat mudah terbakar. Jauhkan dari nyala api dan simpan di tempat sejuk, dalam wadah tertutup rapat]*.

Heksanitrodifenilamina P *Dipikrilamina P*; $C_{12}H_5N_7O_{12}$; BM 439,21; [131-73-7].

Pemerian Serbuk atau prisma kuning emas, mudah meledak; umumnya mengandung tidak kurang 15% air untuk menghindari bahaya meledak.

Kelarutan Tidak larut dalam air, dalam etanol, dalam aseton dan dalam eter; larut dalam asam asetat glasial dan dalam larutan alkali.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 16%.

Heksilamina P *1-Aminoheksan*; $C_6H_{15}N$; BM 101,19; [111-26-2]; pereaksi sesuai mutu; mengandung tidak kurang dari 99%.

Helium P Gunakan *Helium* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

n-Heptan P *Gunakan n-Heptan untuk kromatografi P.*

n-Heptan untuk kromatografi P C_7H_{16}; BM 100,21; [142-82-5].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, mudah menguap, mudah terbakar; bau khas. Terutama terdiri dari C_7H_{16}. Gunakan mutu kromatografi atau KCKT dengan kadar tidak kurang dari 99%.

Hidrazin hidrat P, 85% dalam air $(NH_2)_2.H_2O$; BM 50,06; [7803-57-8]; Mengandung tidak kurang dari 83% $(NH_2)_2.H_2O$.

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Penetapan kadar Timbang saksama 600 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Pipet 10 mL ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 1,0 g *natrium bikarbonat P* dan 50 mL *iodum 0,1 N LV*. Titrasi kelebihan iodum dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* menggunakan indikator *kanji LP*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL iodum 0,1 N
setara dengan 1,252 mg $(NH_2)_2.H_2O$

Hidrazin sulfat P $(NH_2)_2.H_2SO_4$; BM 130,12; [10034-93-2]; murni pereaksi. *[Perhatian Hati-hati dalam penggunaan karena diduga karsinogen].*

Hidrogen peroksida P H_2O_2; BM 34,01; [7722-84-1]; murni pereaksi. Kadar antara 29,0% dan 32%.

Hidrogen peroksida LP Gunakan *Larutan Topikal Hidrogen Peroksida* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Hidrogen sulfida P H_2S; BM 34,08; [7783-06-4].

Pemerian Gas tidak berwarna, bau khas, beracun, lebih berat dari udara. Dibuat dengan mencampur *besi(II) sulfida* dengan *asam sulfat encer* atau *asam hidroklorida encer*. Jenis sulfida lain, yang dapat menghasilkan hidrogen sulfida dengan asam encer, dapat digunakan. Dapat juga berupa gas mampat dalam tabung.

Kelarutan Larut dalam air.

Hidrogen sulfida LP Larutan jenuh hidrogen sulfida, yang dibuat dengan mengalirkan H_2S ke dalam air dingin. Simpan dalam botol berwarna gelap, isi hampir penuh. Larutan tidak boleh digunakan lagi jika tidak berbau H_2S kuat, dan tidak segera membentuk endapan sulfur jika ditambahkan kepada *besi(III) klorida LP* volume sama. Simpan di tempat gelap dan dingin.

4-Hidroksiasetofenon P $C_8H_8O_2$; BM 136,15 [99-93-4]; murni pereaksi..

Pemerian Serbuk abu-abu.

Suhu lebur Lebih kurang 109°.

4-Hidroksibifenil P bifenil-4-ol; 4-Fenilfenol; $C_6H_5.C_6H_4.OH$; BM 170,2; [92-69-3]; murni pereaksi.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 166°.

Hidroksilamin hidroklorida P $NH_2OH.HCl$; BM 69,49;[5470-11-1]; murni pereaksi.

Hidroksilamin hidroklorida LP Larutkan 3,5 g *hidroksilamin hidroklorida P* dalam 95 mL *etanol P* 60%, dan tambahkan 0,5 mL larutan *biru bromfenol P* (1 dalam 1000) dan *kalium hidroksida etanol 0,5 N* hingga larutan berwarna kehijauan. Kemudian tambahkan *etanol P* 60% hingga 100 mL.

Hidroksitoluen terbutilasi P *2,6-Di-tersier-butil-p-kresol*; butil hidroksi toluen; $C_{15}H_{24}O$ BM 220,4; [128-37-0]; murni pereaksi.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau putih.

Suhu lebur <1101> Lebih kurang 70°.

Hidrokuinon P $C_6H_4(OH)_2$; BM 110,11; [123-31-9]. Mengandung tidak kurang dari 99% $C_6H_4(OH)_2$.

Pemerian Hablur jarum halus, tidak berwarna atau putih. Warna menjadi gelap jika terpapar udara dan cahaya.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter.

Jarak lebur <1021> Antara 172° dan 174°.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, larutkan dalam campuran 100 mL air dan 10 mL *asam sulfat 0,1 N*, tambahkan 3 tetes larutan *difenilamin P* dalam *asam sulfat P* (1 dalam 100) dan titrasi dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV* hingga larutan berwarna merah-ungu.

Tiap mL serium(IV) sulfat 0,1 N
setara dengan 5,506 mg $C_6H_4(OH)_2$

Hijau berlian P Gunakan *hijau berlian P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Hijau bromokresol P Gunakan *hijau bromokresol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Hijau bromokresol LP Larutkan 50 mg *hijau bromokresol P* dalam 100 mL *etanol P*, saring jika perlu.

Hijau malakit P Gunakan *hijau berlian P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Hijau malakit LP Larutkan 1 g *hijau malakit oksalat P* dalam 100 mL *asam asetat glasial P*.

Hijau malakit oksalat P Gunakan *hijau malakit oksalat P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Hijau metil P CI 42585; $C_{28}H_{33}Cl_2N_3$; BM 458,5; [7114-03-6]; murni pereaksi.
Pemerian Serbuk hijau.

Hipoksantin P *6-Hidroksipurin*; $C_5H_4N_4O$; BM 136,11; [68-94-0]; murni pereaksi.
Pemerian Serbuk putih atau putih kekuningan.
Kelarutan Larut dalam natrium hidroksida 1 N.

Hitam eriokrom T P Gunakan *hitam eriokrom T P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Hitam eriokrom T, encer Triturat hingga halus 200 mg *hitam eriokrom T P* dengan 20 g *kalium klorida P*.

Hitam eriokrom T LP Larutkan 200 mg *hitam eriokrom T P* dan 2 g *hidroksilamin hidroklorida P* dalam *metanol P* hingga 50 mL.

Hitam mordant 11 P Gunakan *hitam eriokrom T P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Hitam mordant campur P Campurkan 1 bagian *hitam mordant 11 P* dengan 99 bagian *natrium klorida P*.

Hitam naftalen 12 B P *Hitam amido 10 B*; CI 20470; $C_{22}H_{14}N_4Na_2O_9S_2$; BM 588,5; [1064-48-8].
Pemerian Cokelat tua.
Kelarutan Larut dalam air.

Hitam naftalen LP Larutan *Hitam naftalen 12 B P* 1,0% dalam *asam asetat 1 M*.

Holmium oksida P; Ho_2O_3; BM 377,9; [12055-62-8]; murni pereaksi.
Pemerian Serbuk kekuningan.

Holmium Perklorat LP Larutan *holmium oksida P* 5% dalam *asam perklorat 1,4 M.*

Homatropin hidrobromida P Gunakan *Homatropin hidrobromida* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Imidazol P $C_3H_4N_2$; BM 68,08; [228-32-4] Hablur putih hingga kuning muda. Larut dalam air; murni pereaksi.

Iminostilben P $C_{14}H_{11}N$; BM 193,25; [256-96-2]
Pemerian Serbuk, jingga kuning.
Kelarutan Agak sukar larut dalam etil asetat.
Jarak lebur <1021> Antara 197° dan 201°.

Indigo karmin P *Natrium indigotindisulfonat P*; biru asam 74; CI 73015; $C_{16}H_8N_2Na_2O_8S_2$; BM 466,4; [860-22-0]; murni pereaksi.
Pemerian Serbuk berwarna biru tua atau granul dengan kilat tembaga.

Indigo karmin LP *Natrium Indigotindisulfonat LP* Larutkan sejumlah *natrium indigotindisulfonat P* setara dengan 180 mg $C_{16}H_8N_2Na_2O_8S_2$, dalam air hingga 100 mL. Gunakan sebelum 60 hari.

Indofenol-asetat LP Ke dalam 60 mL *Larutan baku diklorofenol-indofenol* seperti tertera pada *Larutan volumetrik*, tambahkan air hingga 250 mL. Tambahkan sejumlah volume sama larutan natrium asetat yang dibuat segar dengan melarutkan 13,66 g *natrium asetat anhidrat P* dalam air hingga 500 mL dan atur pH hingga 7 dengan *asam asetat 0,5 N*. Simpan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam 2 minggu.

Injeksi natrium klorida P Gunakan *Injeksi natrium klorida* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Iodobromida LP Larutkan 20 g *iodum monobromida P* dengan *asam asetat glasial P* hingga volume 1000 mL. Simpan dalam wadah kaca, terlindung dari cahaya.

Iodoklorida LP Larutkan 16,5 g *iodum monoklorida P* dalam 1000 mL *asam asetat glasial P*.

Iodoplatinat LP Larutkan 300 mg *platina(IV) klorida P* dalam 97 mL air. Segera sebelum digunakan, tambahkan 3,5 mL *kalium iodida LP*, dan campur.

Iodum P I_2; BM 253,81; [7553-56-2]; murni pereaksi.

Iodum LP Gunakan *Iodum 0,1 N LV* seperti tertera pada *Larutan Volumetrik*.

Iodum monobromida P IBr; BM 206,81; [7789-35-5] Hablur berwarna hitam kebiruan atau hitam kecokelatan dengan uap yang memedihkan mata.

Iodum-kalium iodida LP Larutkan 500 mg *iodum P* dan 1,5 g *kalium iodida P* dalam 25 mL air.

Iodum monoklorida P ICl; BM 162,36; [7790-99-0]; murni pereaksi.

Isi kolom untuk kromatografi cair kinerja tinggi Seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Isi kolom untuk kromatografi gas P Seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Isoamil alkohol P Gunakan *amil alkohol P*.

Isobutil alkohol P *2-Metil-1-propanol P*; $(CH_3)_2CHCH_2OH$; BM 74,12; [78-83-1]; murni pereaksi.

L-Isoleusin P Asam (2S,3S)-2- amino-3metilpentanoat; $C_6H_{13}NO_2$; BM 131,17 [73-32-5]; gunakan tingkatan yang sesuai.

Isoniazid P Gunakan *Isoniazid* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Isooktana P Gunakan *2,2,4-trimetil-pentana P*.

Isopentil alkohol P Gunakan *amil alkohol P*.

Isopropanol P Gunakan *isopropil alkohol P*.

Isopropil alkohol P *2-Propanol P*; $(CH_3)_2CHOH$; BM 60,10; [67-63-0]; murni pereaksi.

[Catatan Jika digunakan untuk penetapan kadar secara spektrofotometri UV, gunakan isopropil alkohol yang sesuai untuk spektrofotometri UV.]

Isopropil asetat P $C_5H_{10}O_2$; BM 102,13 [108-21-4]. Gunakan pereaksi dengan mutu yang sesuai.

Isopropanol dehidrat P *Isopropanol mutlak P;* [67-63-0]. Gunakan isopropanol yang terlebih dahulu telah dikeringkan dengan cara pengocokan menggunakan penjerap air berukuran molekul yang sesuai, saring.

Isopropilamin P *2-Aminopropan*; $C_3H_7NH_2$; BM 59,11. Mengandung tidak kurang dari 98% $C_3H_7NH_2$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, cairan mudah terbakar.

Kelarutan Bercampur dengan air, dengan etanol dan dengan eter.

Jarak destilasi Tidak kurang dari 95% terdestilasi antara suhu 31° dan 33°; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Indeks bias <1001> Antara 1,3743 dan 1,3753; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 50 mL air, dan campur. Titrasi dengan *asam hidroklorida 0,1 N LV*, menggunakan indikator campuran *merah metil LP* dan *hijau bromokresol LP* (1:5).

Tiap mL asam hidroklorida 0,1 N
setara dengan 59,11 mg $C_3H_7NH_2$

Isopropil eter P Gunakan *diisopropil eter P*.

Isopropil miristat P Gunakan isopropoil miristat seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Untuk penggunaan sebagai pelarut dalam prosedur uji sterilitas. Isopropil miristat P harus memenuhi spesifikasi tambahan berikut:

pH ekstrak air Masukkan 100 mL zat ke dalam botol sentrifuga 250 mL, tambahkan 10 mL air yang disuling 2 kali, tutup botol dengan sumbat yang sesuai, dan kocok kuat selama 60 menit. Sentrifus pada 1800 rpm selama 20 menit, pisahkan lapisan atas (isopropil miristat), dan tetapkan pH lapisan air: pH tidak kurang dari 6,5. Isopropil miristat yang tidak memenuhi uji pH ekstrak air dapat disiapkan untuk digunakan dalam uji sterilitas sebagai berikut: Gunakan kolom kaca 20 mm x 20 cm, masukkan *alumina P* yang telah diaktifkan dan dimampatkan hingga tinggi 15 cm. Lewatkan 500 mL *Isopropil miristat P* melalui kolom, menggunakan sedikit tekanan positif untuk menjaga aliran, dan gunakan segera eluat yang dikumpulkan untuk uji sterilitas.

Jingga metil P Gunakan *Jingga metil P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Jingga xilenol P Gunakan *Jingga xilenol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Jingga xilenol LP Larutkan 100 mg *Jingga xilenol P* dalam 100 mL *etanol P*.

Jingga xilenol campur P Gerus 1 bagian *Jingga xilenol P* dengan 99 bagian *kalium nitrat P*.

Kepekaan Tambahkan 50 mg zat dalam campuran 50 mL air, 1 mL *asam asetat 2 N* dan 0,05 mL *timbal(II) nitrat 0,1 M*. Tambahkan *heksamin P* secukupnya untuk mengubah warna dari kuning menjadi lembayung, dan tambahkan 0,1 mL *dinatrium edetat 0,1 M LV*: warna berubah kuning.

Kadmium P Cd; BM 112,4; [7440-43-9].

Pemerian Putih keperak-perakan, kilat logam.

Kelarutan Mudah larut dalam asam nitrat dan asam hidroklorida panas.

Kadmium asetat P $C_4H_6CdO_4.2H_2O$; BM 266,53; [543-90-8].

Pemerian Hablur tidak berwarna, transparan hingga tembus cahaya.

Kelarutan Sangat larut dalam air, larut dalam etanol.

Kadmium sulfat P $3CdSO_4.8H_2O$; BM 769,5; [7790-84-3]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 99,0% $3CdSO_4.8H_2O$. *[Perhatian Kadmium dan garam-garamnya termasuk dalam daftar senyawa karsinogenik]*.

Pemerian Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih.

Kelarutan Larut dalam air.

Penetapan kadar Larutkan 1 g dalam 50 mL air, tambahkan 25 mL *amonium hidroksida P*, titrasi dengan *dinatrium edetat 0,1 M*, menggunakan indikator *campuran biru metiltimol P* hingga tidak berwarna.

Tiap mL dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan 25,65 mg $3CdSO_4.8H_2O$

Kalium antimonat P $KSbO_3.3H_2O$ BM 262,9; [12208-13-8]; murni pereaksi.

Kalium antimonat LP Larutkan 2g *kalium antimonat P* dalam 95 mL air panas. Dinginkan segera dan tambahkan larutan yang mengandung 2,5 g kalium hidroksida dalam 50 mL air dan 1 mL *natrium hidroksida 2 N*. Diamkan selama 24 jam, saring dan encerkan dengan air sampai 150 mL.

Kalium asetat P $KC_2H_3O_2$; BM 98,14; [127-08-2]; murni pereaksi.

Kalium asetat LP Larutkan 10 g *kalium asetat P* dengan air hingga 100 mL.

Kalium besi(III) sianida P $K_3Fe(CN)_6$; BM 329,24; [13746-66-2]; murni pereaksi.

Kalium besi(III) sianida LP Larutkan 1 g *kalium besi(III) sianida P* dalam 10 mL air. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Kalium bifosfat P Gunakan *kalium fosfat monobasa P*.

Kalium biftalat P*(~~k~~Kalium ftalat asam; garam asam monokalium ftalat*; *baku asidimetrik kalium hidrogen ftalat)*, $KHC_6H_4(COO)_2$; BM 204,22; [8772-24-7]. Gunakan pereaksi asidimetrik kalium hidrogen ftalat pro analisis; baku asidimetrik.

Kalium bikromat P $K_2Cr_2O_7$; BM 294,18; [7778-50-9]; murni pereaksi.

Kalium bikromat LP Larutkan 7,5 g *kalium bikromat P* dalam air hingga 100 mL.

Kalium bismut iodida LP Larutkan 12,5 mg *asam tatrat P* dalam 25 mL air. Kemudian larutkan 1,06 g *bismut subnitrat P* dalam campuran ini (*Larutan A*). Larutkan 20 g *kalium iodida P* dalam 25 mL air (*Larutan B*). Larutkan 100 g *asam tartrat P* dalam 450 mL air (*Larutan C*). Tambahkan *Larutan A*, *Larutan B* ke dalam *Larutan C*, campur.

Kalium bisulfat P $KHSO_4$**;** BM 136,17 [7646-93-7].

Pemerian Butiran atau massa berwarna putih; di udara menjadi lembap dan melebur. Jika dipijarkan menghasilkan SO_3 dan H_2O; mula-mula berubah menjadi kalium pirosulfat kemudian menjadi kalium sulfat.

Keasaman Antara 34% dan 36%, dihitung sebagai H_2SO_4; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 4 g zat, larutkan dalam 50 mL air, tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi dengan alkali 1 N.

Zat tak larut dan endapan amonium hidroksida Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 10 g zat dalam 100 mL air, tambahkan *merah metil LP*, buat sedikit alkalis dengan *amonia LP*, didihkan selama 1 menit, lanjutkan pemanasan di atas tangas uap selama 1 jam. Saring melalui krus penyaring yang telah ditara, cuci dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam: residu tidak boleh lebih dari 1 mg (0,01%).

Logam berat Tidak lebih dari 10 bpj, dihitung sebagai Pb. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi* menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: Larutkan 6 g zat dalam 45 mL air, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*, didihkan hati-hati selama 10 menit, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 60 mL.
Pada 30 mL *Larutan uji* tambahkan *fenolftalein LP* dan netralkan dengan *amonia LP*. Tambahkan 0,5 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 40 mL, dan tambahkan 10 mL *hidrogen sulfida LP*: warna cokelat yang terjadi tidak boleh lebih tua dari pembanding yang mengandung 10 mL *Larutan uji* dan 0,02 mg Pb yang ditambahkan.

Besi <331> Tidak lebih dari 20 bpj. Pada 5 mL *Larutan uji* tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*, dan encerkan dengan air hingga 47 mL: larutan tidak boleh lebih tua dari 0,01 mg Fe.

Kalium bromat P $KBrO_3$; BM 167,00; [7758-01-2]; murni pereaksi.

Kalium bromida P KBr; BM 119,00; [7758-02-3]; murni pereaksi.

Kalium bromida IR P *Pereaksi spektroskopi.*

Kalium bromida untuk spektroskopik harus memenuhi uji seperti tertera pada *Spektrum Serapan Cahaya Inframerah dalam Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Cakram dengan ketebalan 2 mm disiapkan dari bahan yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 250° selama 1 jam, mempunyai garis datar yang rata di atas daerah 4000 cm^{-1} hingga 620 cm^{-1}: tidak menunjukkan serapan maksimum lebih dari 0,02 di atas garis datar dengan pengecualian puncak air pada 3440 cm^{-1} dan 1630 cm^{-1}.

Kalium dihidrogen fosfat P KH_2PO_4**;** BM 136,09 [7778-77-0]; Gunakan *kalium fosfat monobasa P*; murni pereaksi.

Kalium ferisianida P $K_3Fe(CN)_6$; BM 329,24 [13746-66-2]; murni pereaksi.

Kalium ferosianida P $K_4Fe(CN)_6.3H_2O$; BM 422,39 [13943-58-3]; murni pereaksi.

Kalium fosfat dibasa P *Dikalium hidrogen fosfat P; Dikalium fosfat P*; K_2HPO_4; BM 174,18 [7758-11-4]; murni pereaksi.

Kalium fosfat monobasa P *Kalium bifosfat P; Kalium dihidrogen fosfat P*; KH_2PO_4; BM 136,09 [7778-77-0]; murni pereaksi.

Kalium heksasianoferat(II) P *Kalium ferosianida P;* $K_4Fe(CN)_6.3H_2O$; BM 422,39; [14459-95-1]; murni pereaksi.

Kalium heksasianoferat(II) LP Larutkan 1g *kalium heksasianoferat(II) P* dalam 10 mL air. Larutan dibuat segar.

Kalium heksasianoferat(III) P *Kalium ferisianida P; Kalium besi(III) sianida P*; $K_3Fe(CN)_6$; BM 329,25; [13746-66-2]; murni pereaksi.

Kalium heksasianoferat(III) LP Larutkan 1g *kalium heksasianoferat(III) P* dalam 10 mL air. Larutan dibuat segar.

Kalium hidroksida P KOH; BM 56,11; [1310-58-3]; murni pereaksi.

Kalium hidroksida LP Larutkan 6,5 *Kalium hidroksida P* dalam air hingga 100 mL.

Kalium hidroksida etanol LP Gunakan *Kalium hidroksida etanol 0,5 N* seperti tertera pada *Larutan Volumetrik*.

Kalium iodat P KIO_3; BM 214,00; [7758-05-6]; murni pereaksi.

Kalium iodida P KI; BM 166,00; [7681-11-0]; murni pereaksi.

Kalium iodida LP Larutkan 16,5 g *kalium iodida P* dalam air hingga 100 mL.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya.

Kalium iodobismutat LP Gunakan *Kalium bismut iodida LP*.

Kalium iodobismutat asetat LP Larutkan 8 g *kalium iodida P* dalam 20 mL air dan masukkan larutan ke dalam campuran 0,85 g *bismut subnitrat P*, 40 mL air dan 10 mL *asam asetat glasial P*.

Kalium iodobismutat encer LP Larutkan 10 g *asam tartrat P* dalam 50 mL air dan tambahkan 5 mL *kalium iodobismutat LP*.

Kalium iodobismutat termodifikasi LP Suspensikan 1,7 g *bismut subnitrat P* dan 20 g *asam tartrat P* dalam 40 mL air. Tambahkan 40 mL larutan *kalium iodida P* 40,0 %, aduk selama 1 jam dan saring. Larutan dapat disimpan beberapa hari terlindung dari cahaya. Segera sebelum digunakan, campur 5 mL larutan persediaan dengan 15 mL air.

Kalium iodoplatinat LP Larutkan 200 mg *platina (IV) klorida P* dalam 2 mL air, campur dengan 25 mL larutan *kalium iodida P* (1 dalam 25 mL), dan tambahkan air hingga 50 mL.

Kalium karbonat P Gunakan *kalium karbonat anhidrat P*.

Kalium karbonat anhidrat P K_2CO_3; BM 138,21; [584-08-7]; murni pereaksi.

Kalium klorat P $KClO_3$; BM 122,55 [3811-04-9]; murni pereaksi.

Kalium klorida P KCl; BM 74,55; [7447-40-7]; murni pereaksi.

Kalium klorida IR P *Pereaksi spektroskopi* Kalium klorida untuk spektroskopik harus memenuhi uji seperti tertera pada *Spektrum Serapan Cahaya Inframerah dalam Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Cakram dengan ketebalan 2 mm disiapkan dari bahan yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 250° selama 1 jam, mempunyai garis datar yang rata di atas daerah 4000 cm^{-1} hingga 620 cm^{-1}: tidak menunjukkan serapan maksimum lebih dari 0,02 di atas garis datar dengan pengecualiaan puncak air pada 3440 cm^{-1} dan 1630 cm^{-1}.

Kalium kloroplatinat P K_2PtCl_6; BM 485,99. Mengandung tidak kurang dari 40% K_2PtCl_6.

Pemerian Serbuk kuning, berat.

Kelarutan Larut dalam asam hidroklorida dan dalam asam nitrat.

Penetepan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 20 mL *asam hidroklorida P* dan jika perlu panaskan hingga larut sempurna. Tambahkan *serbuk zink P* perlahan-lahan sampai tidak ada lagi yang terlarut, kemudian tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P* dan digesti di atas tangas uap selama 1 jam untuk mengkoagulasikan platina tereduksi. Tambahkan sedikit asam jika perlu hingga seluruh serbuk zink melarut. Saring melalui kertas saring. Bilas gelas piala dengan *asam hidroklorida encer* sampai seluruh endapan pindah ke kertas saring. Kemudian cuci dengan sedikit air. Pijar filtrat dalam cawan yang telah ditara pada suhu 800 ± 25º sampai bobot tetap. Tiap mg residu setara dengan 1,0 mg platina.

Kalium kromat P K_2CrO_4; BM 194,19; [7789-00-6]; murni pereaksi.

Kalium kromat LP Larutkan 10 g *kalium kromat P* dalam air hingga 100 mL.

Kalium natrium tartrat P $KNaC_4H_4O_6.4H_2O$; BM 282,22; [6381-59-5]; murni pereaksi.

Kalium nitrat P KNO_3; BM 101,10; [7757-79-1]; murni pereaksi.

Kalium nitrit P KNO_2; BM 85,10; [7758-09-0]; murni pereaksi.

Kalium permanganat P $KMnO_4$; BM 158,03; [7722-64-7]; murni pereaksi.

Kalium permanganat LP Gunakan *Kalium permanganat 0,1 N* seperti tertera pada *Larutan Volumetrik*.

Kalium piroantimonat P *Kalium heksahidrosi-antimonat*, $KSb(OH)_6$; BM 262,90; [12208-13-8]; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Pemerian Serbuk atau serbuk hablur putih.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Kalium piroantimonat LP Larutkan 2 g *kalium piroantimonat P* dalam 85 mL air panas. Dinginkan secara cepat, tambahkan 50 mL larutan *kalium hidroksida P* 50 mg per mL dan 1 mL larutan *natrium hidroksida P* (8,5 dalam 100). Diamkan selama 24 jam, saring, encerkan dengan air hingga 150 mL.

Kalium pirosulfat P [7790-62-7] Biasanya tersedia sebagai campuran kalium pirosulfat ($K_2S_2O_7$) dan kalium bisulfat ($KHSO_4$); murni pereaksi.

Kalium raksa(II)-iodida LP *Pereaksi Mayer*. Larutkan 1,358 g *raksa(II) klorida P* dalam 60 mL air. Larutkan 5 g *kalium iodida P* dalam 10 mL air. Campur kedua larutan tersebut, dan encerkan dengan air hingga volume 100 mL.

Kalium raksa(II)-iodida alkalis LP *Pereaksi Nessler* Larutkan 143 g *natrium hidroksida P* dalam 700 mL air. Larutkan 50 g *raksa(II) iodida merah P* dan 40 g *kalium iodida P* dalam 200 mL air. Tuang larutan iodida kedalam larutan hidroksida, encerkan dengan air hingga volume 1000 mL. Biarkan memisah sempurna, dan gunakan beningan lapisan atas.

Kalium sianida P KCN; BM 65,12; [151-50-8]; murni pereaksi.

Kalium sianida LP Larutan *kalium sianida P* 10%.

Kalium sianida PbT LP Larutkan 10 g *kalium sianida P* dalam 90 mL air, tambahkan 2 mL larutan *hidrogen peroksida P* 6%, diamkan selama 24 jam, encerkan dengan air hingga 100 mL saring.

Kalium sulfat P K_2SO_4; BM 174,26; [7778-80-5]; murni pereaksi.

Kalium telurit P *Kalium telurat(IV)*; K_2TeO_3; BM 253,79; [7790-58-1]. Mengandung tidak kurang dari 98% K_2TeO_3.

Pemerian Serbuk granul putih.

Kelarutan Larut dalam air, larutan bersifat alkali.

Klorida Lakukan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*: 1 g kalium telurit tidak lebih dari 0,1 mg (0,01%).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 120 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, dan larutkan dalam campuran 10 mL *asam nitrat P*, 10 mL *asam sulfat P* dan 25 mL air. Panaskan hingga mendidih, lanjutkan pemanasan sampai asap dari belerang trioksida habis menguap. Dinginkan dan tambahkan hati-hati 100 mL air, panaskan hingga mendidih, tambahkan 6 g *natrium fluorida P*, dan titrasi larutan panas dengan *kalium permanganat 0,1 N LV*.

Tiap mL kalium permanganat 0,1 N
setara dengan 12,69 mg K_2TeO_3

Kalium tembaga(II) tartrat LP *Larutan Fehling; Tembaga(II) tartrat alkalis LP*.

Larutan A Larutkan 34,64 g *tembaga(II) sulfat P* dalam campuran 0,5 mL *asam sulfat P* dan air secukupnya hingga 500 mL.

Larutan B Larutkan 173 g *kalium natrium tartrat P* dan 50 g *natrium hidroksida P* dalam air secukupnya hingga 500 mL.

Campur volume sama *Larutan A* dan *Larutan B* segera sebelum digunakan. Simpan dalam jumlah sedikit, dalam wadah yang tahan terhadap alkali.

Kalium tiosianat P KSCN; BM 97,18; [333-20-0]; murni pereaksi.

Kalkon P *Mordant black 17; CI nomor 15705*; $C_{20}H_{13}N_2NaO_5S$; BM 416,4; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hitam kecokelatan dengan kilau ungu. Memberikan warna merah keunguan dengan ion kalsium dalam larutan basa. Jika tidak terdapat ion logam, misalnya dengan adanya kelebihan dinatrium edetat, larutan berwarna biru.

Kalkon campuran P Campur 1 bagian *kalkon P* dengan 99 bagian *natrium sulfat anhidrat* P yang baru dipijarkan. Memenuhi uji berikut:

Kepekaan terhadap kalsium Larutkan 200 mg zat dalam 5 mL air. Pada 1 mL larutan tambahkan 50 mL air, 10 mL natrium hidroksida 1 N dan 1 mL larutan *magnesium sulfat P* 1%: terjadi warna biru. Tambahkan 0,1 mL larutan *kalsium klorida P* 0,15%: terjadi warna biru. Tambahkan 0,1 mL *dinatrium edetat 0,01 M LV*: terjadi warna biru murni.

Kalsium asetat P $Ca(C_2H_3O_2)_2.H_2O$; BM 176,18 [5743-26-0]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur dan granul, warna putih.

Kelarutan Larut dalam lebih kurang 3 bagian air, sukar larut dalam etanol.

Kalsium asetat anhidrat P $Ca(C_2H_3O_2)_2$; BM 158,2; murni pereaksi.

Kalsium hidroksida P $Ca(OH)_2$; BM 74,09 [1305-62-0]; murni pereaksi.

Kalsium hidroksida LP Gunakan *Larutan Topikal Kalsium Hidroksida* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Kalsium karbonat P $CaCO_3$; BM 100,09; [471-34-1]; murni pereaksi.

Kalsium klorida P *Kalsium klorida dihidrat*; $CaCl_2.2H_2O$; BM 147,02; [10035-04-8]; murni pereaksi.

Kalsium klorida LP larutkan 7,5 g *kalsium klorida P* dalam air hingga 100 mL.

Kalsium klorida anhidrat P $CaCl_2$; BM 110,98 [untuk dikeringkan]; murni pereaksi.

Kalsium pantotenat P Gunakan *Kalsium Pantotenat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Kalsium sulfat P $CaSO_4.2H_2O$; BM 172,17; [*7778-18-9*]; murni pereaksi.

Kalsium sulfat LP Larutan jenuh *kalsium sulfat P* dalam air.

Kanji P Gunakan *kanji larut P*.

Kanji LP Campur 0,2 g *kanji larut P* dengan 5 mL air dan tambahkan dengan pengadukan kontinyu sejumlah air hingga 100 mL. Didihkan selama beberapa menit, dinginkan dan gunakan hanya bagian larutan yang jernih. Larutan dibuat segar.

Kanji iodida, pasta LP Panaskan 100 mL air di dalam gelas piala 250 mL hingga mendidih, tambahkan larut-an 750 mg *kalium iodida P* dalam 5 mL air, kemudian tambahkan larutan 2 g *zink klorida P* dalam 10 mL air: pada saat larutan mendidih, tambahkan sambil diaduk, suspensi halus 5 g *kanji larut P* dalam 30 mL air dingin. Lanjutkan hingga mendidih selama 2 menit, kemudian dinginkan.

Wadah dan Penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan di tempat sejuk.

Pasta kanji iodida LP harus menunjukkan goresan biru yang nyata bila batang gelas yang dicelupkan ke dalam campuran 1 mL *natrium nitrit 0,1M*, 500 mL air dan 10 mL *asam hidroklorida P*, digoreskan pada sapuan pasta.

Kanji larut P *Amilum larut P*; *Pati larut P* (untuk iodometri) [9005-84-9]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kanji, lendir LP Gerus 500 mg *kanji P* atau *kanji larut P* dengan 5 mL air, tambahkan air hingga 100 mL sambil diaduk, didihkan selama beberapa menit dan saring.

Kanji-kalium iodida LP Larutkan 500 mg *kalium iodida P* dalam 100 mL *kanji LP*. Larutan dibuat segar.

Kaolin ringan P [1332-58-7] Aluminium silikat hidrat yang dimurnikan, mengandung bahan pendispersi yang sesuai.

Kaolin, suspensi LP Suspensikan 500 mg *kaolin ringan P* dalam 100 mL larutan *natrium klorida P* 0,9%. Campur segera sebelum digunakan.

Karbomer P [9007-20-9] Karbomer adalah suatu polimer ikatan silang dari asam akrilat. Mengandung 56% sampai 68% gugus asam karboksilat (COOH) di hitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada suhu 80º selama 1 jam. Rata-rata bobot molekul relatif lebih kurang 3 x 10^6.

pH Lebih kurang 3 untuk suspensi 1,0% b/v.

Karbon aktif P Gunakan *arang aktif P*.

Karbon dekolorisasi P Gunakan *arang aktif P*.

Karbon dioksida P Gunakan *Karbon Dioksida* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Karbon disulfida P CS_2; BM 76,13 [75-15-0]; murni pereaksi.

Karbon tetraklorida P CCl_4; BM 153,82 [56-23-5]; murni pereaksi.

Kasein P [9000-71-9]

Pemerian Serbuk granul, putih atau sedikit kuning.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam pelarut netral lain; mudah larut dalam amonia dan dalam pelarut alkali hidroksida; biasanya terbentuk larutan keruh.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi* dengan memijarkan 2 g zat: bobot residu tidak lebih dari 20 mg.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,1% atau 1 mg. Uapkan dan keringkan filtrat dari uji kebasaan pada suhu 105º.

Kebasaan Kocok 1 g zat dengan 20 mL air selama 10 menit, saring: filtrat tidak bereaksi alkalis terhadap kertas lakmus.

Zat larut Tidak lebih dari 0,1%. Uapkan dan keringkan filtrat dari uji kebasaan pada suhu 105º.

Lemak Tidak lebih dari 0,5%. Larutkan 1 g zat dalam campuran 10 mL air dan 5 mL *amonia etanol LP* dan kocok dua kali, tiap kali dengan 20 mL *heksan pelarut P*. Uapkan heksan pada suhu rendah, keringkan pada suhu 80º.

Kandungan nitrogen <571> *Metode I* Kadar N antara15,2% dan 16,0% dihitung terhadap zat anhidrat.

Jika diperlukan kasein bebas vitamin, gunakan kasein yang dibuat bebas dari vitamin larut lemak dengan ekstraksi terus menerus dengan etanol panas selama 48 jam disertai pengeringan dengan udara untuk menghilangkan pelarut.

Katekol P *o-Dihidroksi benzene;* $C_6H_4(OH)_2$; BM 110,11 [120-80-9]; gunakan pereaksi dengan kandungan tidak kurang dari 99%.

Pemerian Hablur putih, berubah warna karena terpapar udara dan cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam benzen, dalam eter, dalam kloroform dan dalam piridin: membentuk larutan jernih.

Kertas saring, kuantitatif Pada kertas raksa(II) bromida untuk uji arsen, gunakan kertas saring Swedish O atau yang setara permukaan, mutu dan abunya.

Kieselgur P Murni pereaksi, dimurnikan dengan asam.

Klor P *Klorin;* Cl_2; BM 70,9 [7782-50-5]. Gas kuning kehijauan.

Klor LP *Klorin LP; Air klor* Larutan jenuh *klor P* dalam air. Simpan dalam wadah kecil tidak tembus cahaya terisi penuh. *Klor LP* dapat rusak walaupun disimpan terlindung dari cahaya dan udara. Simpan di tempat sejuk dan gelap. Larutan sebaiknya dibuat segar.

Kloralhidrat P Gunakan *kloralhidrat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Kloralhidrat LP Larutkan 50 g *kloralhidrat P* dalam campuran 15 mL air dan 10 mL *gliserin P*.

Kloramin T P *Natrium tosilkloramida; natrium-p-toluensulfonkloramida*; $C_7H_7ClNNaO_2S.3H_2O$; BM 281,69 [7080-50-4]; murni pereaksi.

Klorheksidin asetat P *Klorheksidin diasetat*; $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2CH_3CO_2H$; BM 625,6; murni pereaksi.

Suhu lebur <1021> lebih kurang 154º.

Klorin LP Gunakan *klor LP*.

p-Kloroanilin P *4-kloroanilin;* C_6H_6ClN; BM 127,57 [106-47-8]; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

p-Kloroasetanilida P C_8H_8ClNO; BM 169,61.

Pemerian Kristal jarum atau kristal halus, putih atau kuning pucat.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam benzen, dalam kloroform dan dalam eter.

Daya larut 1 g zat dilarutkan dalam 30 mL *etanol P* membentuk larutan jernih.

Jarak lebur <1021> Antara 178° dan 181°.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1%; lakukan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Klorobenzen P C_6H_5Cl; BM 112,56; [108-90-7]; murni pereaksi.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; bau khas.

Kelarutan Tidak larut dalam air, larut dalam etanol; dalam benzen; dalam kloroform dan dalam eter.

Klorobutanol P Gunakan *Klorobutanol* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

1-Klorobutan P Gunakan *n-butil klorida P*.

p-Klorofenol P C_6H_5ClO; BM 128,6; [106-48-9]; murni pereaksi.
Pemerian Hablur, tidak berwarna
Titik lebur <1021> Lebih kurang 42º.

Kloroform P $CHCl_3$; BM 119,38; [67-66-3]; murni pereaksi.

Kloroform bebas etanol P Murni pereaksi yang tidak mengandung alkohol sebagai zat penstabil.

Klorotrimetilsilan P *trimetilsilil klorida*; C_3H_9ClSi; BM 108,64; [75-77-4].
Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna sampai kuning muda. Berasap di udara lembap.
[Perhatian Klorotrimetilsilan bereaksi kuat dengan air, alkohol dan senyawa donor hidrogen lain.]
Indeks bias <1001> Antara 1,3850 dan 1,3890; lakukan penetapan pada suhu 20º.
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca tertutup rapat.

Kobalt(II) asetat P $Co(C_2H_3O_2)_2.4H_2O$; BM 249,08; [71-48-7]; murni pereaksi.
Pemerian Hablur jarum berwarna merah.
Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol.

Kobalt(II) klorida P *Kobalt klorida P*; $CoCl_2.6H_2O$; BM 237,93; [7791-13-1]; murni pereaksi.

Kobalt(II) klorida LP Larutkan 2 g *kobalt(II) klorida P* dalam 1 mL *asam hidroklorida P* dan air hingga 100 mL.

Kobalt(II) nitrat P *Kobalt nitrat*; $Co(NO_3)_2.6H_2O$; BM 291,03; [10026-22-9]; murni pereaksi.
Pemerian Hablur kecil, merah tua.

Kobalt(II) uranil asetat LP Larutkan dengan menghangatkan 40 g *uranil asetat P* dalam campuran 30 g *asam asetat glasial P* dan air hingga 500 mL. Dengan cara yang sama, buat larutan yang mengandung 200 g *kobalt(II) asetat P* dalam campuran 30 g *asam asetat glasial P* dan air hingga 500 mL. Campur kedua larutan saat masih hangat, dan dinginkan hingga 20º. Pertahankan suhu pada 20º selama lebih kurang 2 jam untuk memisahkan garam yang berlebihan dari larutan, kemudian saring melalui penyaring kering.

Kodein fosfat P Gunakan *Kodein Fosfat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Kolin klorida P $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3Cl$; BM 139,62; [67-48-1]; Mengandung tidak kurang dari 99,5% $C_5H_{14}ClNO$.
Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih; higroskopis.
Kelarutan Sangat mudah larut dalam air.
Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%.
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, yang telah dikeringkan pada 105º selama 2 jam, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 20 mL air dan 1 tetes larutan *alumunium klorida P* (1 dalam 10) dan campur. Tambahkan secara perlahan-lahan 20 mL larutan segar *natrium tetrafenilborat P* (1 dalam 50) yang telah disaring, diamkan campuran selama 30 menit, kadang-kadang digoyang. Saring melalui penyaring kaca masir porositas sedang dan cuci gelas piala dan endapan 4 kali setiap kali dengan 10 mL air. Timbang endapan yang telah dikeringkan pada suhu 105º selama 2 jam, dan kalikan hasil dengan 0,3298, untuk memperoleh kesetaraan bobot $C_5H_{14}ClNO$.
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertututp rapat.

o-Kresol P C_7H_8O; BM 108,10; [95-48-7]; murni pereaksi.
Pemerian Hablur padat, tidak berwarna
Titik beku Tidak kurang dari 30,5º.
Bobot jenis Lebih kurang 1,05.
Indeks bias Antara 1,540 dan 1,550.
Titik didih Lebih kurang 190º.
Simpan terlindung dari cahaya, kelembapan dan oksigen. Destilasi sebelum digunakan.

Kristal violet P Gunakan *Kristal violet P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Kristal violet LP Larutkan 100 mg *kristal violet P* dalam 10 mL *asam asetat glasial P*.

Krom azurol S P CI 43825; $C_{23}H_{13}Cl_2Na_3O_9S$; BM 605; [1667-99-8]; murni pereaksi.
Pemerian Serbuk, hitam kecokelatan.

Kromium trioksida P CrO_3; BM 99,99; [1333-82-0]; murni pereaksi.
Pemerian Granul atau berbentuk jarum, merah tua kecokelatan, mudah meleleh.
Simpan dalam wadah kedap udara.

Kuinalizarin P *1,2,5,8-Tetrahidroksiantrakuinon*; $C_{14}H_8O_6$; BM 272,2; [81-61-8]; CI 58500; murni pereaksi.
Pemerian Serbuk, cokelat kemerahan.

Kuning tiazol P *Kuning titan P; CI Direct yellow 9*; CI 19540; C28H19N5Na2O6S4; BM 695,74; [1829-00-1].

Pemerian Serbuk, cokelat kekuningan.

Kuning titan P Gunakan *Kuning tiazol P*.

Kuning titan LP Larutan *kuning titan P* 0,05%.

Kepekaan terhadap magnesium Lakukan pengujian sebagai berikut: Tambahkan 0,1 mL zat pada campuran 10 mL air; 0,2 mL *Larutan baku magnesium (10 bpj Mg)* dan 1,0 mL *natrium hidroksida 1 N*. Warna merah muda dapat dilihat dengan membandingkan terhadap larutan zat yang dibuat dengan perlakuan sama tanpa *Larutan baku magnesium*.

Lakmus P Gunakan *Lakmus P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Lakmus LP [1393-92-6]; Digesti 25 g serbuk *lakmus P* sebanyak tiga kali, tiap kali dengan 100 mL *etanol P* mendidih masing-masing selama 1 jam. Saring, cuci dengan *etanol P* dan buang filtrat etanol. Maserasi residu dengan lebih kurang 25 mL air dingin selama 4 jam, saring, dan buang filtrat. Digesti residu dengan 125 mL air mendidih selama 1 jam, dinginkan dan saring.

Laktofenol P Larutkan 20 g *fenol P* dalam campuran 20 g *asam laktat P*, 40 g *gliserol P* dan 20 mL air.

Laktosa P $C_{12}H_{22}O_{11}.H_2O$; BM 360,31; [64-42-3]; murni pereaksi.

Lantanum klorida P $LaCl_3.(6\text{-}7)H_2O$; [10025-84-0]; tersedia dalam bentuk hidrat dengan jumlah molekul air 6 dan 7; murni pereaksi.

Lantanum nitrat P $La(NO_3)_3.6H_2O$; BM 433,0; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 99,9%.

Larutan amonia encer P Gunakan *Amonia LP*.

Larutan baku arsen (10 bpj As) Larutkan 330 mg *arsen trioksida P* dalam 5 mL *natrium hidroksida 2 N* dan encerkan dengan air hingga 250 mL. Segera sebelum digunakan, encerkan 10 mL larutan ini dengan air hingga 1000 mL.

Larutan baku arsen (1 bpj As) Segera sebelum digunakan encerkan 10 mL *Larutan baku arsen (10 bpj)* dengan air hingga 100 mL.

Larutan baku besi (20 bpj Fe) Larutkan sejumlah *besi(III) amonium sulfat P* setara dengan 0,863 g $FeNH_4(SO_4)_2.12H_2O$ dalam 25 mL *asam sulfat encer LP* dan encerkan dengan air hingga 500 mL. Segera sebelum digunakan encerkan 1 mL larutan ini dengan air hingga 10 mL.

Larutan baku besi (10 bpj Fe) Larutkan sejumlah *besi(II) amonium sulfat P* setara 7,022 g $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2.6H_2O$ dalam 25 mL *asam sulfat encer LP* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL. Segera sebelum digunakan encerkan 1 mL larutan ini dengan air hingga 100 mL.

Larutan baku besi (2 bpj Fe) Encerkan 10 mL *Larutan baku besi (20 bpj Fe)* dengan air hingga 100 mL.

Larutan baku magnesium (10 bpj Mg) Larutkan sejumlah *magnesium sulfat P* setara dengan 1,010 g $MgSO_4.7H_2O$ dalam 100 mL air. Segera sebelum digunakan encerkan 1,0 mL larutan ini dengan air hingga 10,0 mL.

Larutan baku nitrat (100 bpj NO_3) Larutkan sejumlah *kalium nitrat P* setara dengan 0,815 g KNO_3 dalam 500 mL air. Segera sebelum digunakan encerkan 1,0 mL larutan ini dengan air hingga 10,0 mL.

Larutan baku perak (5 bpj Ag) Larutkan sejumlah *perak nitrat P* setara dengan 0,790 g $AgNO_3$ dalam 1000 mL air. Segera sebelum digunakan encerkan 1,0 mL larutan ini dengan air hingga 100,0 mL.

Larutan baku raksa (5 bpj Hg) Encerkan 1,0 mL larutan *raksa(II) klorida P* 0,0675% dengan air hingga 100,0 mL.

Larutan baku tembaga (10 bpj Cu) Encerkan 1,0 mL larutan *tembaga(II) sulfat P* 0,393% dengan air hingga 100,0 mL.

Larutan baku timbal (20 bpj Pb) Encerkan 1,0 mL larutan dari 250 mL larutan yang mengandung 800 mg *timbal(II) nitrat P* dan 2 mL *asam nitrat P* dengan air hingga 100,0 mL.

Larutan baku timbal (10 bpj Pb) Encerkan 50,0 mL *Larutan baku timbal (20 bpj Pb)* dengan air hingga 100,0 mL.

Larutan baku timbal (1 bpj Pb) Encerkan 5,0 mL *Larutan baku timbal (20 bpj Pb)* dengan air hingga 100,0 mL.

Larutan Fehling Gunakan *kalium tembaga(II) tartrat LP*.

Larutan natrium klorida isotonik Gunakan *salin LP*.

Larutan timah(II) klorida AsT Pada *timah(II) klorida LP*, tambahkan *asam hidroklorida P* volume sama, panaskan dan saring melalui kertas saring dengan kualitas yang baik. Larutan memenuhi uji berikut:

Pada 10 mL zat tambahkan 6 mL air dan 10 mL *asam hidroklorida P*, destilasi dan kumpulkan destilat sebanyak 16 mL. Pada destilat tambahkan 50 mL air, 0,1 mL larutan zat, 5 mL *kalium iodida 0,1 M* dan 5 g *zink aktif P*. Gunakan alat dan prosedur seperti tertera pada *Uji Batas Arsen* <321>: warna yang dihasilkan pada *kertas raksa(II) bromida P* tidak lebih intensif dibandingkan jika uji dilakukan dengan penambahan 1 mL *Larutan baku arsen (1 bpj As)*.

Lembayung azo P Gunakan *Lembayung azo P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Lembayung metil LP Gunakan *kristal violet P*.

L-Lisin P *Asam-2,6-diaminoheksanoat*; $C_6H_{14}N_2O_2$; BM 146,19; [56-87-1].

Pemerian Hablur jarum atau lempeng heksagonal.

Kelarutan Larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.

Rotasi jenis <1081> Antara +25,5º dan +26,0º; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 20 mg per mL dalam *asam hidroklorida P* (1 dalam 2).

Kandungan nitrogen <581> *Metode I* Antara 18,88% dan 19,44% N, setara terhadap tidak kurang dari 98,5% $C_6H_{14}N_2O_2$; lakukan penetapan menggunakan zat yang telah dikeringkan pada suhu 105º selama 2 jam.

Litium P Li; BA 6,94; murni pereaksi.

Pemerian Logam lunak. Jika baru dipotong, permukaannya berwarna abu-abu perak. Bereaksi kuat dengan air. Sebelum digunakan, minyak parafin yang dioleskan pada logam litium harus dicuci dengan *toluen P*.

Litium hidroksida P $LiOH.H_2O$; BM 41,96; [1310-65-2]; murni pereaksi.

Litium klorida P LiCl; BM 42,39; [7447-41-8]; murni pereaksi.

Litium metoksida benzen 0,1 N Gunakan *Litium metoksida benzen 0,1 N* seperti tertera pada *Larutan Volumetrik*.

Litium metoksida klorobenzen 0,1 N Gunakan *Litium metoksida klorobenzen 0,1 N* seperti tertera pada *Larutan Volumetrik*.

Litium perklorat P LiClO4; BM 106,39. Gunakan pereaksi pro analisis.

Litium sulfat P $Li_2SO_4.H_2O$; BM 127,96; [10377-48-7]; murni pereaksi.

Locke-ringer LP *Larutan Locke ringer*.

Natrium klorida P	9,0	g
Kalium klorida P	0,42	g
Kalsium klorida P	0,24	g
Magnesium klorida P	0,2	g
Natrium bikarbonat P	0,5	g
Dekstrosa P	0,5	g
Air yang baru didestilasi dari labu kaca-keras, secukupnya hingga	1000	mL

Buat segar setiap hari. Kandungan zat (kecuali dekstrosa dan natrium bikarbonat) dapat dibuat sebagai larutan persediaan dan diencerkan jika perlu.

Magenta LP Larutkan 0,1 g *magenta basa P* dalam 3 mL *metanol P*, encerkan dengan air hingga 100 mL. Aduk dan saring.

Magenta basa P *Ungu basa 14; Fukhsin basa P; Rosanilin hidroklorida campuran*, Campuran $C_{20}H_{19}N_3.HCl$, (BM 337,9; CI 42510) dan pararosanilin hidroklorida, $C_{19}H_{17}N_3.HCl$, (BM 323,8; CI 42500).

Pemerian Serbuk merah gelap atau hablur hijau dengan kilat logam yang menunjukkan kemurniannya; bila digunakan dalam pembuatan larutan magenta dekolorisasi, larutan hampir tidak berwarna.

Magenta dekolorisasi LP Larutkan 100 mg *magenta basa P* dalam 60 mL air, tambahkan 1 g *natrium sulfit anhidrat P* yang dilarutkan dalam 10 mL air. Perlahan-lahan tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*, kocok secara terus menerus, encerkan dengan air hingga 100 mL. Diamkan dalam keadaan terlindung cahaya selama tidak kurang dari 12 jam. Kocok dengan *arang aktif P* secukupnya (200 - 300 mg) untuk menghilangkan warna dan segera saring. Jika larutan menjadi keruh, saring sebelum digunakan. Jika pada penyimpanan larutan menjadi ungu, hilangkan warna kembali dengan penambahan *arang aktif P*.

Kepekaan terhadap formaldehida Tambahkan 1,0 mL air dan 0,1 mL *etanol bebas aldehida P*, ke dalam 1,0 mL larutan. Tambahkan 0,2 mL larutan yang mengandung *formaldehida P* 0,01%: terjadi warna merah muda dalam waktu 5 menit.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung dari cahaya.

Magnesia campur LP Larutkan 5,5 g *magnesium klorida P* dan 7 g *amonium klorida P* dalam 65 mL air, tambahkan 35 mL *amonia LP*, simpan campuran selama beberapa hari dalam wadah tertutup baik dan

saring. Jika larutan tidak jernih, saring sebelum digunakan.

Magnesium klorida P $MgCl_2.6H_2O$; BM 203,30; [7786-30-3]; murni pereaksi.

Magnesium nitrat P $Mg(NO_3)_2.6H_2O$; BM 256,41; [10377-60-3]; murni pereaksi.

Magnesium oksida P MgO; BM 40,30; [1309-48-4]; murni pereaksi.

Magnesium perklorat anhidrat P $Mg(ClO_4)_2$; BM 223,21; [10034-81-8]; murni pereaksi.

Magnesium sulfat P $MgSO_4.7H_2O$; BM 246,48; [10034-99-8]; murni pereaksi.

Magnesium sulfat LP Larutkan 12 g hablur *magnesium sulfat P*, yang tidak mengembang dalam air hingga 100 mL.

Mangan dioksida P Gunakan *Mangan(IV) oksida P*.

Mangan(IV) oksida P *Mangan dioksida P;* MnO_2; BM 86,94; [1313-13-9]; murni pereaksi.

Mangan sulfat P *Mangan sulfat monohidrat;* $MnSO_4.H_2O$; BM 169,01; murni pereaksi.

D-Manitol P Gunakan *Manitol* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Mayer, pereaksi Gunakan *Raksa(II) kalium iodida LP*.

Merah fenol P Gunakan *Merah fenol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Merah fenol LP *Fenosulfonftalein LP*; larutkan 100 mg *Fenosulfonftalein P* dalam 100 mL e*tanol P*, dan saring jika perlu.

Merah kongo P Gunakan *Merah kongo P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Merah kongo LP Larutkan 500 mg *merah kongo P* dalam campuran 10 mL *etanol P* dan 90 mL air.

Merah kongo LP (A) Larutkan 100 mg *merah kongo P* dalam 20 mL campuran *etanol P* dan air, encerkan dengan air hingga 100 mL. Lakukan uji kepekaan sebagai berikut: Campur 0,2 mL larutan, 100 mL *air bebas karbondioksida P* dan 0,3 mL *asam hidroklorida 0,1N LV*: larutan berwarna biru. Untuk mengubah warna larutan menjadi merah muda, diperlukan tidak lebih dari 0,3 mL *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

Merah kresol P Gunakan *Merah kresol P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Merah kresol LP Triturat 100 mg *merah kresol P* dalam mortar dengan 26,2 mL *natrium hidroksida 0,01 N* sampai larutan sempurna, kemudian encerkan larutan dengan air hingga 250 mL.

Merah kuinaldin P Gunakan *Merah kuinaldin P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Merah kuinaldin LP Larutkan 100 mg *merah kuinaldin P* dalam 100 mL *etanol P*.

Merah metil P Gunakan *Merah metil P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Merah metil LP Larutkan 100 mg *merah metil P* dalam 100 mL *etanol P*, saring jika perlu.

Merah metil LP 2 Pada 1,86 mL *natrium hidroksida 0,1 M* dan 50 mL *etanol P*, tambahkan 50 mg *merah metil P* dan encerkan dengan air sampai 100 mL.

Merah metil-biru metilen LP Tambahkan 10 mL *merah metil LP* ke dalam 10 mL *biru metilen LP*, dan campur.

Merah netral P Gunakan *Merah netral P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Merah rutenium P *Ruthenium Oksiklorida, Amoniak P***;** $Ru_2(OH)_2Cl_4.7NH_3.3H_2O$; BM 551,23.

Pemerian Serbuk, merah kecokelatan sampai ungu gelap.

Kelarutan Larut dalam air.

Merah rutenium LP Larutkan 10 g *timbal(II) asetat P* dalam air, encerkan hingga 100 mL, dan tambahkan 80 mg *merah ruthenium P*. Larutan berwarna merah anggur. *[Catatan Jika perlu, tambahkan lagi merah ruthenium P hingga diperoleh warna merah anggur]*.

Merkuri bromida P $HgBr_2$; BM 360,40; [7789-47-1]; murni pereaksi.

Merkuri iodida P Gunakan *Raksa(II) iodida P*.

Merkuri(II) tiosianat P $Hg(SCN)_2$; BM 316,76; [592-85-8].

Pemerian Serbuk hablur putih.

Kelarutan Sangat sukar dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam eter; larut dalam larutan natrium klorida.

Metalftalein P Gunakan *Metalftalein P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Metanol P *Metil alkohol P*; CH_3OH; BM 32,04; [67-56-1]; murni pereaksi.

Metanol anhidrat P Gunakan *metanol P*.

Metanol bebas aldehida P CH_3OH; BM 32,04. Larutkan 25 g *Iodum P* dalam 1 liter *metanol P* dan tuangkan larutan dengan pengadukan konstan ke dalam 400 mL *natrium hidroksida 1 N*. Tambahkan 150 mL air, diamkan selama 16 jam. Saring dan didihkan dibawah kondensor refluks hingga bau iodoform hilang. Distilasi larutan melalui distilasi terfraksi. Mengandung tidak lebih dari 0,001% aldehida dan keton.

Metenamin P *Heksametilentetramin; urotropin; uriton; heksamin;* $C_6H_{12}N_4$; BM 140,19; [100-97-0] murni pereaksi.

Metil alkohol P Gunakan *metanol P*.

p-Metilaminofenol sulfat P
$(p\text{-}CH_3NHC_6H_4OH)_2.H_2SO_4$; BM 344,38; [55-55-0]; murni pereaksi.

Metilbenzotiazolon hidrazon hidroklorida P $C_8H_{10}ClN_3S.H_2O$; BM 233,7. [38894-11-0], bentuk monohidrat; BM 215,0 (bentuk anhidrat); [149022-15-1] (bentuk hidrat). Mengandung tidak kurang dari 97%.

Pemerian ~~s~~Serbuk hablur, hampir putih atau agak kuning.

Kesesuaian penetapan aldehida–

Larutan uji Ke dalam 2 mL *metanol bebas aldehida P*, tambahkan 60 µl larutan 1 g *propionaldehida P* dalam 1 liter *metanol bebas aldehida P* dan 5 mL larutan 4 g metil benzotiazolon hidrazon hidroklorida. Campur dan biarkan selama 30 menit.

Blangko Lakukan seperti Larutan uji tanpa penambahan larutan *propionaldehida P*.

Prosedur Tambahkan ke dalam masing-masing *Larutan uji* dan *Blangko* 25,0 mL larutan *besi(III) klorida P* 2 g per liter, encerkan dengan *aseton P* hingga 100,0 mL, dan campur. Serapan *Larutan uji* pada bilangan gelombang 660 nm setelah dikoreksi serapan *Blangko*, tidak kurang dari 0,62.

3-Metilbutan-1-ol P *Isoamil alkohol P;*
$(CH_3)_2CH.CH_2.CH_2OH$; BM 88,2; murni pereaksi.

Suhu didih Lebih kurang 130º.

Indeks bias <1001> Lebih kurang 1,406; lakukan penetapan pada suhu 20º.

Bobot per mL <991> Lebih kurang 810 mg.

Metilen klorida P *Diklorometan P*; CH_2Cl_2; BM 84,93; [75-09-2]; murni pereaksi.

N,N'-Metilenbisakrilamida P
$(CH_2=CHCONH)_2CH_2$; BM 154,2; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk atau serbuk putih.

Metil etil keton P $CH_3COC_2H_5$; BM 72,11; [78-93-3]; murni pereaksi.

Metil hijau-raksa iodida, kertas P Gunakan *Kertas metil hijau-raksa iodida P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Metil iodida P *Iodometan P*; CH_3I; BM 141,94; [74-88-4]. Mengandung tidak kurang 99% CH_3I.

Pemerian Cairan transparan tidak berwarna, berat.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol, dengan eter, dan dengan heksana. Jika terpapar cahaya warna berubah menjadi cokelat karena terbentuk iodum.

Metil isobutil keton P Gunakan *4-Metil-2-pentanon P*.

Metil kloroform P *1,1,1-Trikloroetan P*; CH_3CCl_3; BM 133,40; [71-55-6]; murni pereaksi.

Metilparaben P Gunakan *Metilparaben* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

4-Metil-2-pentanon P *Metil isobutil keton P*; $(CH_3)_2CHCH_2COCH_3$; BM 100,16; [108-10-1]; murni pereaksi.

2-Metil-2-propil-1,3-propandiol P $C_7H_{16}O_2$; BM 132,20; [78-26-2].

Pemerian Hablur, putih; melebur pada suhu lebih kurang 58º.

Metil sianida P Gunakan *asetonitril P*.

Metil sulfoksida P [67-68-5]. Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

4-Metoksibenzaldehida P Gunakan *Anisaldehida P*.

Metoksi etanol P *Etilen glikol monometil eter*; *2-Metoksi etanol P*; $CH_3OCH_2CH_2OH$; BM 76,09; [109-86-4]; murni pereaksi.

2-Metoksi etanol P Gunakan *Metoksi etanol P*.

Millon LP Ke dalam 2 mL *raksa P* di dalam labu Erlenmeyer tambahkan 20 mL *asam nitrat P*. Kocok labu di dalam lemari asam untuk memecah raksa menjadi butiran kecil. Setelah lebih kurang 10 menit tambahkan 35 mL air, dan bila terbentuk endapan atau hablur, tambahkan secukupnya asam nitrat encer (1 dalam 5, dibuat dari *asam nitrat P* yang telah dipisahkan dari oksidanya dengan melewatkan aliran

udara, hingga tak berwarna) untuk melarutkan padatan yang terpisah. Tambahkan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) tetes demi tetes, sambil terus diaduk, hingga endapan yang terbentuk seperti dadih sesudah penambahan setiap tetes tidak larut lagi, tetapi terdispersi membentuk suspensi. Tambahkan lagi 5 mL asam nitrat encer, dan campur. Larutan dibuat segar.

Minyak mineral P Gunakan *Minyak Mineral* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Minyak mineral ringan P adalah campuran hidrokarbon cair yang diperoleh dari minyak murni, dapat mengandung zat penstabil yang sesuai.

Bobot jenis <981> Antara 0,818 dan 0,880.

Kekentalan <1051> Mempunyai kekentalan kinematik yang tidak lebih dari 33,5 sentistoke pada suhu 40º.

Keasaman-kebasaan, Zat mudah terarangkan, Batas senyawa polinuklir dan *Parafin padat* Memenuhi syarat seperti tertera pada *Keasaman-kebasaan, Zat mudah terarangkan, Batas senyawa polinuklir* dan *Parafin padat* dalam *Minyak Mineral*.

Minyak nabati terhidrogenasi P Gunakan *Minyak nabati terhidrogenasi* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Minyak zaitun P Gunakan *Minyak Zaitun* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Monoetanolamina P *2-Aminoetanol*; C_2H_7NO; BM 61,08; murni pereaksi.

Morfin anhidrat P Tambahkan *ammonia LP* sedikit berlebih pada larutan *morfin sulfat P* dalam air, cuci endapan morfin dengan air hingga bebas dari garam amonium, keringkan pada suhu 110º.

Morfin sulfat P Gunakan *Morfin Sulfat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Morfolin P *Tetrahidro-1,4-oksazina*; C_4H_9NO; BM 87,12; [110-91-8]; murni pereaksi.

Naftalen P $C_{10}H_8$; BM 128,17; [91-20-3]. Mengandung tidak kurang 98% $C_{10}H_8$.

Pemerian Lempeng monoklinik prismatik atau serbuk putih.

1,3-Naftalendiol P *Naftoresorsinol P*; $C_{10}H_6(OH)_2$; BM 160,17; [132-86-5].

Pemerian Hablur atau serbuk, putih keabu-abuan hingga cokelat.

Kelarutan Mudah larut dalam metanol; agak sukar larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter.

Kelarutan dalam metanol Larutkan 500 mg zat dalam 50 mL *metanol P*: larut sempurna dan jernih.

Jarak lebur <1021> Antara 122º dan 127º.

2,7-Naftalendiol P *2,7-Dihidroksinaftalen*; $C_{10}H_8O_2$; BM 160,17; [582-17-2].

Pemerian Hablur padat atau serbuk, hampir putih hingga kuning.

Kelarutan Larut dalam aseton.

Jarak lebur <1021> Antara 187º dan 191º.

1-Naftilamin hidroklorida P $C_{10}H_7NH_2.HCl$; BM 179,65; [552-46-5].

Pemerian Serbuk hablur, putih, berubah jadi kebiruan jika terpapar cahaya dan udara.

Kelarutan Larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter.

Larutan (1 dalam 100), asamkan dengan sedikit *asam asetat P*, tambahkan 5 tetes *besi(II) klorida LP* menjadi berwarna lembayung. Tambahkan *asam asetat P* (1 dalam 40), menjadi tidak berwarna atau tidak lebih dari agak opalesen.

Sisa pemijaran Dapat diabaikan; lakukan pemijaran seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 200 mg zat dengan beberapa tetes *asam sulfat P*.

N-(1-Naftil)etilendiamin dihidroklorida P $C_{10}H_7NH(CH_2)_2NH_2.2HCl$; BM 259,17; [1465-25-4]; murni pereaksi.

N-(1-Naftil)etilendiamin dihidroklorida LP Larutkan 100 mg *N-(1-Naftil)etilendiamin dihidroklorida P* dalam 100 mL campuran 7 bagian *aseton P* dan 3 bagian air.

β-Naftokuinon 4-natrium sulfonat P $C_{10}H_5NaO_5S$; BM 260,20.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur, kuning hingga jingga kuning.

Kelarutan Larut dalam lebih kurang 10 bagian air; tidak larut dalam etanol.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu lebih kurang 50º.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 265 mg sampai 280 mg (antara 26,5% dan 28%); lakukan pemijaran seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 1 g zat kering dengan 3 mL *asam sulfat P*.

1-Naftol P *Alfanaftol P*; $C_{10}H_7OH$; BM 144,17; [90-15-3].

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, tidak berwarna atau agak merah muda.

1-Naftol LP Gunakan *Pereaksi 1-Naftol*.

1-Naftol encer LP Larutkan 100 mg *1-naftol P* dalam 3 mL *natrium hidroksida P* 15% dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Naftol dikalium disulfonat P *2-Naftol-6,8-dikalium disulfonat*; $C_{10}H_6K_2O_7S_2$; BM 380,48; [842-18-2]; murni pereaksi.

2-Naftol P *Betanaftol P*; $C_{10}H_7OH$; BM 144,17; [135-19-3].

Pemerian Serpihan atau serbuk hablur, putih yang berubah jika terpapar cahaya.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam eter, dalam kloroform dan dalam larutan alkali hidroksida.

Kelarutan dalam etanol Larutkan 1 g zat dalam 10 mL *etanol P*: larut sempurna dan tidak berwarna.

Jarak lebur <1021> Antara 121º dan 123º

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,05%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Keasaman Larutkan 1 g dalam 50 mL air sambil sekali-sekali dikocok selama 15 menit dan saring: filtrat netral terhadap *lakmus P*.

1-Naftol Didihkan 100 mg zat dengan 10 mL air hingga larut, dinginkan dan saring. Tambahkan ke dalam filtrat, 0,3 mL natrium hidroksida 1 N dan 0,3 mL *iodum 0,1 N*: tidak terjadi warna lembayung.

Zat tak larut dalam amonium hidroksida (naftalen dan sebagainya) Kocok 500 mg zat dengan 30 mL *amonia LP*: 2-naftol larut sempurna dan warna larutan tidak lebih tua dari kuning pucat.

2-Naftol LP *Betanaftol LP* Larutkan 1 g *2-naftol P* dalam 100 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 100).

2-Naftol LP (A) Larutkan 5 g *2-naftol P* yang direkristalisasi segar, dalam 40 mL natrium hidroksida 2 N dan tambahkan air secukupnya hingga 100 mL. *Larutan 2-naftol* harus dibuat segar.

1-Naftolbenzein P Gunakan *1-naftolbenzein P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

1-Naftolbenzein LP Larutan *1-Naftolbenzein P* 0,2% dalam *asam asetat glasial P*. Memenuhi uji kepekaan sebagai berikut: Tambahkan 0,25 mL larutan ke dalam 50 mL *asam asetat glasial P*. Tidak lebih dari 0,05 mL *asam perklorat 0,1 N LV* yang diperlukan untuk merubah warna larutan dari kuning kecokelatan menjadi hijau.

p-Naftolbenzein P Gunakan *p-naftolbenzein P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

p-Naftolbenzein LP Larutkan 250 mg *p-naftolbenzein P* dalam 100 mL *asam asetat glasial P*.

Naftoresorsinol P *1,3-Dihidroresorsinol*; $C_{10}H_8O_2$; BM 160,17; [132-86-5]; murni pereaksi.

Natrium P Na; BA 22,98977; [7440-23-5]; murni pereaksi.

Natrium amilum glikolat P Murni pereaksi. Memenuhi uji berikut:

Kepekaan terhadap iodum Larutkan 10 mg zat dalam 7 mL air dan tambahkan 0,2 mL *iodum 0,005 M LV*: terjadi warna biru terang.

Natrium amonium fosfat P *Garam mikrokosmik*; $NaNH_4HPO_4.4H_2O$; BM 209,07.

Pemerian Hablur, tidak berwarna atau granul putih; merekah di udara dan melepaskan amonia.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Zat tidak larut dan endapan amonium hidroksida Tidak lebih dari 0,01%. Larutkan 10 g zat dalam 100 mL air dan tambahkan 10 mL *amonia LP* dan panaskan di atas tangas uap selama 1 jam. Jika terbentuk endapan, saring, cuci dengan air dan pijarkan: bobot endapan tidak lebih dari 1 mg.

Klorida Tidak lebih dari 20 bpj (0,002%); lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi* menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj (0,001%). Larutkan 3 g zat dalam 25 mL air, tambahkan 15 mL *asam sulfat 1 N*, kemudian tambahkan 10 mL *hidrogen sulfida LP*: dalam 1 menit terbentuk warna cokelat yang tidak lebih gelap dari pembanding yang mengandung 3 mL *Larutan baku timbal* dan 0,5 mL *asam sulfat 1 N*.

Nitrat Tidak lebih dari 50 bpj (0,005%). Larutkan 1 g zat dalam 10 mL air, tambahkan 0,1 mL *indigo karmin LP*, kemudian tambahkan dengan pengadukan 10 mL *asam sulfat P*: terjadi warna biru tetap selama 10 menit.

Sulfat Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi Metode II*, dengan melarutkan 10 g zat dalam 100 mL air, dan tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P*, dan saring jika perlu.

Natrium arsenit P $NaAsO_2$; BM 129,91.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam air, sukar larut dalam etanol.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 5,5 g zat; masukkan ke dalam labu tentukur 500-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 25 mL, masukkan ke dalam Erlenmeyer,tambahkan 50 mL air dan 5 g *natrium fosfat dibasa P*, goyang sampai larut. Titrasi dengan *iodum 0,1 N LV*,mendekati titik akhir tambahkan 3 mL *kanji LP*.

Tiap mL iodum 0,1 N setara dengan 3,746 mg As

Diperoleh nilai antara 57,0-60,5% setara dengan 98,8% sampai 104,9% $NaAsO_2$

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,01%; lakukanpenetapan menggunakan 1 g zat.

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 50 bpj; larutkan 200 mg zat dalam *asam klorida P* (3 dalam 8), uapkan di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam 5 mL *asam klorida P* (2 dalam 5), dan uapkan lagi sampai kering. Larutkan residu dalam 10 mL air, tambahkan 2 mL *asam asetat encer LP* dan 10 mL *hidrogen sulfida LP*. Warna cokelat yang terjadi tidak lebih intensif dari pembanding yang mengandung 0,01 mg timbal.

Besi <331>Tidak lebih dari 0,02%; larutkan 1 g zat dalam 20 mL *asam klorida P* (1 dalam 5), tambahkan tetes demi tetes *brom LP* berlebih. Didihkan larutanuntuk menguapkan kelebihan brom, dinginkan,encerkan dengan 40 mL air dan 10 mL larutan *asam tiosianat P* (3 dalam 10). Warna merah yang terjadi tidak lebih intensif dari pembanding yang mengandung 0,02 mg besi.

Sulfida Lebih kurang 5 bpj. Larutkan 1 g zatdalam 20mL air, tambahkan 5 tetes *timbal asetat LP*: tidakterjadi warna coklat.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,02%.Lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi, Metoda II*. Larutkan 5 g zat dalam 100 mL air, tambahkan *metil jingga LP*, netralkandengan *asam klorida 0,1 N*, dan tambahkan 3 mLasam berlebih, saring. Lakukan pengujian pada filtrat: tidak lebih dari 3 mg.

Natrium asetat P $NaC_2H_3O_2.3H_2O$; BM 136,08; [6131-90-4]; murni pereaksi.

Natrium asetat LP Larutkan 13,6 g *natrium asetat P* dalam air hingga 100 mL.

Natrium asetat anhidrat P $NaC_2H_3O_2$; BM 82,03; [127-09-3]; murni pereaksi.

Natrium azida P NaN_3; BM 65,01; [26628-22-8].

Pemerian Serbuk putih.

Penetapan kadar [Peringatan Natrium azida bersifat toksik. Asam konjugat HN_3 lebih toksik dari hidrogen sianida dan mudah terbebas dari larutan netral dalam air. Kontak NaH_3 atau asam hidrazoat (HN_3) dengan logam tertentu dapat menghasilkan garam yang bersifat meledak. Lakukan dalam ruang dengan lemari asam, dan tangani zat dengan hati-hati]. Tidak kurang dari 98,5% NaN_3. Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, larutkan dalam 50 mL air, tambahkan 3 tetes *fenolftalein LP*. Jika perlu, atur pH hingga 7,0 dan tambahkan 35,0 mL *asam perklorat 0,1 N*. Pipet sambil diaduk 2,5 mL *natrium nitrit 1,0 M* ke dalam larutan, dan aduk selama 15 detik. Titrasi cepat dengan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga titik akhir. Titik akhir harus dicapai kurang dari 4 menit setelah penambahan asam perklorat karena HN_3 mudah menguap. Hitung persentase azida dengan rumus:

$$\frac{\left[(N_p)(V_p) - (N_s)(V_s)\right](65{,}01)(100)}{2C}$$

N_p dan N_s berturut-turut adalah normalitas larutan asam perklorat dan natrium hidroksida; V_p dan V_s berturut-turut adalah volume dalam mL asam perklorat dan natrium hidroksida yang digunakan; *65,01* adalah bobot molekul natrium azida; *C* adalah bobot dalam mg natrium azida.

Natrium bifenil P $C_{12}H_9Na$; BM 176,19. Tersedia sebagai larutan dalam 2-etoksietil eter atau 1,2-dimetoksietan (dietilenglikol dieter).

Aktivitas Tidak kurang dari 10%. Masukkan 20 mL *toluen P* kering ke dalam labu titrasi dilengkapi dengan batang pengaduk magnetik dan sumbat berlubang untuk menyisipkan ujung buret. Tambahkan secara kuantitatif *natrium bifenil P* secukupnya hingga terjadi warna biru dalam campuran, dan titrasi dengan *amil alkohol P* dari buret, hingga warna biru hilang. (Abaikan jumlah natrium bifenil dan amil alkohol yang digunakan dalam penetralan ini). Timbang saksama buret bobot yang berisi *amil alkohol P*. Pindahkan isi wadah yang berisi campuran larutan uji ke dalam labu titrasi, dan titrasi cepat dengan *amil alkohol P* hingga warna biru hilang. Catat skala yang digunakan untuk menetapkan bobot *amil alkohol P*, dan hitung aktivitas, dalam mEq tiap wadah, dengan rumus:

$$11{,}25W$$

W adalah bobot *amil alkohol P* yang digunakan.

Kandungan iodum Tambahkan 10 mL zat ke dalam 5 mL *toluen P* dalam corong pisah 125 mL yang dilengkapi dengan kran plastik inert dan kocok kuat selama 2 menit. Ekstraksi hati-hati sebanyak tiga kali, tiap kali menggunakan 10 mL *asam fosfat P* (1 dalam 3), kumpulkan fase bawah dalam labu iodum 125 mL. Tambahkan *natrium hipoklorit LP*, tetes demi tetes, ke dalam campuran ekstrak hingga larutan berubah menjadi cokelat, kemudian tambahkan berlebih 0,5 mL. Kocok sesekali selama 3 menit, tambahkan 5 mL larutan segar *fenol P* jenuh, campur, dan biarkan tepat 1 menit. Tambahkan 1 g *kalium iodida P*, kocok selama 30 detik, tambahkan 3 mL *kanji LP*, dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*: diperlukan tidak lebih dari 0,1 mL *natirum tiosulfat 0,1 N LV*.

Natrium bikarbonat P $NaHCO_3$; BM 84,01; [144-55-8]; murni pereaksi.

Natrium bisulfit P [7631-90-5]; murni pereaksi.

Natrium bitartrat P $NaHC_4H_4O_{16}.H_2O$; BM 190,08; [526-94-3]. Mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $NaHC_4H_4O_{16}.H_2O$.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam air dingin.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 30 mL air, tambahkan *fenolftalein LP*, dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 19,01 mg $NaHC_4H_4O_{16}.H_2O$

Zat tak larut Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 10 g zat.

Klorida Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 1 g zat.

Logam berat Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 4 g zat dalam 25 mL air, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP*, dan kemudian tambahkan *amonia LP* tetes demi tetes, hingga larutan berwarna agak merah muda. Tambahkan 4 mL *asam hidroklorida 1 N*, encerkan dengan air hingga 40 mL, dan tambahkan 10 mL *hidrogen sulfida LP*: terbentuk warna cokelat yang tidak lebih gelap dari pembanding yang mengandung 0,04 mg Pb.

Sulfat Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi Metode I*, menggunakan 1 g zat.

Natrium bitartrat LP Larutkan 1 g *natrium bitartrat P* dalam air hingga 10 mL. Larutan dibuat segar.

Natrium borat P *Boraks*; *Natrium tetraborat P*; $Na_2B_4O_7.10H_2O$; BM 381,37; [1330-43-4]; murni pereaksi.

Natrium bromida P NaBr; BM 102,89; [7647-15-6]; murni pereaksi.

Natrium desoksikolat P Gunakan *garam empedu P*.

Natrium Dietilditiokarbamat P
$(C_2H_5)_2NCS_2Na.3H_2O$; BM 225,31; [20624-25-3]; murni pereaksi.

Natrium dihidrogen fosfat P Gunakan *natrium fosfat monobasa dihidrat P*.

Natrium ditionit P Gunakan *natrium hidrosulfit P*.

Natrium 2,6-diklorofenol-indofenol P
$O:C_6H_2Cl_2:NC_6H_4ONa$ dengan lebih kurang $2H_2O$; BM 290,08 (anhidrat); [620-45-1]; murni pereaksi.

Natrium dodesil sulfat P $C_{12}H_{25}SO_4Na$; BM 288,38; [151-21-3]. Gunakan *natrium lauril sulfat P*.

Pemerian serbuk hablur kuning muda.

Natrium dokusat P $C_{20}H_{37}NaO_7S$; BM 444,6; [577-11-7]; murni pereaksi.

Natrium fluorida P NaF; BM 41,99; [7681-49-4]; murni pereaksi.

Natrium fosfat dibasa *P* *Dinatrium fosfat P; Dinatrium hidrogen fosfat P*; *Natrium fosfat dibasa heptahidrat P*; $Na_2HPO_4.7H_2O$; BM 268,07; [7782-85-6]; murni pereaksi.

Natrium fosfat dibasa LP Larutkan 12 g *natrium fosfat dibasa P* dalam air hingga 100 mL.

Natrium fosfat dibasa anhidrat P *Dinatrium hidrogen fosfat anhidrat P* (untuk larutan dapar); Na_2HPO_4; BM 141,96; [7558-79-4]; murni pereaksi.

Natrium fosfat dibasa dodekahidrat P *Dinatrium hidrogen fosfat dodekahidrat P*; $Na_2HPO_4.12H_2O$; BM 358,14; [10039-32-4]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $Na_2HPO_4.12H_2O$.

Natrium fosfat monobasa P *Natrium bifosfat P*; *Natrium dihidrogen fosfat P*; *Asam natrium fosfat P*; *Mononatrium ortofosfat P*; $NaH_2PO_4.H_2O$; BM 137,99; [10049-21-5]; murni pereaksi.

Natrium fosfat monobasa dihidrat P *Natrium dihidrogen fosfat dihidrat P*; $NaH_2PO_4.2H_2O$; BM 156,01; [13472-35-0]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 99,0% $NaH_2PO_4.2H_2O$.

Natrium glikokolat P $C_{26}H_{42}NNaO_6$; BM 487,60; [863-57-0].

Pemerian Serbuk, putih sampai cokelat; higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Rotasi jenis <1081> Antara +28° dan +31°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada suhu 100° selama 2 jam; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per mL.

Nitrogen <571> *Metode I* Antara 2,6% dan 3,2% N, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Natrium 1-heksansulfonat P *Garam natrium asam 1-heksansulfonat P*; $C_6H_{13}NaO_3S$; BM 188,22; [2832-45-3]; murni pereaksi.

Natrium 1-heptansulfonat P *Garam natrium asam 1-heptansulfonat P*; $C_7H_{15}NaO_3S$; BM 202,25; [22767-50-6]; murni pereaksi.

Natrium hidroksida P NaOH; BM 40,00; [1310-73-2]; murni pereaksi.

Natrium hidroksida LP Larutkan 4,0 g *natrium hidroksida P* dalam air hingga 100 mL.

Natrium hidrosulfit P *Natrium ditionit P*; $Na_2S_2O_4$; BM 174,10; [7775-38-1]. Mengandung tidak kurang dari 88% $Na_2S_2O_4$.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau putih keabuan. Secara bertahap akan teroksidasi di udara, lebih cepat jika di dalam larutan, menjadi bisulfit, larutan yang diperoleh bereaksi asam. Dipengaruhi oleh cahaya.

Kelarutan Larut dalam air; sukar larut dalam etanol.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, larutkan dalam campuran 10 mL *formaldehida LP* dan 10 mL air dalam labu tutup asah kecil, dan biarkan selama 30 menit dengan sering dikocok. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 150 mL air dan 3 tetes *jingga metil LP*, kemudian tambahkan tetes demi tetes *asam sulfat 1 N* hingga bereaksi sedikit asam. Encerkan dengan air hingga 250 mL. Pada 50,0 mL larutan tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan tepatkan dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N* hingga memberikan warna agak merah muda, kemudian titrasi dengan *iodum 0,1 N LV* menggunakan 3 mL *kanji LP* sebagai indikator. Hilangkan warna biru larutan dengan 1 tetes *natrium tiosulfat 0,1 N* dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* hingga warna merah muda.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 3,482 mg $Na_2S_2O_4$

Sulfida Tambahkan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10) pada *timbal(II) asetat LP* hingga endapan larut. Tambahkan 5 tetes larutan ke dalam larutan 1 g zat dalam 10 mL air: tidak segera berwarna gelap.

Logam berat Larutkan 1 g zat dalam 10 mL air, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida P*, dan uapkan di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam 20 mL air dan 0,5 mL *asam hidroklorida encer*, saring, dan tambahkan pada filtrat 10 mL *asam sulfida LP*: tidak terjadi warna gelap. Tambahkan *amonia LP* hingga larutan alkali: dapat terjadi warna sedikit kehijauan, tetapi tidak terbentuk endapan gelap atau putih.

Kesesuaian untuk penetapan kadar Riboflavin Pada masing-masing dari 2 tabung atau lebih tambahkan 10 mL air dan 1,0 mL larutan baku riboflavin yang mengandung 20 µg per mL, campurkan. Pada tiap tabung tambahkan 1,0 mL *asam asetat glasial P*, campur, tambahkan dengan pencampuran 0,5 mL larutan *kalium permanganat P* (1 dalam 25), dan diamkan selama 2 menit. Kemudian pada tiap tabung tambahkan, dengan pencampuran 0,5 mL *hidrogen peroksida LP*: warna permanganat rusak dalam 10 detik. Kocok tiap tabung kuat-kuat hingga kelebihan oksigen dibuang. Jika gelembung gas tertinggal pada dinding tabung setelah buih berhenti, hilangkan gelembung dengan merebahkan tabung sehingga larutan mengalir secara perlahan dari ujung ke ujung. Ukur fluoresensi larutan menggunakan fluorometer. Kemudian tambahkan dengan pencampuran 8,0 mg zat: riboflavin tereduksi sempurna tidak lebih dari 5 detik.

Natrium hipobromit LP Pada larutan 20 g *natrium hidroksida P* dalam 75 mL air tambahkan 5 mL *brom P*. Sesudah larut, encerkan dengan air hingga 100 mL. Larutan dibuat segar.

Natrium hipoklorit P, larutan NaOCl; BM 74,44; [7681-52-9]. Larutan natrium hipoklorit dalam air mengandung tidak kurang dari 5,25% NaOCl.

[Perhatian Larutan ini bersifat korosif dan dapat melepaskan gas yang bersifat korosif dan toksik. Merupakan oksidator kuat yang menimbulkan reaksi hebat dengan reduktor. Bersifat iritasi dan korosif terhadap kulit dan selaput lendir].

Pemerian Cairan jernih, kuning sampai hijau kekuningan, bau klor, dipengaruhi oleh cahaya dan terurai secara bertahap. Simpan di tempat terlindung cahaya, sebaiknya pada suhu di bawah 25°.

Penetapan kadar Masukkan lebih kurang 3 mL zat ke dalam labu iodum bertutup asah yang telah ditara dan ditimbang saksama. Tambahkan 50 mL air, 2 g *kalium iodida P* dan 10 mL *asam asetat P*. Tutup labu dan biarkan di tempat gelap selama 10 menit. Angkat tutup, bilas dinding labu dengan sedikit air. Titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* saat mendekati titik akhir titrasi.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan3,723 mg NaOCl

Jika diperlukan untuk menghitung persentase klor yang ada, tiap mL *natrium tiosulfat 0,1 N* setara dengan 3,545 mg klor (Cl_2).

Kalsium Tidak lebih dari 10 bpj. Masukkan10,0 g zat ke dalam gelas piala 150 mL, larutkan dalam 10 mL air, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* dan 2 g *kalium iodida P*. Panaskan campuran selama 5 menit, dinginkan dan tambahkan 2 mL *hidrogen peroksida P* 30%. Uapkan hingga kering, dinginkan dan tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P* dan 2 mL *hidrogen peroksida P* 30%. Bilas dinding gelas piala dengan sedikit air, uapkan hingga kering. Masukkan residu ke dalam 20 mL air, saring jika perlu.

Tambahkan *amonium hidroksida P* pada filtrat, sampai larutan tepat basa, tambahkan 4 tetes *amonium hdroksida P* dan 5 mL *amonium oksalat LP*: kekeruhan yang terjadi dalam waktu 15 menit tidak melebihi blangko yang mengandung 0,1 mg kalsium yang ditambahkan.

Fosfat Tidak lebih dari 5 bpj. Masukkan 2 g zat ke dalam gelas piala, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* dan 2 g *kalium iodida P*. Panaskan larutan selama 5 menit, dinginkan. Tambahkan 2 mL *hidrogen peroksida P* 30% dan uapkan larutan sampai kering. Bilas dinding gelas piala dengan sedikit air. Tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P* dan 2 mL *hidrogen peroksida P* 30%. Uapkan lagi sampai kering.

Natrium hipoklorit LP Gunakan *larutan natrium hipoklorit P*.

Natrium indigotindisulfonat P Gunakan *indigo karmin P*.

Natrium indigotindisulfonat LP Gunakan *indigo karmin LP*.

Natrium iodida P NaI; BM 149,9; [7681-82-5]; murni pereaksi.

Natrium karbonat P Gunakan *natrium karbonat anhidrat P*.

Natrium karbonat LP Larutkan 10,6 g *natrium karbonat anhidrat P* dalam air hingga 100 mL.

Natrium karbonat anhidrat P Na_2CO_3; BM 105,99; [479-19-8]; murni pereaksi.

Natrium karbonat dekahidrat P $Na_2CO_3.10H_2O$; BM 286,2; [6132-02-1]; murni pereaksi.

Titik leleh Lebih dari 300°.

Natrium karbonat monohidrat P $Na_2CO_3.H_2O$; BM 124,00; [5968-11-6]; murni pereaksi.

Natrium klorida P NaCl; BM 58,44; [7647-14-5]; murni pereaksi.

Natrium kobaltinitrit P $Na_3Co(NO_2)_6$; BM 403,94; [13600-98-1]; murni pereaksi.

Natrium kobaltinitrit LP Larutkan 10 mg *natrium kobaltinitrit P* dalam air hingga 50 mL, saring jika perlu.

Natrium kromotropat P Gunakan *asam kromotropat P*.

Natrium lauril sulfat P *Natrium dodesil sulfat P;* $C_{12}H_{25}SO_4Na$; BM 288,38; [151-21-3];

Pemerian Serbuk hablur, kuning muda.

Natrium merah metil P *2-[[4-(dimetilamino) fenil]azo]benzoat, garam natrium*; 2-[4-$(CH_3)_2NC_6H_4N{:}N]C_6H_4COONa$; BM 291,28.

Pemerian Serbuk, cokelat jingga.

Kelarutan Mudah larut dalam air dingin, dan dalam etanol.

Trayek pH Antara 4,2 dan 6,2. Perubahan warna: dari merah ke kuning.

Natrium metabisulfit P $NaIO_4$; BM 213,89; [7790-28-5]; murni pereaksi.

Natrium metaperiodat P $Na_2S_2O_5$; BM 190,11; [7681-57-4]; murni pereaksi.

Natrium molibdat P $Na_2MoO_4.2H_2O$; BM 241,95; [7631-95-0]; murni pereaksi.

Natrium nitrat P $NaNO_3$; BM 84,99; [7631-99-4]; murni pereaksi.

Natrium nitrit P $NaNO_2$; BM 69,00; [7632-00-0]; murni pereaksi.

Natrium nitrit LP Larutan *natrium nitrit P* 10% b/v yang dibuat segar.

Natrium nitroferisianida P *Natrium pentasiano nitrosilferat(III)* $Na_2Fe(NO)(CN)_5$; BM 297,95; [13755-38-9]; murni pereaksi.

Natrium nitroferisianida LP Larutkan 1 g *natrium nitroferisianida P* dalam air hingga 20 mL. Larutan dibuat segar.

Natrium nitroprusida P Gunakan *Natrium nitroferisianida P*

Natrium nitroprusida LP Gunakan *Natrium nitroferisianida LP*

Natrium oksalat P $Na_2C_2O_4$; BM 134,00; [62-76-0]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Natrium 1-oktanasulfonat P $C_8H_{17}NaO_3S$; BM 216,27 (anhidrat); [5324-84-5]; murni pereaksi. $C_8H_{17}NaO_3S.H_2O$; BM 234,27.

Natrium oktil sulfat P $C_8H_{17}NaO_4S$; BM 232,3; [142-31-4]. Gunakan mutu pereaksi untuk kromatografi.

Natrium 1-pentansulfonat P $C_5H_{11}NaO_3S.H_2O$; BM 192,21; [207605-40-1]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 98% $C_5H_{11}NaO_3S.H_2O$.

p-Natrium periodat P $Na_3H_2IO_6$; BM 293,89; murni pereaksi.

Natrium perklorat P $NaClO_4.H_2O$; BM 140,46; [7601-89-0]; murni pereaksi.

Natrium perklorat LP Netralkan 50 mL *asam perklorat 9 N* dengan *natrium hidroksida 5 N* menggunakan kertas lakmus dan encerkan dengan air hingga 300 mL.

Natrium pirofosfat P $Na_4P_2O_7$; BM 265,90; [7722-88-5]; murni pereaksi.

Natrium piruvat P CH_3COCO_2Na; BM 110,04; [113-24-6]. Mengandung tidak kurang dari 98% CH_3COCO_2Na.

Pemerian Serbuk atau padatan hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam air.

Kejernihan larutan Larutkan 1,5 g zat dalam 25 mL air: larutan jernih dan larut sempurna.

Asam bebas Tidak lebih dari 1% sebagai $C_3H_4O_3$, lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 10 g zat dalam 150 mL air dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N*, tentukan titik akhir secara potensiometrik: diperlukan tidak lebih dari 2,8 mL *natrium hidroksida 0,5 N*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 150 mL *asam asetat glasial P* dan kocok sampai larut. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tentukan titik akhir secara potensiometrik, menggunakan elektrode kaca dan elektrode kalomel yang telah dimodifikasi dengan *tetrametilamonium klorida 0,1 N* dalam *metanol P* sebagai elektrolit. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 11,00 mg CH_3COCO_2Na

Natrium resazurin P $C_{12}H_6NNaO_4$; BM 251,17; [62758-13-8].

Pemerian Serbuk hablur, ungu kecokelatan. Larutan 1 g zat dalam 100 mL air, berwarna lembayung tua.

Hidrogen sulfida dan senyawa lain yang mengandung gugus tiol menghilangkan warna larutan natrium resazurin, membentuk dihidroresorufin. Jika larutan yang sudah tidak berwarna dikocok dalam wadah terbuka, terjadi warna merah muda akibat pembentukanresorufin.

Natrium salisilat P $C_7H_5NaO_3$ BM 160,10 [54-21-7] Gunakan *Natrium Salisilat* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI dan tambahkan dengan uji di bawah ini:

Nitrat Larutkan 100 mg zat dengan 5 mL air dalam tabung reaksi tambahkan 5 mL *asam sulfat P*: tidak boleh terjadi warna merah kecokelatan di antara kedua lapisan cairan.

Natrium selenit P Na_2SeO_3; BM 172,94; [10102-18-8]. Mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 101% Na_2SeO_3.

Pemerian Serbuk hablur, putih, tidak berbau, biasanya terhidrasi sebagian.

Kelarutan Mudah larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

Kejernihan larutan Larutan 1 g zat dalam 10 mL air: menunjukkan tidak lebih dari sedikit keruh.

Karbonat Tidak lebih dari 0,03%. Ke dalam 500 mg zat tambahkan 1 mL air dan 2 mL *asam hidroklorida encer*: tidak terjadi gelembung gas.

Klorida Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 500 mg zat.

Nitrat Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 200 mg zat, larutkan dalam 3 mL air.

Selenat dan Sulfat Tidak lebih dari 0,03% sebagai sulfat. Masukkan 500 mg zat ke dalam cawan penguap, tambahkan 20 mg *natrium karbonat P* dan 10 mL *asam hidroklorida P*. Uapkan perlahan-lahan larutan di atas tangas uap, dalam lemari asam, hingga kering. Bilas dinding cawan penguap dengan 5 mL *asam hidroklorida P*, uapkan lagi sampai kering. Larutkan residu dengan campuran 15 mL air panas dan 1 mL *asam hidroklorida P*, lanjutkan proses seperti tertera pada *Sulfat* dalam *Uji Umum untuk Pereaksi Metode I* mulai dengan "Saring larutan". Zat uji menunjukkan tidak lebih keruh dari kekeruhan yang dihasilkan 0,15 mg sulfat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 180 mg zat, yang telah dikeringkan pada suhu 120° hingga bobot tetap, dan larutkan dalam 50 mL air dalam labu bersumbat kaca. Tambahkan 3 g *kalium iodida P* dan 5 mL *asam hidroklorida P*, tutup labu dan diamkan 10 menit. Tambahkan 50 mL air; 50,0 mL *natrium tiosulfat 0,1 N LV* dan 3 mL *kanji LP*, titrasi segera dengan *iodum 0,1 N LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko. Perbedaan volume *iodum 0,1 N LV* yang diperlukan untuk blangko dan larutan zat menunjukkan natrium selenit.

Tiap mL iodum 0,1 N
setara dengan 4,323 mg Na_2SeO_3

Natrium sianida P NaCN; BM 49,01; [1433-33-9]; murni pereaksi.

Natrium sitrat P Gunakan *Natrium Sitrat dihidrat P*.

Natrium sitrat dihidrat P *Asam 2-hidroksi-1,2,3-propanetrikarboksilik, garam trinatrium, dihidrat*; $Na_3C_6H_5O_7.2H_2O$; BM 294,10; [6132-04-3]; murni pereaksi.

Natrium sulfat P *Garam Glauber*; $Na_2SO_4.10H_2O$; BM 322,20; [7727-73-3]; murni pereaksi.

Natrium sulfat anhidrat P Na_2SO_4; BM 142,04; [7757-82-6]; murni pereaksi. Untuk penetapan kadar alkaloid secara kromatografi gas-cair, harus memenuhi persyaratan uji tambahan di bawah ini:

Kesesuaian untuk penetapan kadar alkaloid Timbang saksama lebih kurang 10 mg atropin, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, larutkan dan encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Pipet 3 mL larutan, masukkan masing-masing ke dalam dua corong pisah 60 mL, dan tambahkan masing-masing 10 mL air, 1 mL *natrium hidroksida 1 N* dan 10 mL *kloroform P*. Kocok kuat dan biarkan lapisan memisah. Saring fase organik dari satu corong pisah melalui kertas saring, yang telah dibasahi dengan 5 mL *kloroform P*, dipasang pada corong, dan kumpulkan filtrat pada wadah yang sesuai. Tambahkan 10 mL *kloroform P* ke corong pisah, kocok kuat dan saring lapisan organik melalui kertas saring yang sama, kumpulkan filtrat dalam wadah yang sama. Kumpulan filtrat ini disebut *Larutan A*. Saring fase organik dari corong pisah kedua melalui 30 g *natrium sulfat anhidrat P*, yang ditahan dengan wol kaca dalam corong yang kecil, yang sebelumnya dibasahi dengan *kloroform P*, dan kumpulkan filtrat dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 10 mL *kloroform P* ke dalam corong pisah, kocok kuat dan saring lapisan organik melalui *natrium sulfat anhidrat P* yang sama, kumpulkan filtrat ke dalam wadah yang sama. Kumpulan filtrat ini disebut *Larutan B*. Uapkan kedua larutan tersebut dalam hampa udara hingga volume lebih kurang 1 mL. Suntikkan sejumlah volume *Larutan A* yang telah diukur saksama, ke dalam kromatograf gas dan rekam tinggi puncak. Ulangi penetapan sekali lagi dan dapatkan hasil rata-rata. Dengan cara yang sama, tentukan tinggi puncak dari *Larutan B* dua kali dan didapat hasil rata-rata. Nilai rata-rata yang dihasilkan *Larutan B* tidak menyimpang lebih dari 5,0% dari hasil *Larutan A*. Kromatograf gas dilengkapi dengan kolom 4 mm x 1,2 m berisi bahan pengisi 3% fase diam *G3* pada penyangga *S1A*. Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada 210°, 225°, dan 240°. Gas pembawa *helium P*, laju alir lebih kurang 60 mL per menit.

Natrium sulfat dekahidrat P Gunakan *natrium sulfat P*.

Natrium sulfida P $Na_2S.9H_2O$; BM 240,18; [1313-84-4]; murni pereaksi.

Natrium sulfida LP Larutkan 1 g *natrium sulfida P* dalam air hingga 10 mL. Larutan dibuat segar.

Natrium sulfit P Gunakan *natrium sulfit anhidrat P*.

Natrium sulfit anhidrat P Na_2SO_3; BM 126,04; [7753-83-7]; murni pereaksi.

Natrium tetraborat P Gunakan *natrium borat P*.

Natrium tetrafenilborat P $NaB(C_6H_5)_4$; BM 342,22; [143-66-8]; murni pereaksi.

Natrium tioglikolat P $HSCH_2COONa$; BM 114,10; [367-51-1]. Mengandung tidak kurang dari 75% $HSCH_2COONa$.

Pemerian Serbuk hablur, putih, bau khas lemah. Higroskopik dan teroksidasi di udara, simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Tidak boleh digunakan jika warna menjadi kuning pucat atau gelap.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol.

Kejernihan larutan Larutan 1 g zat dalam 10 mL air, jernih dan praktis larut sempurna.

Sulfida Larutkan 500 mg zat dalam 10 mL air dalam labu kecil tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*, kemudian letakkan kertas saring yang dibasahi *timbal(II) asetat LP*, di atas mulut labu dan panaskan sampai mendidih: kertas *timbal(II) asetat* tidak menjadi gelap.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat dan larutkan dalam 50 mL air bebas oksigen. Tambahkan 5 mL *asam hidroklorida encer*, didihkan selama 2 menit, dinginkan, titrasi dengan *iodum 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* setelah mendekati titik akhir:

Tiap mL iodum 0,1 N
setara dengan 11,41 mg $HSCH_2COONa$

Natrium tiogliserat P Gunakan *natrium tioglikolat P*.

Natrium tiosulfat P $Na_2S_2O_3.5H_2O$; BM 248,19; [10102-17-7]; murni pereaksi.

Natrium tosilkloramida P Gunakan *Kloramin P*.

Natrium tungstat P $Na_2WO_4.2H_2O$; BM 329,85; [10213-10-2]; murni pereaksi.

Nessler, pereaksi Gunakan *Raksa(II) kalium iodida alkalis LP*.

Niasin P $C_6H_5NO_2$; BM 123,11; [59-67-6]; murni pereaksi.

Nikel(II) sulfat heptahidrat P $NiSO_4.7H_2O$; BM 280,9; [10101-98-1]; murni pereaksi.

Ninhidrin P $C_9H_4O_3.H_2O$; BM 178,14; [485-47-2], murni pereaksi

Ninhidrin LP Gunakan *triketohidrinden hidrat LP*.

o-Nitroanilin P $NO_2C_6H_4NH_2$; BM 138, 12; [88-74-4].

Pemerian Hablur, kuning jingga.

Kelarutan Sukar larut dalam air dingin; larut dalam air panas; mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform. Dengan asam mineral membentuk garam yang larut dalam air.

Jarak lebur <741> Antara 71° dan 72°.

p-Nitroanilin P $NO_2C_6H_4NH_2$; BM 138,12; [100-01-6].

Pemerian Serbuk hablur, kuning cerah.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam eter.

Kelarutan dalam pelarut Larutkan secara terpisah 1 g dalam 30 mL *etanol P* dan dalam 40 mL *eter P*: larutan jernih.

Jarak lebur <741> Antara 146° dan 148°.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,2%.

***p*-Nitroanilin diazotasi LP** Timbang 350 mg *p-nitroanilin P* masukkan dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 1,5 mL *asam hidroklorida P*, campur, encerkan dengan air sampai tanda. Diamkan, pipet 5 mL beningan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, rendam dalam tangas es dan tambahkan 1 mL *asam hidroklorida P* kemudian sedikit demi sedikit 2 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 100), encerkan dengan air sampai tanda.

Nitrobenzen P $C_6H_5NO_2$; BM 123,11; [98-95-3]; murni pereaksi.

***p*-Nitrobenzendiazonium tetrafluoroborat P** $NO_2C_6H_4N_2BF_4$; BM 236,92; [456-27-9]. Mengandung tidak kurang dari 95,0% $NO_2C_6H_4N_2BF_4$.

Pemerian Hablur, kuning emas.

Kelarutan Larut dalam asetonitril.

[Perhatian Sangat peka terhadap goncangan; simpan di lemari pendingin].

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL kaca aktinik rendah. Larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* sampai tanda. Gunakan alat kaca aktinik rendah, encerkan 2,0 mL larutan dengan *metanol P* mutu spektrofotometri hingga 50,0 mL. Ukur serapan larutan pada lebih kurang 255 nm, gunakan *metanol P* mutu spektrofotometri sebagai blangko. Hitung serapan jenis dengan cara membagi serapan dengan kadar dalam g per mL. Hitung nilai kadar zat dengan rumus :

$$\left(\frac{100a}{59,4}\right)$$

a adalah serapan jenis larutan.

4-(p-Nitrobenzil)piridin P $C_{12}H_{10}N_2O_2$; BM 214,22; [1083-48-3]; Pereaksi yang sesuai mengandung tidak kurang dari 98%.

Pemerian Hablur, kuning

Kelarutan Larut dalam aseton.

5-Nitro-1,10-fenantrolin P $C_{12}H_7N_3O_2$; BM 225,20; [4199-88-6].

Pemerian Serbuk, putih, tidak berbau.

Kelarutan Larut dalam air.

Jarak lebur <741> Antara 198° dan 200°.

Kesesuaian sebagai indikator redoks Larutkan 25 mg zat dengan sedikit *asam sulfat encer LP*, tambahkan 10 mg *besi(II) sulfat P*, encerkan dengan air hingga 100 mL: larutan berwarna merah gelap dan menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 510 nm. Pada 1,0 mL larutan tambahkan 1,0 mL *serium(IV) sulfat 0,01 M*: warna merah hilang.

Nitrofenantrolin LP Larutkan 150 mg *5-nitro-1,10-fenantrolin P* dalam 15 mL larutan *besi (II) sulfat P* (1 dalam 140) yang dibuat segar.

4-Nitrofenil dinatrium ortofosfat P $C_6H_4NNa_2O_6P.6H_2O$; BM 371,2; murni pereaksi.

Nitrofenil fosfat LP Timbang 4,08 g *4-nitrofenil dinatrium ortofosfat P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan *Dapar dietanolamina pH 10,0* sampai tanda. Simpan pada suhu 4° dan gunakan dalam waktu 24 jam.

Nitrogen P Gunakan *Nitrogen* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Nitrogen bebas oksigen P *Nitrogen P* yang telah dilewatkan melalui *pirogalol basa LP*.

Nitrometan P CH_3NO_2; BM 61,04; [75-52-5].

Nitroso R, garam P *Dinatrium 1-nitroso-2-naftol-3,6-dinatrium disulfonat*; $NOC_{10}H_4OH(SO_3Na)_2$; BM 377,26; [525-05-3].

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, kuning.

Kelarutan 1 g zat larut dalam lebih kurang 40 mL air, tidak larut dalam etanol.

Kepekaan Larutkan 500 mg *natrium asetat P*; dalam larutan 0,4 mg *kobalt klorida P* (0,1 mg kobalt) dalam 5 mL air. Tambahkan 1 mL *asam asetat encer LP* dan 1 mL larutan *garam nitroso R P* (1 dalam

500): segera terjadi warna merah, warna tidak hilang saat larutan dididihkan dengan 1 mL *asam hidroklorida P* selama 1 menit.

1-Nitroso-2-naftol P $C_{10}H_7NO_2$; BM 173,17; [131-91-9]. Mengandung tidak kurang dari 95,0% $C_{10}H_7NO_2$.

Pemerian Serbuk, cokelat sampai cokelat kekuningan.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam benzen, dalam eter, dalam karbontetraklorida dan dalam asam asetat.

Jarak lebur <741> Antara 109° dan 111°.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,2%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Penetapan kadar Timbang saksama sejumlah lebih kurang 250 mg zat yang telah dikeringkan di atas silika gel sampai bobot tetap. Masukkan ke dalam labu bersumbat kaca dan larutkan dalam 10 mL larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 10). Dinginkan larutan dalam tangas es, tambahkan larutan *asam sulfat P* (1 dalam 6) hingga terbentuk sedikit endapan yang stabil dan larutan bereaksi asam lemah. Kemudian tambahkan 3 g *kalium iodida P*, kocok sampai larut, tambahkan 20 mL larutan *asam sulfat P* (1 dalam 6), segera sumbat labu dan diamkan dalam gelap selama 2 jam. Titrasi iodum bebas dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* saat mendekati titik akhir. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 8,66 mg $C_{10}H_7NO_2$

Nonan-5-on P *Di-n-butil keton*; $C_9H_{18}O$; BM 142,2; [502-56-7]; murni pereaksi

Bobot per mL Lebih kurang 830 mg.

Suhu didih Lebih kurang 188°.

Oksigen P Gunakan *Oksigen* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Oktadesilsilana P [18623-11-5] Pereaksi ini terjadi "in situ" dengan mereaksikan bahan penyangga kolom dengan zat sililasi seperti oktadesil triklorosilan.

1-Oktanol P *Alkohol $C_{8;}$ Capryl Alkohol; n-Oktil alkohol P*; $CH_3.(CH_2)_7.OH$; BM 130,23; [111-87-5]; murni pereaksi.

n-Oktanol P Gunakan 1-*oktanol P*.

n-Oktil alkohol P Gunakan *oktan-1-ol P*.

Oktosinol 9 P (*p-tert-oktifenoksi)nonaetoksietanol*; $C_{34}H_{62}O_{11}$; BM 646,85.

Ortofenantrolin P Gunakan *1,10-fenantrolin P*.

Ortofenantrolin LP Larutkan 150 mg *ortofenantrolin P* dalam 10 mL larutan *besi(II) sulfat P*, yang dibuat dengan melarutkan 700 mg hablur jernih *besi(II) sulfat P* dalam 100 mL air. Larutan besi(II) sulfat harus dibuat segar sebelum melarutkan ortofenantrolin.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Osmium tetroksida P *Asam osmat P*; *Anhidrida per-osmat P*; OsO_4; BM 254,20; [20816-12-0]; murni pereaksi.

Paladium, **Katalis P** Murni pereaksi.

Paladium(II) klorida P $PdCl_2$; BM 177,33; [7647-10-1]; murni pereaksi. Mengandung lebih kurang 59,0% Pd.

Pemerian Serbuk, merah kecokelatan; higroskopik.

Kelarutan Larut dalam air, etanol, aseton dan asam hidroklorida encer.

Penetapan kadar Timbang seksama 80 mg zat, larutkan dalam 10-mL *asam hidroklorida P*, encerkan dengan 50-mL air, dan tambahkan 25-mL larutan *dimetilglioksim P* dalam *etanol P* (1 dalam 100). Biarkan selama 1 jam, dan saring. Pastikan endapan terbentuk sempurna dengan larutan dimetilglioksim. Pijarkan endapan dengan krus platinum yang telah ditara pada suhu 850° selama 2 jam, dinginkan dan timbang palladium.

Pankreatin P [8049-47-6]; murni pereaksi.

Parafin P Gunakan *Parafin* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Parafin cair P Gunakan *Parafin Cair* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Paraformaldehida P $(CH_2O)n$; [30525-89-4]. Mengandung tidak kurang dari 95% HCHO.

Pemerian Serbuk halus, putih, bau khas formaldehida.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1%.

Kelarutan dalam ammonia Larutkan 5 g zat dalam 50 mL larutan *ammonium hidroksida LP*: larutan praktis jernih dan tidak berwarna.

Keasaman-kebasaan Kocok 1 g zat dengan 20 mL air selama 1 menit dan saring: larutan bereaksi netral terhadap *lakmus P*.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL yang berisi 50,0 mL *natrium hidroksida 1 N LV*, aduk. Segera tambahkan hati-hati 50 mL *hidrogen peroksida LP* yang sudah dinetralkan terhadap *biru*

bromotimol LP melalui corong kecil yang diletakkan pada leher labu. Setelah reaksi mereda, bilas corong dan dinding labu dengan air, diamkan selama 30 menit, tambahkan *biru bromotimol LP*, titrasi kelebihan alkali dengan *asam sulfat 1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 1 N setara dengan 30,03 mg HCHO

Pati larut P Gunakan *kanji larut P*.

Pelarut impregnasi Campuran 1 bagian *formamida P* dan 9 bagian *aseton P*.

Pentana P *n-Pentana*; C_5H_{12}; BM 72,15; [109-66-0].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; mudah terbakar.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; bercampur dengan etanol, dengan eter dan dengan banyak pelarut organik lain.

Bobot jenis Lebih kurang 0,62.

Jarak didih Tidak kurang dari 95% terdestilasi antara suhu 34° dan 36°.

2,4-Pentanadion P Gunakan *asetil aseton P*.

Penyangga kromatografi gas Gunakan *Penyangga* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pepsin P [9001-75-6] Dengan aktivitas 1,0 unit hingga 1,17 unit Pepsin per mg. Pepsin dengan aktivitas yang lebih tinggi dapat diturunkan dengan penambahan pepsin dengan aktivitas lebih rendah atau dengan laktosa.

Pepton daging P Gunakan *pepton kering P*.

Pepton kering P *Pepton daging P*.

Pemerian Serbuk, kuning kemerahan hingga cokelat, bau khas tetapi tidak busuk.

Kelarutan Larut dalam air, membentuk larutan cokelat kekuningan, bereaksi sedikit asam; tidak larut dalam etanol dan dalam eter.

Kandungan nitrogren Antara 12% dan 18% N; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, dengan metode Kjeldahl, menggunakan zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° sampai bobot tetap: menunjukkan tidak kurang dari 89% protein.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 15,0%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 500 mg zat dan 1 mL *asam sulfat P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Protein mudah terkoagulasi Panaskan sampai mendidih larutan (1 dalam 20) yang telah disaring : tidak terbentuk endapan.

Proteosa Campurkan 5 mL larutan (1 dalam 10) yang telah disaring, dengan 20 mL larutan zink sulfat (50 g dalam 35 mL air) yang telah disaring: hanya sedikit terbentuk gumpalan.

Kandungan mikroba Tidak lebih dari 10^4 koloni per g.

Perak ammonium nitrat LP Gunakan *perak nitrat amoniakal LP*.

Perak dietilditiokarbamat P $(C_2H_5)_2NCS_2Ag$; BM 256,14; [1470-61-7]; murni pereaksi.

Perak dietilditiokarbamat LP Larutkan 1g *perak dietilditiokarbamat P* dalam 200 mL *piridina P* yang baru didestilasi.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tidak tembus cahaya. Gunakan sebelum 30 hari.

Perak nitrat P $AgNO_3$; BM 169,87; [7761-88-8]; murni pereaksi.

Perak nitrat LP Larutkan 2,5 g *perak nitrat P* dalam 100 mL air (lebih kurang 0,25 N)

Perak nitrat amoniakal LP *Perak Amonium Nitrat LP* Larutkan 2,5 g *perak nitrat P* dalam 80 mL air, tambahkan tetes demi tetes *ammonium hidroksida 6 M* sampai endapan larut dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Perak oksida P Ag_2O; BM 231,74; [20667-12-3]. Mengandung tidak kurang dari 99,7% Ag_2O.

Pemerian Serbuk berat, hitam kecokelatan, tidak berbau. Terurai perlahan pada pemaparan cahaya dan menyerap karbon dioksida jika lembap.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam asam nitrat encer dan dalam ammonium hidroksida; tidak larut dalam etanol.

Susut pengeringan Tidak lebih dari 0,25% bobot; lakukan pengeringan pada suhu 120° selama 3jam.

Nitrat Tidak lebih dari 0,002%. Pada 500 mg zat tambahkan 30 mg *natrium karbonat P* dan 2 mL *asam fenoldisulfonat LP*, campur dan panaskan di atas tangan air selama 15 menit. Dinginkan, hati-hati tambahkan 20 mL air, buat alkalis dengan *ammonia LP*, dan encerkan dengan air hingga 30 mL: warna yang diperoleh dari larutan zat tidak lebih gelap dari warna larutan pembanding yang mengandung 0,01 mg NO_3.

Zat tak larut dalam asam nitrat Tidak lebih dari 1 mg (0,02%). Larutkan 5 g zat dalam campuran 5 mL *asam nitrat P* dan 10 mL air, encerkan dengan air hingga lebih kurang 65 mL, dan saring residu yang tidak larut pada krus penyaring yang telah ditara

(gunakan filtrat untuk uji *Zat tak mengendap dengan asam hidroklorida*). Cuci krus dengan air sampai cucian terakhir tidak menunjukkan opalesensi dengan1 tetes *asam hidroklorida P*, dan keringkan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Zat tak mengendap dengan asam hidroklorida Tidak lebih dari 1,7 mg (0,05%). Encerkan filtrat yang diperoleh dari uji *Zat tak larut dalam asam nitrat* dengan air hingga 250 mL, panaskan hingga mendidih, dan tambahkan secukupnya tetes demi tetes *asam hidroklorida P* untuk mengendapkan semua perak (lebih kurang 5 mL), hindari penambahan yang berlebih. Dinginkan, encerkan dengan air hingga 300 mL, dan biarkan semalam. Saring, uapkan 200 mL filtrat dalam cawan porselen yang telah ditara sampai kering dan pijarkan.

Kebasaan Panaskan 2 g zat dengan 40 mL air di atas tangas uap selama 15 menit. Dinginkan dan encerkan dengan air hingga 50 mL. Saring, buang 10 mL filtrat pertama. Pada 25 mL filtrat berikutnya tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP*, dan titrasi dengan *asam hidroklorida 0,02 N LV* sampai warna merah muda hilang:diperlukan tidak lebih dari 0,20 mL (0,016% NaOH).

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat yang telah dikeringkan pada suhu 120° selama 3 jam, larutkan dalam campuran 20 mL air dan 5 mL *asam nitrat P*. Encerkan dengan 100 mL air, tambahkan 2 mL *besi(III) ammonium sulfat LP*, dan titrasi dengan *ammonium tiosianat 0,1 N LV* sampai warna cokelat kemerahan yang tetap.

Tiap mL ammonium tiosianat 0,1 N
setara dengan 11,59 mg Ag_2O

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, hindari dari uap amoniak atau zat-zat yang mudah mengoksidasi.

Pereaksi Deniges Gunakan *raksa(II) sulfat LP*.

Pereaksi Mayer Gunakan *raksa(II) kalium iodida LP*.

Pereaksi Nessler Gunakan *raksa(II) kalium iodida alkalis LP*.

Petroleum eter P Gunakan *eter minyak tanah P*.

1-(2-Piridilazo)-2-naftol P *1-(2-Piridilazo)-2-naftol P*; $C_{15}H_{11}N_3O$; BM 249,3; [85-85-8]. Murni pereaksi.

Pemerian Hablur, merah jingga.

Jarak lebur Antara 140° dan 142°.

Kepekaan Tambahkan 0,1 mL larutan *1-(2-Piridilazo)-2-naftol P* dalam *etanol P* (1 dalam 1000) ke dalam campuran 10 mL air dan 1 mL dapar yang dibuat dengan mencampurkan 80 mL *asam asetat 0,2 M* dan 20 mL larutan *natrium asetat P* (8,2 dalam 100). Pada larutan ini tambahkan 1 mL campuran *tembaga(II) sulfat LP* dan 2 mL air, campur: terjadi perubahan warna dari kuning menjadi merah.

Piridilazonaftol, PAN P; Gunakan *1-(2-Piridilazo)-2-naftol P*.

Piridin P C_5H_5N; BM 79,10; [110-86-1]; murni pereaksi.

Piridin anhidrat P [110-86-1]; murni pereaksi.

Piridoksal hidroklorida P $C_8H_9NO_3.HCl$; BM 203,62; [65-22-5].

Pemerian Serbuk hablur atau hablur, putih hingga kekuningan,warna menjadi gelap jika terpapar udara atau cahaya matahari.

Kelarutan 1 g larut dalam lebih kurang 2 mL air dan dalam lebih kurang 25 mL etanol; tidak larut dalam aseton, dalam kloroform dan dalam eter. Larutan bersifat asam (pH ± 3).

Jarak lebur <1021> Antara 171° dan 175° disertai peruraian.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Kandungan nitrogen Antara 6,7% dan 7,1% N; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, dengan metode Kjehdahl menggunakan zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Kandungan klorida Antara 17,2% dan 17,7%; Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam, larutkan dalam 50 mL air. Tambahkan 3 mL *asam nitrat P* dan 50,0 mL *perak nitrat 0,1 N LV*, kemudian tambahkan 5 mL *nitrobenzen P*, kocok selama lebih kurang 2 menit, tambahkan *besi(III) ammonium sulfat LP*, dan titrasi kelebihan perak nitrat dengan *ammonium tiosianat 0,1 N LV*.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 3,545 mg Cl

Piridoksamin dihidroklorida P $C_8H_{12}N_2O_2.2HCl$; BM 241,12; [524-36-7]

Pemerian Serbuk hablur atau hablur, putih atau sedikit kuning, warna bertambah gelap jika terpapar udara atau cahaya matahari.

Kelarutan 1 g larut dalam lebih kurang 1 mL air dan dalam lebih kurang 60 mL etanol; tidak larut dalam kloroform dan dalam eter. Larutan bersifat asam.

Jarak lebur <1021> Antara 225° dan 230° disertai peruraian.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,15%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

Kandungan nitrogen Antara 11,3% dan11,8% N; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, dengan metode Kjehdahl, menggunakan zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Kandungan klorida Antara 29,1% dan 29,6% Cl; lakukan penetapan seperti tertera pada *Kandungan klorida* dalam *Piridoksil hidroklorida P*.

Piridoksin hidroklorida P Gunakan *Piridoksin Hidroklorida* seperti pada Monografi Farmakope Indonesia VI.

Pirogalol P *1,2,3-Trihidroksibenzen*; $C_6H_3(OH_3)$; BM 126,1; [87-66-1]; murni pereaksi.

Pirogalol basa LP Larutkan 500 mg *pirogalol P* dalam 2 mL *air bebas karbon dioksida P*, larutkan 12 g *kalium hidroksida P* dalam 8 mL air. Campur kedua larutan segera sebelum digunakan.

Pirol P C_4H_5N; BM 67,09; [109-97-7].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna jika didestilasi segar, menjadi kuning dalam beberapa hari: berbau khas.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam benzen dan dalam eter.

Bobot jenis Lebih kurang 0,94.

Jarak didih Tidak kurang dari 90% terdestilasi antara 128° dan 132°; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Plasma sedikit platelet P Ambil 45 mL darah manusia menggunakan alat suntik plastik 50 mL yang berisi 5 mL larutan steril *trinatrium sitrat P* 3,8%. Segera sentrifus seluruh darah yang mengandung sitrat dengan kecepatan 1150 putaran per menit selama 30 menit pada suhu 4°. Hilangkan dua pertiga bagian plasma jernih dengan alat suntik plastik dan segera sentrifus pada 3500 putaran per menit selama 30 menit pada suhu 4°. Hilangkan dua pertiga bagian cairan dan bekukan segera dengan jumlah yang sesuai dalam tabung plastik pada suhu -40° atau lebih rendah. Selama perlakuan gunakan peralatan yang terbuat dari bahan plastik atau tersilikonisasi.

Platina(IV) klorida P *Platina klorida P*; *Asam kloroplatinat(IV) P*; $H_2PtCl_6.6H_2O$; BM 517,91; [18497-13-7]; murni pereaksi.

Platina(IV) klorida LP Larutkan 2,6 g *platina(IV) klorida P* dalam air hingga 20 mL.

Platinum kobalt LP Larutkan 1,246 g *kalium kloroplatinat P* dan 1,000 g *klobat(II) klorida P* dalam air, tambahkan 100 mL *asam hidroklorida P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Polietilen glikol 200 P $H(OCH_2CH_2)_nOH$ dengan rata-rata n adalah 4; rata-rata bobot molekul 200; [25322-68-3]; murni pereaksi.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna atau hampir tidak berwarna, kental dan higroskopis.

Kelarutan Sangat larut dalam aseton dan dalam etanol, praktis tidak larut dalam eter dan dalam minyak lemak.

Indeks bias <1001> 1,4590; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Bobot jenis <981> 1,127; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Kekentalan <1051> Mempunyai kekentalan kinematik yang tidak lebih dari 4,3 sentistoke pada suhu 98,9º.

Polietilen glikol 400 P *Makrogol 400* Gunakan *Polietilen Glikol 400* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Polietilen glikol 600 P [25322-68-3]; *Makrogol 600*.

Pemerian Cairan jernih, praktis tidak berwarna; polimer kondensasi cairan kental dihasilkan oleh $H(OCH_2CH_2)_nOH$; n bervariasi dari 12 hingga 14. bobot molekul rata-rata lebih kurang 600. Memenuhi persyaratan seluruh uji *polietilen Glikol 400* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI, kecuali *Batas etilen dan dietilen glikol*.

Polietilen glikol 1000 P *Makrogol 1000;* [25322-68-3];

Pemerian Massa putih seperti malam.

Titik beku Lebih kurang 35°.

Kekentalan pada larutan 50% Lebih kurang 25 mPa.s

Polietilen glikol 6000 P *Makrogol 6000*.

Pemerian Massa putih seperti malam.

Suhu lebur Lebih kurang 61°.

Kekentalan pada larutan 25% Lebih kurang 20 mm^2s^{-1} pada suhu 20°.

Polioksietilen 10 lauril eter P $C_{32}H_{66}O_{11}$; BM 626,86; [6540-99-4]; murni pereaksi.

Polisorbat 20 P *Gunakan Polisorbat 20* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Polisorbat 80 P Gunakan *Polisorbat 80* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Polivinil alkohol P $(C_2H_4O)_n$. [9002-89-5]

Pemerian Serbuk, putih.

Kelarutan Larut dalam air; tidak larut dalam pelarut organik.

pH <791> Antara 5,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 25).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5%; lakukan pengeringan pada suhu 110° hingga bobot tetap.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,75%.

Prokainamida hidroklorida P Gunakan *Prokainamida Hidroklorida* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia Edisi VI.

Propana-1,2-diol P *Propilen glikol P*; $CH_3.CHOH.CH_2OH$; BM 76,10.

Pemerian Cairan tidak berwarna; kental, higroskopik.

Suhu didih Lebih kurang 187°.

Bobot per mL Lebih kurang 1,04 g.

2-Propanil P Gunakan *isopropil alkohol P*.

n-Propil alkohol P *1-Propanol P*; $CH_3CH_2CH_2OH$; BM 60,10; [71-23-8].

Propionaldehida P C_3H_6O; BM 58,08; [123-38-6]. Gunakan pereaksi dengan mutu yang sesuai.

Propilen glikol P Gunakan *Propilen Glikol* seperti tertera pada monorafi Farmakope Indonesia VI.

Propilparaben P Gunakan *Propilparaben* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Raksa P Hg; BA 200,59; [7439-97-6]; murni pereaksi.

Raksa(II) asetat P $Hg(C_2H_3O_2)_2$; BM 318,68; [1600-27-7]; murni pereaksi.

Raksa(II) asetat LP Larutkan 6,0 g *raksa(II) asetat P* dalam *asam asetat glasial P* hingga 100 mL.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap, terlindung cahaya matahari langsung.

Raksa(II) bromida-etanol LP Larutkan 5 g *raksa(II) bromida P* dalam 100 mL *etanol P* dengan pemanasan perlahan-lahan untuk membantu pelarutan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca, terlindung cahaya.

Raksa(II)-imidazol LP Larutkan 8,25 *g imidazol P* yang telah dihablurkan kembali dalam 60 mL air, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida 5 M*. Aduk larutan secara mekanik dan teteskan 10 mL *larutan raksa(II) klorida P* 0,27%. Jika terjadi pengembunan, pisahkan dan buat larutan berikutnya dengan penetesan larutan *raksa(II) klorida P* lebih lambat. Atur pH hingga 6,75 - 6,85 dengan *asam hidroklorida 5 M* (diperlukan lebih kurang 4mL) dan tambahkan air secukupnya hingga 100 mL.

Raksa(II) iodida P *Merkuri iodida P*; *Raksa(II) iodida merah P*; HgI_2; BM 454,4; [7774-29-0]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur, merah.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Raksa(II) iodida LP *Pereaksi Valser* Perlahan-lahan tambahkan larutan *kalium iodida P* (1 dalam 10) ke dalam *raksa(II) iodida merah P* hingga hampir semua terlarut dan saring. Larutan yang mengandung 10 g *kalium iodida P* dalam 100 mL dapat melarutkan lebih kurang 14 g HgI_2 pada suhu 20°.

Raksa(II) iodida merah P Gunakan *raksa(II) iodida P*.

Raksa(II) kalium iodida LP *Pereaksi Mayer* Larutkan 1,358 g *raksa(II) klorida P* dalam 60 mL air. Larutkan 5 g *kalium iodida P* dalam 10 mL air. Campur kedua larutan dan encerkan dengan air hingga 100 mL.

Raksa(II) kalium iodida alkalis LP *Pereaksi Nessler* Timbang 143 g *natrium hidroksida P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 700 mL air. Larutkan 50 g *raksa(II) iodida P* dan 40 g *kalium iodida P* dalam 200 mL air, tuangkan ke dalam larutan natrium hidroksida, tambahkan air sampai tanda. Diamkan sampai terbentuk endapan, gunakan beningan.

Raksa(II) klorida P $HgCl_2$, BM 271,50; [7487-94-7]; murni pereaksi.

Raksa(II) klorida LP Larutkan 6,5 g *raksa(II) klorida P* dalam air hingga 100 mL.

Raksa(I) nitrat P $Hg_2(NO_3)_2.H_2O$; BM 561,22; murni pereaksi.

Raksa(I) nitrat LP Larutkan 15 g *raksa(I) nitrat P* dalam campuran 90 mL air dan 10 mL *asam nitrat encer P*, simpan di tempat gelap, dalam botol berwarna cokelat yang berisi butiran kecil raksa.

Raksa(II) nitrat P $Hg(NO_3)_2.xH_2O$; BM 342,62; [10045-94-0]; murni pereaksi, tersedia dalam bentuk air kristal, mono atau dihidrat.

Raksa(II) nitrat LP Larutkan 40 g *raksa(II) oksida P* (merah atau kuning) dalam campuran 32 mL *asam nitrat P* dan 15 mL air.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca, terlindung cahaya.

Raksa(II) oksida P HgO; BM 216,59; murni pereaksi.

Raksa(II) oksida kuning P HgO; BM 216,59; [21908-53-2]; murni pereaksi.

Raksa(II) sulfat P $HgSO_4$; BM 296,65; [7783-35-9]; murni pereaksi.

Raksa (II) sulfat LP *Pereaksi Deniges* Campur 5 g *raksa(II) oksida kuning P* dengan 40 mL air dan sambil diaduk perlahan-lahan tambahkan 20 mL *asam sulfat P*, kemudian tambahkan lagi 40 mL air, aduk hingga larut sempurna.

Raksa(II) tiosianat P $Hg(SCN)_2$; BM 316,76; [592-85-8]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol dan dalam eter; larut dalam larutan natrium klorida.

L-Ramnosa P (2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-6-Metiltetrahidro-2H-manopirosa monohidrat; 2-L-Ramnopiranosa monohidrat; L-(+) Ramnosa monohidrat. $C_6H_{12}O_5.H_2O$; BM 182,2; [6155-35-7]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur, abu-abu kekuningan.

Resin guiakum P Resin yang diperoleh dari teras kayu tanaman *Guaiacum officinale L*. dan *Guaiacum sanctum L.*: berupa potongan mengkilat, berwarna cokelat kemerahan atau cokelat kehijauan.

Resin penukar ion P Suatu campuran yang kompak dari 4 bagian penukar kation asam sangat kuat dalam bentuk hidrogen (yang dibuat dengan cara sulfonasi kopolimer stiren-divinilbenzen mengandung 8% - 10% divinilbenzen) dengan 6 bagian penukar anion basa sangat kuat dalam bentuk hidroksil (yang dibuat dengan cara aminasi kopolimer stiren-divinilbenzen yang terklorometasi dengan trimetilamin, mengandung 3% - 5% divinilbenzen).

Resorsinol P Gunakan *Resorsinol* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Resorsinol LP Larutkan 1 g *resorsinol P* dalam *asam hidroklorida P* hingga 100 mL.

Resorsinol LP (A) Pada 80 mL *asam hidroklorida P* tambahkan 10 mL *resorsinol LP* 2 % dan 0,25 mL *tembaga(II) sulfat LP* 2,5 % dan encerkan dengan air hingga 100 mL. Siapkan larutan paling lama 4 jam sebelum digunakan.

Wadah dan penyimpanan Simpan pada suhu 2° - 8° dan gunakan selama 1 minggu.

Rhodamin B P *Tetraetilrhodamin*; $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$; BM 479,01; [81-88-9].

Pemerian Hablur hijau atau serbuk ungu kemerahan.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; menghasilkan larutan merah kebiruan dan berfluorosensi kuat jika diencerkan. Sangat mudah larut dalam etanol; sukar larut dalam asam encer dan dalam larutan alkali. Larut dalam asam kuat, membentuk senyawa dengan kompleks antimoni berwarna merah muda yang larut dalam isopropil eter.

Kejernihan larutan Larutan (1 dalam 200) larut sempurna dan jernih.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 2 mg (0,2%); lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi* dengan memijarkan 1 g zat dengan 1 mL *asam sulfat P*.

Riboflavin P Gunakan *Riboflavin* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

S1A; S1AB; S1C, S1NS; S2; S3; S4; S5; S6; S7; S8; S9; S10; S11 P Gunakan *Penyangga* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sakarosa P Gunakan *Sukrosa* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Salin LP *Natrium klorida isotonik LP* Larutkan 9,0 g *natrium klorida P* dalam air hingga 1000 mL.

[Catatan Salin LP bebas pirogen harus memenuhi persyaratan Uji Pirogen <231>].

Salin pH 7,4 didapar fosfat Larutkan 2,38 g *natrium fosfat dibasa dodekahidrat P*, 190 mg *kalium fosfat monobasa P* dan 8,0 g *natrium klorida P* dalam air secukupnya hingga 1000 mL. Jika perlu atur pH segera sebelum digunakan.

Schweitzer, pereaksi Gunakan *tembaga(II) oksida amonia LP*.

Selenium P Se; BA 78,96; [7782-49-2]; murni pereaksi. Gunakan pereaksi yang sesuai, mengandung tidak kurang dari 99,99%.

Pemerian Serbuk amorf merah tua atau serbuk hablur hitam kebiruan.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam larutan natrium hidroksida, dalam kalium hidroksida atau dalam sulfida.

Selulosa P Murni pereaksi.

Serium(IV) amonium nitrat P $Ce(NO_3)_4.2NH_4NO_3$; BM 548,22; murni pereaksi.

Serium(IV) amonium nitrat LP Larutkan 6,25 g *serium(IV) amonium nitrat P* dalam 10 mL *asam nitrat 0,25 N*. Gunakan dalam 3 hari.

Serium(IV) amonium sulfat P $Ce(SO_4)_2.2(NH_4)_2SO_4.2H_2O$; BM 632,55; murni pereaksi.

Pemerian Hablur, kuning sampai jingga kekuningan.

Kelarutan Larut lambat dalam air, lebih cepat larut jika mengandung asam mineral.

Serium(III) nitrat P $Ce(NO_3)_3.6H_2O$; BM 434,2; [10294-41-4]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk hablur tidak berwarna atau kuning pucat.

Serium(III) nitrat LP Larutkan 220 mg *serium(III) nitrat P* dalam 50 mL air, tambahkan 0,1 mL *asam nitrat P* dan 50 mg *hidroksilamin hidroklorida P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Serium(IV) sulfat P $Ce(SO_4)_2$, dengan jumlah molekul air bervariasi; BM 332,24 (anhidrat); [13590-82-4]. Dapat juga mengandung sulfat dari unsur lantanida lain. Mengandung tidak kurang dari 80,0% $Ce(SO_4)_2$.

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, kuning sampai kuning jingga.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dingin; lambat larut dalam asam mineral encer dingin, lebih cepat larut jika dipanaskan.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 800 mg zat, masukkan ke dalam labu, tambahkan 25 mL air dan 3 mL *asam sulfat P* dan hangatkan sampai larut. Dinginkan dan tambahkan 60 mL campuran *asam fosfat P* dan air (1 dalam 20). Tambahkan 25 mL larutan *kalium iodida P* (1 dalam 10), sumbat labu dan biarkan selama 15 menit. Alirkan *karbon dioksida P* ke dalam labu, lakukan titrasi terhadap iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* menjelang titik akhir titrasi.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 33,22 mg $Ce(SO_4)_2$.

Klorida Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 1 g zat dalam campuran 5 mL *asam nitrat P* dan 4 mL air. Saring jika perlu dan encerkan dengan air hingga 20 mL. Ke dalam 10 mL larutan ini tambahkan 1 mL *perak nitrat LP*, biarkan selama 10 menit dan saring hingga jernih. Ke dalam 10 mL sisa larutan zat tambahkan 1 mL *perak nitrat LP*: terjadi sedikit kekeruhan yang tidak lebih dari larutan pembanding yang diperoleh dengan menambahkan 0,05 mg Cl ke dalam filtrat dari 10 mL pertama larutan zat.

Logam berat Panaskan 500 mg zat dalam campuran 10 mL air dan 0,5 mL *asam sulfat P* sampai larut sempurna. Dinginkan, encerkan dengan air hingga 50 mL dan alirkan gas *hidrogen sulfida P* melalui larutan ini hingga jenuh: terbentuk endapan putih atau tidak lebih gelap dari kuning pucat.

Besi Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 100 mg zat dalam campuran 5 mL air dan 2 mL *asam hidroklorida P*, jika perlu hangatkan dan dinginkan. Pindahkan ke dalam gelas ukur bersumbat kaca, encerkan dengan air hingga 25 mL dan tambahkan 5 mL *amonium tiosianat LP* dan 25 mL *eter P*. Kocok perlahan dan sempurna, biarkan memisah: warna merah muda dalam lapisan eter tidak lebih gelap dari larutan pembanding, yang diperlakukan sama dengan menambahkan 0,02 mg Fe.

Setilpiridinium klorida monohidrat P $C_{21}H_{38}ClN.H_2O$; BM 358,0; [6004-24-6]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk, putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Suhu lebur <1021> Lebih kurang 80° dan 83°.

Setiltrimetilamonium bromida P *setrimida*; *heksadesiltrimetilamonium bromida*; $C_{19}H_{42}BrN$; BM 364,46; [57-09-0]. Untuk pengujian secara kromatografi gunakan dengan kadar 99,0%.

Setrimida P Gunakan *Setiltrimetilamonium bromida P*.

Sianogen bromida P BrCN; BM 105,92; [506-68-3].

Pemerian Hablur tidak berwarna. Menguap pada suhu ruang, uap sangat mengiritasi dan sangat beracun.

Suhu lebur Lebih kurang 52°.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam etanol.

Kelarutan dalam pelarut Secara terpisah, larutkan berturut-turut 1 g zat dalam 10 mL air dan dalam 10 mL *etanol P*: larutan tidak berwarna.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat di tempat dingin.

Sianogen bromida LP Tambahkan tetes demi tetes *amonium tiosianat 0,1 M* dengan pendinginan pada *air brom LP* sampai warna hilang. Larutan harus dibuat segar.
[Peringatan Larutan sangat beracun].

Sikloheksan P C_6H_{12}; BM 84,16; [110-82-7]; murni pereaksi.

Silika gel oktadesilsilanisasi untuk kromatografi P Murni pereaksi.

Silika gel P

Pemerian SiO_2 terhidrat sebagian, amorf, terdapat dalam bentuk granul seperti kaca dengan berbagai

ukuran. Jika digunakan sebagai pengering, seringkali disalut dengan senyawa yang berubah warna jika kapasitas penyerapan air telah habis. Bahan berwarna tersebut dapat dikembalikan (dapat menyerap air kembali) dengan memanaskannya pada suhu 110° hingga gel berubah menjadi warna semula.

[Catatan Prosedur berikut dan batasnya ditetapkan hanya untuk silika gel P kualitas pengering].

Silikon karbida P SiC; BM 40,10.

Pemerian Kepingan kecil bersih, untuk meningkatkan pembentukan gelembung udara.

Sineol P *Eukaliptol*; *1,8-Epoksi-p-metana*; $C_{10}H_{18}O$; BM 154,3; [470-82-6]; murni pereaksi.
Digunakan untuk penetapan *o*-kresol.

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Titik didih Lebih kurang 176°.

Bobot jenis Antara 0,992 dan 0,927.

Indeks bias Antara 1,465 dan 1,459.

L-Sistin P $HOOC(NH_2CHCH_2S\text{-}SCH_2CH(NH_2)COOH$; BM 240,30; [58-89-3].

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; larut dalam asam mineral encer dan dalam larutan alkali hidroksida; tidak larut dalam etanol dan dalam pelarut organik lain.

Rotasi jenis <1081> Antara -215° dan -225°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (yang telah dikeringkan di atas *silika gel P* selama 4 jam) 2% b/v dalam larutan *asam hidroklorida P* (1 dalam 10) pada suhu 20°.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,2%; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi.*

Sorbitol P Gunakan *Sorbitol* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Striknin sulfat P $(C_{21}H_{22}N_2O_2)_2.H_2SO_4.5H_2O$; BM 856,98; [60-41-3].

Pemerian Hablur putih atau tidak berwarna, atau serbuk hablur putih. Larutannya memutar bidang polarisasi ke kiri.

Kelarutan 1 g zat larut dalam lebih kurang 35 mL air; dalam 85 mL *etanol P* dan dalam lebih kurang 220 mL *kloroform P*: tidak larut dalam *eter P*.

Kerjernihan Larutan 500 mg zat dalam 25 mL air, melarut sempurna: jernih dan tidak berwarna.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Brusin Pada 100 mg zat tambahkan 1 mL larutan *asam nitrat P* (1 dalam 2): terjadi warna kuning tetapi tidak warna merah atau cokelat kemerahan.

Stronsium nitrat P $Sr(NO_3)_2$; BM 211,63; [10042-76-9]; murni pereaksi.

Sukrosa P Gunakan *Sukrosa* sepeti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Sulfanilamida P $C_6H_8N_2O_2S$; BM 172,21; [63-74-1].

Sulfanilat-α-naftilamin LP Gunakan *sulfanilat-1-naftilamin LP*.

Sulfanilat-1-naftilamin LP Larutkan 500 mg *asam sulfanilat P* dalam 150 mL *asam asetat P*. Larutkan 100 mg *1-naftilamin hidroklorida P* dalam 150 mL *asam asetat P* dan campur kedua larutan tersebut: warna merah muda akan berubah jika ditambahkan zink.

Sulfadiazin P Gunakan *Sulfadiazin* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Tabung detektor amonia Tabung kaca bertutup yang dibuat agar dapat dilalui gas dan dilengkapi penyaring serapan dan bahan penyangga untuk indikator biru bromofenol.
[Catatan Rentang pengukuran pada 5 - 70 bpj].

Tabung detektor belerang dioksida Tabung kaca bertutup yang dibuat agar dapat dilalui gas dan dilengkapi penyaring serapan dan bahan penyangga untuk indikator pasta kanji-iodida
[Catatan Rentang pengukuran pada 1 - 25 bpj.]

Tabung detektor hidrogen sulfida Tabung kaca bertutup yang dibuat agar dapat dilalui gas dan dilengkapi penyaring serapan dan bahan penyangga untuk indikator yang mengandung garam timbal yang sesuai.
[Catatan Rentang pengukuran pada 1 - 20 bpj].

Tabung detektor karbon monoksida Tabung kaca bertutup yang dibuat agar dapat dilalui gas dan dilengkapi penyaring serapan dan bahan penyangga untuk indikator iodum pentoksida, selenium oksida dan uap asam sulfat.
[Catatan Rentang pengukuran pada 5 - 150 bpj].

Tabung detektor nitrogen oksida-nitrogen dioksida Tabung kaca bertutup yang dibuat agar dapat dilalui gas dan dilengkapi penyaring serapan dan bahan penyangga untuk lapisan oksidasi dan indikator difenil benzidin.
[Catatan Rentang pengukuran pada 0,5 - 10 bpj].

Tabung detektor uap air Tabung kaca bertutup yang dibuat agar dapat dilalui gas dan dilengkapi penyaring serapan dan bahan penyangga untuk indikator yang mengandung suspensi selenium dalam asam sulfat. *[Catatan Rentang pengukuran pada 5 - 250 mg per m^3].*

Talk P Gunakan *Talk* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Tanah fuller untuk kromatografi P Sangat halus dan agak kasar.

Pemerian Serbuk atau granul, abu-abu atau putih keabu-abuan, terutama mengandung alumunium-magnesium silikat hidrat.

Derajat halus serbuk Seperti tertera pada *Pengayak dan Derajat Halus Serbuk* <1141>.

Zat larut Larutkan 20 g zat dalam 50 mL air dingin dan saring: residu penguapan dari filtrat tidak lebih dari 60 mg (0,3%). Larutkan lagi 20 g zat dalam 50 mL *etanol P* dingin dan saring: residu penguapan dari filtrat tidak lebih dari 14 mg (0,07%).

Susut pengeringan <1121> Antara 7,0% dan 10,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 6 jam.

[Catatan Jika perlu kadar air diatur dengan cara mengeringkan dalam hampa udara pada suhu ruang, kembalikan air yang diperlukan dan seimbangkan dengan pengocokan selama 2 jam].

Tanah silika untuk kromatografi P

Untuk *Kromatografi gas*, gunakan mutu yang disiapkan khusus dengan memenuhi pemerian umum sebagai berikut: Tanah silika yang dimurnikan dengan ukuran mesh yang sesuai, yang telah dicuci dengan asam dan/atau basa, disilanisasi atau tanpa disilanisasi.

Untuk *Kromatografi partisi kolom*, sangat penting bahwa bahan bebas dari senyawa pengganggu. Jika senyawa pengganggu diketahui atau diperkirakan ada, murnikan bahan sebagai berikut: Letakkan segumpal wol kaca pada dasar kolom kromatografi dengan diameter 100 mm atau lebih besar dan tambahkan *Tanah silika yang dimurnikan* setinggi 5 kali diameter kolom. Tambahkan *asam hidroklorida P* setara sepertiga volume tanah silika dan biarkan asam memperkolasi kolom dan lanjutkan pencucian dengan *metanol P* hingga cucian akhir netral terhadap kertas lakmus basah. Keluarkan isi kolom yang telah dicuci ke dalam cawan dangkal, panaskan di atas tangas uap untuk menghilangkan sisa metanol dan keringkan pada suhu 105° hingga bahan menjadi serbuk dan bebas dari sisa metanol.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, dalam bentuk bahan kering.

Tanin P Gunakan *asam tanat P*.

Tembaga P Cu; BA 63,55; [7440-50-8]; murni pereaksi.

Tembaga karbonat P $CuCO_3Cu(OH)_2.H_2O$; [12069-69-1]; murni pereaksi.

Tembaga klorida P $CuCl_2.2H_2O$; BM 170,48.Gunakanpereaksi pro analisis

Pemerian Hablur "*deliquescent*", hijau kebiruan.

Kelarutan Mudah larut dalam air, larut dalam etanol, sukar larut dalam eter.

Tembaga(II) nitrat P $Cu(NO_3)_2$; BM 187,5; [3251-23-8]; murni pereaksi. Dapat berbentuk trihidrat dan heksahidrat.

Tembaga(II) iodida alkali LP Larutkan 7,5 g *tembaga(II) sulfat P* ($CuSO_4.5H_2O$) dalam lebih kurang 100 mL air. Dalam wadah lain larutkan 25 g *natrium karbonat anhidrat P*, 20 g *natrium bikarbonat P* dan 25 g *kalium natrium tartrat P* dalam lebih kurang 600 mL air. Dengan pengocokan yang tetap, tambahkan larutan *tembaga(II) sulfat P* ke dasar larutan alkali tartrat melalui corong yang ujungnya mengenai dasar wadah. Tambahkan 1,5 g *kalium iodida P*, 20 g *natrium sulfat anhidrat P*, 50 - 150 mL *kalium iodat 0,02 M* dan air hingga 1000 mL.

Tembaga(II) oksida amoniakal LP *Pereaksi Schweitzer* Larutkan 10 g *tembaga(II) sulfat P* dalam 100 mL air, tambahkan secukupnya larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 5) untuk mengendapkan tembaga hidroksida, kumpulkan dengan penyaringan dan cuci dengan air dingin hingga bebas sulfat. Larutkan endapan, endapan harus selalu basah selama perlakuan, jika perlu tambahkan sedikit *amonia LP* agar larutan sempurna.

Tembaga(II) oksida amoniakal LP (A) Triturat 500 mg *tembaga karbonat P* dengan 10 mL air, kemudian tambahkan 10 mL *amonium hidroksida P* secara bertahap.

Tembaga(II) sitrat alkali LP Dengan pemanasan, larutkan 173 g *natrium sitrat dihidrat P* dan 117 g *natrium karbonat monohidrat P* dalam lebih kurang 700 mL air, jika perlu saring melalui kertas saring untuk memperoleh larutan jernih. Dalam wadah terpisah larutkan 17,3 g *tembaga(II) sulfat P* dalam lebih kurang 100 mL air dan tambahkan perlahan-lahan ke dalam larutan pertama, sambil diaduk. Dinginkan, tambahkan air hingga 1000 mL dan campur.

Tembaga(II) sulfat pentahidrat P $CuSO_4.5H_2O$; BM 249,69; [7758-99-8]; murni pereaksi.

Tembaga(II) sulfat LP Larutkan 12,5 g *tembaga(II) sulfat P* dalam air hingga 100 mL.

Tembaga(II) sulfat anhidrat P $CuSO_4$; BM 159,61; [7758-98-7].

Pemerian Serbuk putih atau keabuan, bebas dari sedikit warna biru. Penambahan sedikit air, mengakibatkan perubahan warna menjadi biru.

Kelarutan Larut dalam air.

Klorida Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan seperti tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*, menggunakan 1 g zat.

Senyawa tak mengendap dengan hidrogen sulfida Berat residu tidak lebih dari 6 mg (0,15%); lakukan penetapan seperti pada *tembaga(II) asetat*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap.

Tembaga(II) tartrat alkali LP *Larutan Fehling*.

Larutan tembaga (A) Larutkan perlahan-lahan 34,66 g hablur *tembaga(II) sulfat P* yang tidak mengembang jika menyerap lembap dalam air hingga 500 mL. Simpan larutan dalam wadah kecil tertutup kedap.

Larutan alkali tartrat (B) Larutkan 173 g hablur *kalium natrium tartrat P* dan 50 g *natrium hidroksida P* dalam air hingga 500 mL. Simpan larutan dalam wadah tahan alkali.

Penggunaan Campurkan larutan A dan larutan B sejumlah volume yang sama pada saat akan digunakan.

Tetrabutilamonium hidrogen sulfat P $C_{16}H_{37}NSO_4$; [32503-27-8]; BM 339,54; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 97,0% $C_{16}H_{37}NSO_4$.

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam etanol membentuk larutan tidak berwarna yang agak berkabut.

Jarak lebur <1021> Antara 169º dan 173º.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 170 mg zat, larutkan dalam 40 mL air. Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 33,95 mg $C_{16}H_{37}NO_4S$

Tetrabutilamonium hidroksida P *Tetrabutilamonium hidroksida 1,0 M* dalam *metanol P*. [2052-49-5]; gunakan pereaksi yang sesuai.

Tetrabutilamonium iodida P $(C_4H_9)_4NI$; [311-28-4]; BM 369,37. Mengandung tidak kurang dari 99,0% $(C_4H_9)_4NI$.

Pemerian Keping hablur, putih mengkilat.

Kelarutan Larut dalam etanol dan dalam eter; sukar larut dalam air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 370 mg zat, larutkan dalam 60 mL *aseton P*, aduk kuat secara mekanik, tambahkan 10 mL larutan *asam sulfat P* 16%, titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektroda kaca-perak dan tambahkan titran setiap kali 0,1 mL mendekati titik akhir. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 36,94 mg $(C_4H_9)_4NI$

Tetrabutilamonium fosfat P **(**$(C_4H_9)_4NH_2PO_4$; [5574-97-0]; BM 339,46. Mengandung tidak kurang dari 97,0% **(**$(C_4H_9)_4NH_2PO_4$.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam air.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 1,5 g zat, larutkan dalam 100 mL air. Tampa penundaan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko dan hitung koreksi yang diperlukan.

Tiap mL natrium hidroksida 0,5 N
setara dengan 169,7 mg $(C_4H_9)_4NH_2PO_4$

Tetradekana P $C_{14}H_{30}$; BM 198,39. Mengandung tidak kurang dari 98 % $C_{14}H_{30}$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna.

Jarak lebur <1021> *Metode II* antara 4˚ dan 8˚ dengan jarak 2˚.

Indeks bias <1001> Antara 1,4280 dan 1,4300; lakukan penetapan pada suhu 20˚.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara kromatografi gas seperti tertera pada kromatografi <931>. Kromatograf dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 3 mm x 2,4 m berisi fase diam *G16* pada partikel penyangga *S1*, suhu kolom 250˚, suhu injektor 200˚ dan suhu detektor 280˚. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 27,5 mL per menit.

Tetraetilamonium perklorat P $(C_2H_5)_4NClO_4$; BM 229,70; murni pereaksi.

Pemerian Hablur, putih.

Kelarutan Larut dalam air.

Tetrahidrofuran P C_4H_8O; BM 72,1; [109-99-9]; murni pereaksi.

Tetraheptilamonium bromida P $(C_7H_{15})_4NBr$; BM490,70.

Pemerian Serpihan serbuk, putih.

Jarak lebur <1021> Antara 89º - 91º

Tetrametilamonium hidroksida P $(CH_3)_4NOH$; BM 91,15. Terdapat sebagian larutan dalam air

dengan kadar lebih kurang 10% atau lebih kurang 25%, atau sebagai hablur pentahidrat.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; berbau kuat seperti amonia. Tetrametilamonium hidroksida merupakan basa yang lebih kuat dari amonia dan dengan cepat menyerap karbon dioksida dari udara.

Sisa penguapan Tidak lebih dari 0,02%; lakukan penetapan sebagai berikut: Uapkan 5 mL zat di atas tangas uap dan keringkan pada suhu 105° selama 1 jam.

Amonia dan amina lain Timbang saksama sejumlah larutan zat yang setara dengan lebih kurang 300 mg $(CH_3)_4NOH$ dalam botol timbang bentuk rendah yang telah ditara dengan 5 mL air. Tambahkan *asam hidroklorida 1 N* sedikit berlebih (lebih kurang 4 mL) uapkan di atas tangas uap sampai kering dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam: bobot tetrametilamonium klorida yang diperoleh dikalikan 0,8317 menunjukkan jumlah dalam mg $(CH_3)_4NOH$ dalam zat yang digunakan dan dalam batas 0,2% lebih tinggi atau lebih rendah dari hasil yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Penetapan kadar Timbang saksama labu bersumbat kaca yang berisi lebih kurang 15 mL air. Tambahkan sejumlah zat setara dengan 200 mg $(CH_3)_4NOH$ dan timbang kembali. Tambahkan *merah metil LP* dan titrasi larutan dengan *asam hidroklorida 0,1N LV*.

Tiap mL asam hidroklorida 0,1 N
setara dengan 9,115 mg $(CH_3)_4NOH$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat

Tetrametilamonium hidroksida LP Gunakan larutan zat dalam air yang tiap 100 mL mengandung setara dengan 10 g *tetrametilamonium hidroksida P* anhidrat.

Tetrametilamonium nitrat P $(CH_3)_4NNO_3$; BM 136,15.

Pemerian Hablur, putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

N,N,N',N'-Tetrametiletilendiamin P *Tetrametiletan-1,2-diamin*; $(CH_3)_2NCH_2.CH_2.N(CH_3)_2$; BM 116,2; murni pereaksi.

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Titik didih Lebih kurang 121°.

Bobot per mL Lebih kurang 780 mg.

Tiamin hidroklorida P Gunakan *Tiamin Hidroklorida* seperti tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

Timah P Sn; BA 118,71; [7440-31-5]; murni pereaksi.

Timah(II) klorida P, $SnCl_2.2H_2O$; BM 225,65; [10025-69-1]; murni pereaksi. Mengandung tidak kurang dari 97,0%.

Timah(II) klorida LP Panaskan 20 g *timah P* dengan 85 mL *asam hidroklorida P* sampai tidak ada lagi hidrogen yang diubah.

Timah(II) klorida asam LP Larutkan 8 g *timah(II) klorida P* dalam 500 mL *asam hidroklorida P*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca dan gunakan dalam 3 bulan.

Timah(II) klorida pekat asam LP Larutkan 40 g *timah(II) klorida P* dalam 100 mL *asam hidroklorida P*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kaca dan gunakan dalam 3 bulan.

Timbal dioksida P Gunakan *timbal(IV) oksida P*.

Timbal monoksida P PbO; BM 223,20; [1317-36-8] Mengandung tidak kurang dari 98% PbO.

Pemerian Serbuk berat, kekuningan atau kuning kemerahan.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam asam asetat, dalam asam nitrat encer dan dalam larutan hangat alkali hidroksida.

Zat tak larut dalam asam asetat Tidak lebih dari 10 mg (0,5%). Larutkan 2 g zat dalam 30 mL larutan asam *asetat glasial P* (1 dalam 2), didihkan perlahan-lahan selama 5 menit, saring, cuci residu dengan *asam asetat encer LP* dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam.

Zat tak mengendap dengan hidrogen sulfida Tidak lebih dari 5 mg (0,5%). Sempurnakan endapan timbal dari filtrat yang diperoleh pada uji terhadap *Zat tak larut dalam asam asetat* dengan melewatkan *hidrogen sulfida P* ke dalamnya, saring dan cuci endapan dengan 20 mL air. Tambahkan 5 tetes *asam sulfat P* pada tengah bagian campuran filtrat dan bilasan, uapkan sampai kering dan pijarkan pada suhu 800°± 25° selama 15 menit.

Zat menguap Tidak lebih dari 2% dari bobot zat. Timbang saksama lebih kurang 5 g zat dan panaskan kuat-kuat dalam krus porselen bertutup.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, pijarkan dalam tanur pada suhu 600°± 50°, larutkan dengan 10 mL air hangat dan 1 mL *asam asetat glasial P*. Encerkan dengan 75 mL air, panaskan sampai mendidih, tambahkan 50,0 mL *kalium dikromat 0,1 N LV* dan panaskan selama 2 - 3 menit. Dinginkan, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL dengan bantuan air, encerkan dengan air sampai tanda, campur dan diamkan. Ambil 100,0 mL cairan jernih dan masukkan dalam labu bersumbat kaca. Tambahkan 10 mL *asam sulfat encer LP* dan 1 g *kalium iodida P*, tutup, aduk perlahan dan biarkan

selama 10 menit. Titrasi iodum bebas dengan *kalium dikromat 0,1 N LV*, kemudian kelebihan dikromat dititrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir.

Tiap mL kalium dikromat 0,1 N
setara dengan 7,440 mg PbO

Timbal(II) asetat P $Pb(C_2H_3O_2).3H_2O$; BM 379,33; [6080-56-4]; murni pereaksi.

Timbal(II) asetat LP Larutkan 9,5 g hablur jernih dan transparan *timbal(II) asetat P* dalam air yang baru didihkan hingga 100 mL.

Wadah dan penyimpanan Dalam botol bersumbat yang baik.

Timbal(II) nitrat P $Pb(NO_3)_2$; BM 331,2; [10099-74-8]; murni pereaksi.

Timbal(IV) oksida P *Timbal dioksida P*; PbO_2; BM 239,2; murni pereaksi.

Timbal(II) perklorat P $Pb(ClO_4)_2.3H_2O$; BM 460,15; murni pereaksi.

Timbal(II) subasetat LP Larutkan 40,0 g *timbal(II) asetat P* dalam 90 mL *air bebas karbon dioksida P*. Atur pH 7,5 dengan *natrium hidroksida 10 M*, sentrifus dan gunakan beningan. Mengandung tidak kurang dari 16,7% (b/b) dan tidak lebih dari 17,4% (b/b) Pb dalam bentuk $C_8H_{14}O_{10}Pb_3$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Timbal(II) subasetat LP (A) Triturat 14 g *timbal monoksida P* dengan 10 mL air hingga terbentuk pasta halus, pindahkan campuran ke dalam botol, dengan 10 mL air untuk membilas. Larutkan 22 g *timbal(II) asetat P* dalam 70 mL air, tambahkan larutan ini ke dalam campuran timbal(II) oksida. Kocok kuat selama 5 menit, kemudian simpan, sambil sering dikocok, selama 7 hari. Saring dan tambahkan air yang baru dididihkan melalui penyaring hingga 100 mL.

Timolftalein P Gunakan *Timolftalein P* seperti tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Timolftalein LP Larutkan 100 mg *timolftalein P* dalam 100 mL *etanol P*, saring jika perlu.

Tingtur guaiakum LP Maserasi 20 g *resin guaiakum P* dengan 100 g *etanol P* 80%, dalam labu bersumbat selama 24 jam, sambil sesekali dikocok, saring.

Tioasetamida P C_2H_5NS; BM 75,13; [62-55-5]; murni pereaksi.

Tioasetamida LP Larutkan 4 g *Tioasetamida P* dalam 100 mL air.

Tioasetamida gliserin basa LP Campur 0,2 mL *tioasetamida LP* dan 1 mL *gliserin basa LP*, dan panaskan dalam penangas air mendidih selama 20 detik. Segera gunakan campuran.

Tioasetamida, pereaksi Tambahkan 1 mL campuran 15 mL *natrium hidroksida P* 8,5%, 5 mL air dan 20 mL *gliserol P* 85% ke 0,2 mL *tioasetamida LP*, panaskan dalam penangas air selama 20 detik, dinginkan dan gunakan segera.

Tiourea P $(NH_2)_2CS$; BM 76,12 ; [62-56-6]; murni pereaksi.

Titan(III) klorida P Gunakan *titan triklorida P*.

Titan triklorida P *Titan(III) klorida P*; $TiCl_3$; BM 154,23; [7705-07-9].

Pemerian Serbuk, hitam; higroskopik, tidak stabil di udara.

Kelarutan Larut dalam air, larutan membebaskan endapan asam titanat oleh pengaruh udara. Umumnya dapat diperoleh sebagai larutan 15% - 20% dalam air berwarna biru lembayung tua.

Wadah dan penyimpanan Simpan larutan dalam botol bersumbat kaca, tertutup rapat, terlindung cahaya.

Titanium tetraklorida $TiCl_4$; BM 189,68; [7550-45-0]. Mengandung tidak kurang dari 99,5% $TiCl_4$.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna, berasap di udara. *[Perhatian Bereaksi kuat dengan air]*.

Jarak didih Antara 135° dan 140°.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 750 mg zat, masukkan ke dalam buret Smith berisi 100 mL *asam sulfat 2 N*. Tuang larutan melalui kolom reduksi zink-raksa ke dalam 50 mL *besi(III) amonium sulfat 0,1 N LV*. Eluasi dengan 100 mL *asam sulfat 2 N* dan 100 mL air. Tambahkan 10 mL *asam fosfat P* dan titrasi dengan *kalium permanganat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL kalium permanganat 0,1 N
setara dengan 18,97 $TiCl_4$

o-Tolidin P *4,4'-Diamino-3,3'-dimetilbifenil*; $(NH_2)(CH_3)C_6H_3.C_6H_3(CH_3)(NH_2)$; BM 212,29; [119-93-7].

Pemerian Hablur atau serbuk hablur, putih hingga kemerahan.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam eter dan dalam asam encer. Gunakan pereaksi yang sesuai, mengandung tidak kurang dari 98%.

[Perhatian Hindari kontak dengan o-tolidin dan campuran yang mengandung o-tolidin dan lakukan semua pengujian di dalam lemari asam].

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

p-Tolualdehida P C_8H_8O; BM 120,15; [104-87-0]. Mengandung tidak kurang dari 98% C_8H_8O.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna hingga kuning.

Indeks bias <1001> Antara 1,544 dan 1,546; lakukan penetapan pada suhu 20º.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom baja tahan karat 3 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi 5% fase diam *G4* pada partikel penyangga *S1*. Suhu detektor dan kolom lebih kurang 125º, suhu injektor lebih kurang 205º. Gunakan larutan zat 5% dalam *karbon disulfida P* dan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 12 mL per menit.

Toluen P *Toluol*; $C_6H_5CH_3$; BM 92,14; [108-88-3]; murni pereaksi.

p-Toluenasulfonil-L-arginina metil ester hidroklorida P. $C_{14}H_{22}N_4O_4S.HCl$; BM 378,88; [1784-03-8]. Lakukan kesesuaian seperti tertera pada uji *Tripsin* dalam *Kimotripsin* seperti yang tertera pada monografi Farmakope Indonesia VI.

o-Toluidina P (*2-Aminotoluen*; *2-Metilanilin*; $C_6H_4(CH_3)(NH_2)$-1,2; BM 107,15; [95-53-4].

Pemerian Cairan berwarna kuning muda, menjadi coklat kemerahan jika terpapar udara dan cahaya.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol, dalam eter dan dalam asam encer.

Bobot jenis <981> 1,008; lakukan penetapan pada suhu 20º.

Jarak didih Antara 200º dan 202º; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya.

Torium nitrat P $Th(NO_3)_4.4H_2O$; BM 552,12; [13470-07-0]; murni pereaksi.

Torium nitrat LP Larutkan 1 g *torium nitrat P* dalam air hingga 100 mL, saring jika perlu.

L-Tosilaminofenetil klorometil keton P *Tosilfenilala-niklorometana*; $C_{17}H_{18}ClNO_3S$; BM 351,9; murni pereaksi.

Pemerian Hablur padat, putih.

Suhu lebur Lebih kurang 105º.

Rotasi jenis Lebih kurang -87º; lakukan penetapan menggunakan larutan 1% dalam *etanol P*.

Trietanolamina P Gunakan *Trolamina P*.

Trietilamin P $(C_2H_5)_3N$; BM 101,19; [121-44-8]; Megandung tidak kurang dari 99,5%.

Pemerian Cairan tidak berwarna

Kelarutan Sukar larut dalam air; dapat bercampur dengan etanol, dengan eter dan dengan air dingin.

Triketohidrinden hidrat P *Ninhidrin P*; $C_9H_4O_3.H_2O$; BM 178,14; [485-47-2]; murni pereaksi.

Triketohidrinden hidrat LP *Ninhidrin LP* Larutkan 200 mg *triketohidrinden hidrat P* dalam air hingga 10 mL. Larutan dibuat segar.

Trikloroetan P Gunakan *metil kloroform P*.

Trikloroetilen P $ClCH=CCl_2$; BM 131,4; [79-01-6]. pereaksi teknis.

Pemerian Cairan tidak berwarna; bau seperti kloroform.

Bobot per mL Lebih kurang 1,46 g.

n-Trikosan P $C_{23}H_{48}$; BM 324,63 ; [638-67-5].

Pemerian Struktur seperti hablur, massa hampir tembus cahaya, tidak berwarna atau putih, rasa agak seperti lemak.

Kelarutan Tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak menguap dan dalam minyak lemak panas; sukar larut dalam etanol mutlak.

Jarak lebur <1021> Lebih kurang 48º.

Trimetilklorosilan P Gunakan *klorometilsilan P*.

2,2,4-Trimetilpentan P *Isooktan P*; C_8H_{18}; BM 114,23; [540-84-1]; murni pereaksi.

N-(Trimetilsilil)-imidazol P $C_6H_{12}N_2Si$; BM 140,26; [18156-74-6].

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna sampai kuning muda.

Indeks bias <1001> Antara 1,4744 dan 1,4764; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Trinatrium sitrat dihidrat P *Natrium sitrat dihidrat*; *asam 2-hydroksi-1,2,3-propantri karboksilat;* $Na_3C_6H_5O_7.2H_2O$; BM 294,10; [6132-04-3]; murni pereaksi.

Trinitrofenol P Gunakan *asam pikrat P*.

Trinitrofenol LP *Asam pikrat LP*; Larutkan sejumlah zat setara dengan 1 g *trinitrofenol P* anhidrat dalam 100 mL air panas. Dinginkan larutan, saring jika perlu.

Trioktilfosfin oksida P $C_{24}H_{51}PO$; BM 386,64; [78-50-2]

Pemerian Serbuk hablur, putih.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam pelarut organik.

Jarak lebur <1021> Antara 54° dan 56°.

L-Triptofan P $C_{11}H_{12}N_2O_2$; BM 204,23; [73-22-3]. Mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{11}H_{12}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian Serbuk, putih atau sedikit kuning.

Kelarutan 1 g larut dalam lebih kurang 100 mL air; sukar larut dalam etanol; larut dalam asam encer dan dalam larutan alkali hidroksida.

Rotasi jenis <1081> Antara -30,0º dan -33,0º; lakukan penetapan pada larutan yang mengandung 1,0 g zat yang telah dikeringkan pada suhu 105º selama 3 jam dalam 100 mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105 selama 3 jam.

Sisa pemijaran Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Tirosin Encerkan 100 mg zat dalam 3 mL *asam sulfat encer LP*, tambahkan 10 mL *raksa(II) sulfat LP*, dan panaskan di atas tangas uap selama 10 menit. Saring, cuci dengan 5 mL *raksa(II) sulfat LP* dan tambahkan ke dalam kumpulan filtrat 0,5 mL larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 20): tidak terjadi warna merah selama 15 menit.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, larutkan dalam campuran 3 mL *asam format P* dan 50 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 2 tetes *kristal violet LP*, dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna hijau.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 20,42 mg $C_{11}H_{12}N_2O_2$

Tris(hidroksimetil)aminometan P; [77-86-1] murni pereaksi. Gunakan *trometamin P*.

Tris(hidroksimetil)metilamin P Gunakan *trometamin P*.

Trometamin P *Tris(hidroksimetil)aminometan P*; *THAM P*; 2-amino-2-(hidroksimetil)-1,3-propandiol; $C_4H_{11}NO_3$; BM 121,14; murni pereaksi.

Ungu bromokresol P Gunakan *Ungu bromokresol P* seperti yang tertera pada *Indikator dan Kertas Indikator*.

Ungu bromokresol LP Larutkan 250 mg *ungu bromokresol P* dalam 20 mL *natrium hidroksida 0,05 N*, encerkan dengan air hingga 250 mL.

Ungu metil LP Gunakan *merah metil-biru metilen LP*.

Uranil asetat P *Uranium asetat*; $UO_2(C_2H_3O_2)_2.2H_2O$; BM 424,15; [541-09-3]; murni pereaksi.

Urasil P $C_4H_4N_2O_2$; BM 112,09 ; [66-22-8].

Pemerian Serbuk hablur putih hingga krem.

Kelarutan 1 g zat larut dalam 500 mL air; sukar larut dalam etanol; larut dalam larutan ammonium hidroksida dan dalam larutan natrium hidroksida. Larutan tidak membentuk endapan dengan penambahan pengendap alkaloid umum.

Suhu lebur <1021> Di atas suhu 300°.

Sisa pemijaran Dapat diabaikan; lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat.

Susut pengeringan Tidak lebih dari 2%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 2 jam.

Urea P NH_2CONH_2; BM 60,06; [57-13-6]; murni pereaksi.

Uridin P *1-β-D-Ribofuranosilurasil P*; $C_9H_{12}N_2O_6$; BM 244,2; [58-96-8]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk putih.

Suhu lebur <1021> Antara 166° dan 171°.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *metanol P- amonium asetat 0,2 M* (10:90), atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan uji Buat larutan zat 0,5 mg per mL dalam air.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, hitung luas puncak $C_9H_{12}N_2O_6$ tidak kurang dari 99,0% luas puncak total.

Valser, pereaksi Gunakan *Raksa(II) iodida LP*.

Vanadium pentoksida P V_2O_5; BM 181,88 ; [1314-62-1]. Mengandung tidak kurang dari 99,5% V_2O_5.

Pemerian Serbuk halus, kuning sampai kuning jingga.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam asam pekat dan dalam basa; tidak larut dalam etanol.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500

mL, tambahkan 150 mL air dan 30 mL larutan *asam sulfat P* (1 dalam 2). Didihkan larutan di atas lempeng pemanas selama 5 menit, tambahkan 50 mL air dan didihkan hingga larutan berwarna kuning. Pindahkan lempeng pemanas dan labu ke dalam lemari asam yang berventilasi baik dan alirkan gas *belerang dioksida P* pada larutan selama 10 menit atau hingga larutan jernih: berwarna biru cerah. Bilas pipa pengalir gas yang dimasukkan dalam labu dengan sedikit air, kemudian alirkan gas *karbon dioksida P* ke dalam larutan selama 30 menit sambil dididihkan hati-hati. Dinginkan hingga lebih kurang 80° dan titrasi dengan *kalium permanganat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna kuning jingga. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL kalium permanganat 0,1 N setara dengan 9,095 mg V_2O_5

Vanilin P *4-hidroksi-3-asam metoksibenzoik*; $C_8H_8O_3$; BM 152,2; [121-33-5]. murni pereaksi.

Xilen P C_8H_{10}; BM 106,17; [1330-20-7]; murni pereaksi.

o-Xilen P C_8H_{10}; BM 106,17; [95-47-6]. Mengandung tidak kurang dari 95% C_8H_{10}.

Pemerian Cairan jernih mudah terbakar, tidak berwarna.

Kelarutan Tidak larut dalam air: dapat bercampur dengan etanol dan dengan eter.

Indeks bias <1001> Antara 1,5040 dan 1,5060; lakukan penetapan pada suhu 20º.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi cair gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair-gas dilengkapi dengan kolom baja tahan karat 3 mm x 1,8 m berisi bahan pengisi *silikat ammonium hidrat 1,75%* ditambah *diisodesilftalat 5,0%* pada bahan penyangga *S1*. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan kecepatan 27,5 mL per menit. Pertahankan suhu detektor, injektor dan kolom berturut-turut pada lebih kurang 280º, 180º dan 80º. Gunakan detektor ionisasi nyala.

Xilosa P $C_5H_{10}O_5$; BM 150,13; [58-86-6]; murni pereaksi.

Zink P Zn; BA 65,39; [7440-66-6]; murni pereaksi.

Zink aktif P Masukkan sejumlah *zink P* dalam bentuk butiran, pelet atau silinder ke dalam larutan 50 µg *asam kloroplatinat P* per mL. Diamkan selama 10 menit, tiriskan, cuci dan keringkan segera.

Arsen <321> *Metode III* Pada 5 g tambahkan 15 mL *asam hidroklorida P* dan 25 mL air. Tambahkan 0,1 mL larutan *timah(III) klorida AsT*, 5 mL *kalium iodida 0,1M*: tidak terjadi warna pada kertas *raksa(II)bromida P*.

Zink butiran P *Zink granul P*; Zn; BA 65,38; murni pereaksi.

Zink granul P Gunakan *zink butiran P*.

Zink klorida P $ZnCl_2$; BM 136,3; [7646-85-7]; murni pereaksi.

Pemerian Serbuk granul, putih atau hampir putih

Zink sulfat P $ZnSO_4.7H_2O$; BM 287,5; [7446-20-0]

Pemerian Serbuk granul, putih atau hampir putih murni pereaksi.

Jarak lebur <1021> Lebih kurang 100°.

Bobot jenis Lebih kurang 1,97.

Zirkonil nitrat Garam dari basa yang sesuai dengan rumus $ZrO(NO_3)_2.2H_2O$; [14985-18-3].

Pemerian Serbuk atau hablur, putih atau hampir putih, higroskopik, larut dalam air. Larutan dalam air jernih atau sedikit opalesen. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Zirkonil nitrat LP Larutan *zirkonil nitrat P* 0,1% dalam campuran 40 mL air dan 60 mL *asam klorida P*.

Indikator dan Kertas Indikator

INDIKATOR

Indikator diperlukan untuk pengujian dan penetapan kadar dalam Farmakope, untuk menunjukkan kesempurnaan reaksi kimia dalam analisis volumetrik atau menunjukkan konsentrasi ion hidrogen (pH) larutan. Larutan indikator yang diperlukan terdapat dalam daftar *Pereaksi*, yang ditulis dengan "(*nama indikator*) *LP*".

Larutan indikator tipe basa dan ftalein dibuat dengan melarutkan dalam *etanol P*. Indikator yang mengandung gugus asam, harus dinetralkan dahulu dengan natrium hidroksida sebagai berikut:

Gerus 100 mg zat pada lumpang permukaan halus dengan sejumlah volume *natrium hidroksida 0,05 N* seperti yang tertera pada petunjuk pembuatan *Larutan Pereaksi*, atau dengan sejumlah volume *natrium hidroksida 0,02 N* yang setara. Jika indikator sudah larut, encerkan larutan dengan *air bebas karbon dioksida P* hingga 200 mL (0,05%). Simpan larutan dalam wadah yang sesuai, terlindung dari cahaya.

Beberapa indikator menurut batas bawah pH secara menaik adalah *biru timol, pH 1,2-2,8; kuning metil, pH 2,9-4,0; biru bromofenol, pH 3,0-4,6; hijau bromokresol, pH 4,0-5,4; merah metil, pH 4,2-6,2; ungu bromokresol, pH 5,2-6,8; biru bromotimol, pH 6,0-7,6; merah fenol, pH 6,8-8,2; biru timol, pH 8,0-9,2; dan timolftalein, pH 8,6-10,0*.

Azo violet P Gunakan *lembayung azo P*.

Biru bromofenol P *3',3",5',5"-Tetrabromo fenolsulfonftalein*; $C_{19}H_{10}Br_4O_5S$; BM 669, 96.

Pemerian Hablur, kemerahan.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida.

Trayek pH Antara 3,0 dan 4,6. Perubahan warna: dari kuning menjadi biru.

Biru bromokresol P Gunakan *hijau bromokresol P*.

Biru bromotimol P *3',3"-Dibromotimolsulfonftalein P*; $C_{27}H_{28}Br_2O_5S$; BM 624, 38.

Pemerian Serbuk, warna krem.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida.

Trayek pH Antara 6,0 dan 7,6. Perubahan warna: dari kuning menjadi biru.

Biru hidroksi naftol P *Asam(1-(2-Naftolazo-3,6-asam disulfonat)-2-naftol-4-sulfonat, garam dinatrium* $C_{20}H_{12}N_2O_{11}S_3Na_2$; BM 598,50; [165660-27-5]. Melekat pada hablur natrium klorida dengan kadar lebih kurang 1%.

Biru metiltimol P Gunakan *biru metiltimol P* seperti yang tertera pada *Pereaksi*.

Biru metiltimol P, Campuran Gunakan Campuran *biru metiltimol P* seperti yang tertera pada *Pereaksi*.

Biru nile hidroklorida P *Biru nile A sebagai hidroklorida*; *5-Amino-9-(dietilamino)benzo[α] fenoksazin-7-iumklorida*; $C_{20}H_{20}ClN_3O$; BM 353,85.

Kelarutan Sukar larut dalam etanol dan dalam asam asetat glasial.

Trayek pH Antara 9,0 dan 13,0. Perubahan warna: dari biru menjadi merah muda.

Biru oraset B P Campuran dari 1-metilamino-4-anilinoantrakinon ($C_{21}H_{16}N_2O_2$) dan 1-amino-4-anilinoantrakinin ($C_{20}H_{14}N_2O_2$). Jika digunakan pada titrasi bebas air warna akan berubah dari biru (alkalis) melalui ungu (netral) hingga merah muda (asam).

Biru timol P *Timolsulfonftalein*; $C_{27}H_{30}O_5S$; BM 466,59.

Pemerian Serbuk hablur, warna gelap.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali encer.

Trayek pH asam Antara 1,2 dan 2,8. Perubahan warna: dari merah menjadi kuning.

Trayek pH basa Antara 8,0 dan 9,2. Perubahan warna: dari kuning menjadi biru.

Fenolftalein P *3,3-Bis(p-hidroksifenil)ftalida P*; $C_{20}H_{14}O_4$; BM 318,33.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau agak putih kekuningan.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol.

Trayek pH Antara 8,0 dan 10,0. Perubahan warna: dari tidak berwarna menjadi merah.

Hijau berlian P *Hijau malakit G*; $C_{27}H_{34}N_2O_4S$; BM 482,64; [3051-11-4].

Pemerian Hablur, kuning keemasan, mengkilat. Serapan maksimum pada 623 nm.

Kelarutan Larut dalam air dan dalam etanol.

Hijau bromokresol P *Biru bromokresol P*; *Tetrabromo-m-kresol-sulfonftalein*; $C_{21}H_{14}Br_4O_5S$; BM 698,01.

Pemerian Serbuk, kuning muda atau putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida.

Trayek pH Antara 4,0 dan 5,4. Perubahan warna: dari kuning menjadi biru.

Hijau malakit oksalat P $[C_{23}H_{25}N_2^+]_2.[C_2HO_4^-]_2.C_2H_2O_4$; BM 927,00. Garam oksalat yang dihablurkan dengan *asam oksalat P*. Garam oksalat dari pewarna trifenilmetan.

Pemerian Serbuk hijau tua, mengkilap seperti logam.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam asam asetat glasial.

Trayek pH Antara 0,0 dan 2,0. Perubahan warna: dari kuning sampai hijau.

Hitam eriokrom T P *Hitam Mordant 11* [*Natrium 1-(1-Hidroksi-2-naftilazo)5-nitro-2-naftol-4-sulfonat*]; $C_{20}H_{12}N_3NaO_7S$; BM 461,38; [1787-61-7].

Pemerian Serbuk, hitam kecoklatan, mengkilat seperti logam.

Kelarutan Larut dalam etanol, dalam metanol dan dalam air panas.

Kepekaan Pada 10 mL larutan (1 dalam 200.000) dalam campuran *metanol P*-air (1:1), tambahkan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 100) hingga pH 10: larutan berwarna biru jernih dan bebas kekeruhan. Tambahkan 0,01 mg ion magnesium: warna larutan berubah menjadi merah violet. Tambahkan lagi ion magnesium, larutan menjadi merah anggur.

Hitam eriokrom T, encer Triturat hingga halus 200 mg *hitam eriokrom T P* dengan 20 g *kalium klorida P*.

Indikator biru hidroksi naftol P Gunakan *biru hidroksi naftol P*.

Jingga metil P *Heliantin; Tropaeolin D*; $C_{14}H_{14}N_3NaO_3S$; [547-58-0]; CI 13025; BM 327,33. Garam natrium dimetilaminoazobenzen asam

sulfonat atau dimetil amino-azobenzen natrium sulfonat.

Pemerian Serbuk atau hablur, jingga atau kuning.

Kelarutan Sukar larut dalam air dingin; mudah larut dalam air panas; tidak larut dalam etanol.

Trayek pH Antara 3,2 dan 4,4. Perubahan warna: dari merah muda menjadi kuning.

Jingga xilenol P (N,N'-[3H-2,1-benzoksaktiol-3-ilidenebis-[(6-hidroksi-5-metil-3,1-fenilen)metilen]] bis [N-(karboksi-metil) glisin] S,S-dioksida); $C_{31}H_{28}N_2Na_4O_{13}S$; BM 760,58; [3618-43-7].

Pemerian Serbuk, jingga.

Kelarutan Larut dalam etanol dan dalam air; dalam larutan asam berwarna kuning jeruk dan kompleks logamnya berwarna merah intensif. Memberikan titik akhir jelas jika logam seperti bismuth, kadmium, lantanum, timbal, raksa, skandium, torium atau zink dititrasi dengan *dinatrium edetat LV*.

Kristal violet P *Heksametil-p-rosanilina klorida*; $C_{25}H_{30}ClN_3$; BM 407,98; [548-62-9]; CI 42555.

Pemerian Hablur, hijau tua.

Kelarutan Sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol dan dalam asam asetat glasial. Larutan berwarna lembayung tua.

Kepekaan Larutkan 100 mg dalam 100 mL *asam asetat glasial P*. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL dan encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda: larutan berwarna violet-biru dan tidak kemerahan. Pipet 20 mL larutan ini dan titrasi perlahan-lahan dengan *asam perklorat 0,1 N LV* sampai warna hijau zamrud menggunakan mikroburet: diperlukan tidak lebih dari 0,10 mL *asam perklorat 0,1 N*.

Lakmus P

Pemerian Serbuk, kubus, atau lembaran biru.

Kelarutan Larut sebagian dalam air dan dalam etanol.

Trayek pH Antara 4,5 dan 8. Perubahan warna: dari merah menjadi biru. Lakmus tidak sesuai untuk menetapkan pH alkaloid, karbonat dan bikarbonat.

Lembayung azo P *Azo violet P*; *4-(p-Nitrofenilazo)resorsinol*; $C_{12}H_9N_3O_4$; BM 259,22.

Pemerian Serbuk, merah.

Suhu lebur Lebih kurang 193º disertai peruraian.

Merah fenol P *4,4'-(3H-2,1-Benzoksatiol-3-iliden) difenol; S,S-Dioksida*; $C_{19}H_{14}O_5S$; BM 354,38; [143-74-8].

Pemerian Serbuk hablur, bermacam-macam warna dari merah cerah sampai merah tua.

Kelarutan Sukar larut dalam air; mudah larut dalam alkali karbonat dan hidroksida; sukar larut dalam etanol.

Trayek pH Antara 6,8 dan 8,2. Perubahan warna: dari kuning menjadi merah.

Merah kongo P; Gunakan merah kongo pereaksi; $C_{32}H_{22}N_6Na_2O_6S_2$; BM 696,67; [573-58-0]; CI 22120.

Pemerian Serbuk, merah tua atau coklat kemerahan. Terurai bila terpapar udara menjadi asap yang asam. Larutan mempunyai pH antara 8 dan 9,5.

Kelarutan Satu gram larut dalam lebih kurang 30 mL air; sedikit larut dalam etanol.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º selama 4 jam.

Sisa pemijaran Timbang saksama lebih kurang 1 gram zat, yang sebelumnya telah dikeringkan pada 105º selama 4 jam, dan tempatkan pada piring atau krus porselen. Pijarkan hati-hati hingga mengarang sempurna, dinginkan, tambahkan 2 mL *asam sulfat P*, dan pijarkan hati-hati hingga residu berwarna putih atau hampir putih. Dinginkan, tambahkan 0,5 mL *asam sulfat P* dan 1 mL *asam nitrat P*, uapkan, dan pijarkan lagi hingga bobot tetap: bobot natrium sulfat yang diperoleh antara 20,0% dan 24,0% dari bobot yang telah dikeringkan.

Kepekaan Pada 50 mL *air bebas karbondioksida P*, tambahkan 0,1 mL larutan *merah kongo P* (1 dalam 1000). Warna larutan berubah menjadi ungu dengan penambahan 0,05 mL *asam hidroklorida 0,10 N* dan kembali menjadi merah jika ditambahkan 0,05 mL *natrium hidroksida 0,10 N*.

Merah kresol P *o-Kresolsulfonftalein*; $C_{21}H_{18}O_5S$; BM 382,43; [1733-12-6].

Pemerian Serbuk, merah-coklat.

Kelarutan Sukar larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida encer.

Trayek pH Antara 7,2 dan 8,8. Perubahan warna: dari kuning menjadi merah.

Merah kuinaldin P *5-dimetilamino*; $C_{21}H_{23}IN_2$; BM 430,33; [117-92-0].

Pemerian Serbuk, hitam-biru tua.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam etanol.

Titik lebur Lebih kurang 260° disertai peruraian.

Trayek pH Antara 1,4 dan 3,2. Perubahan warna: dari tidak berwarna menjadi merah.

Merah metil P Murni pereaksi. Bentuk asam disarankan untuk titrasi bebas air, terutama saat menggunakan pelarut aprotik. Garam natrium disarankan untuk titrasi dengan media air dan juga titrasi bebas air dengan medium pelarut amfiprotik. Garam klorida disarankan untuk titrasi dengan media air dan pelarut amfiprotik.

Merah metil P, asam *(Asam-2-[4-Dimetilaminofenilazo] benzoat*; CI *Acid Red 2*); $C_{15}H_{15}N_3O_2$; BM 269,30; [493-52-7].

Merah metil P, garam hidroklorida *Asam 2-[[4-(dimetilamino)fenil]azo] benzoat hidroklorida*; 2-[4-$(CH_3)_2NC_6H_4N{:}N]C_6H_4COOH.HCl$; BM 305,76.

Pemerian Serbuk, merah gelap atau hablur violet.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol.

Trayek pH Antara 4,2 dan 6,2. Perubahan warna: dari merah menjadi kuning.

Merah metil P, garam natrium *2-[[4-(dimetilamino) fenil]azo]benzoat, garam natrium*; 2-[4-$(CH_3)_2NC_6H_4N{:}N]C_6H_4COONa$; BM 291,28.

Pemerian Serbuk, cokelat jingga.

Kelarutan Mudah larut dalam air dingin, dan dalam etanol.

Trayek pH Antara 4,2 dan 6,2. Perubahan warna: dari merah ke kuning.

Merah netral P *3-Amino-7-dimetilamino-2-metilfenazina monohidroklorida*; $C_{15}H_{16}N_4$.HCl; BM 288,78; [553-24-2]; CI 50040.

Pemerian Serbuk kasar, kemerahan sampai hijau zaitun.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol.

Trayek pH Antara 6,8 dan 8,0. Perubahan warna: dari merah menjadi jingga.

Metalftalein P *Ungu ftalein*; $C_{32}H_{32}N_2O_{12}$ + aq; [2441-89-4].

Pemerian Serbuk, putih krem sampai coklat.

Kepekaan Larutkan 10 mg dalam 1 mL *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan air hingga 100 mL. Pada 5 mL larutan tambahkan 95 mL air, 4 mL *amonium hidroksida P*, 50 mL *etanol P* dan 0,1 mL *barium klorida 0,1 M LV*: terbentuk warna ungu kebiruan. Tambahkan 0,15 mL *dinatrium edetat 0,1 M LV*: larutan menjadi tidak berwarna.

1-Naftolbenzein P *Fenilbis(4-hidroksinaftil)-metanol*; $C_{27}H_{20}O_3$; [6948-88-5]; BM 392,5.

Pemerian Serbuk merah kecoklatan atau hablur hitam kecoklatan.

Jika digunakan pada titrasi bebas air, warnanya berubah dari biru hingga biru kehijauan (basa) kemudian jingga (netral) hingga hijau tua (asam).

p-Naftolbenzein P *4-[α-(4-Hidroksi-1-naftil) benzilidena]-1-(4H)-naftalenon)*; $C_{27}H_{18}O_2$; [145-50-6]; BM 374,43.

Pemerian Serbuk, coklat kemerahan.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dalam benzen, dalam eter dan dalam asam asetat glasial.

Trayek pH Antara 8,8 dan 10,0. Perubahan warna: dari jingga menjadi hijau.

Timolftalein P $C_{28}H_{30}O_4$; BM 430,54.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai agak kuning.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol, dan dalam larutan alkali hidroksida.

Trayek pH Antara 9,3 dan 10,5. Perubahan warna: dari tidak berwarna menjadi biru.

Ungu bromokresol P *Dibromo-o-kresolsulfonftalein*; $C_{21}H_{16}Br_2O_5S$; BM 540,22.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai merah muda.

Kelarutan Tidak larut dalam air; larut dalam etanol dan dalam larutan alkali hidroksida.

Trayek pH Antara 5,2 dan 6,8. Perubahan warna: dari kuning menjadi ungu.

KERTAS INDIKATOR

Kertas indikator adalah lembaran kertas dengan ukuran dan mutu yang sesuai (seperti yang tertera pada *Kertas saring kuantitatif* dalam *Daftar Pereaksi*) diimpregnasi dengan indikator atau pereaksi yang cukup stabil untuk membuat bahan terimpregnasi. Sebagian kertas uji dapat diperoleh dari sumber komersil distributor alat laboratorium. Kertas yang diperlukan untuk pengujian dan penetapan kadar dalam Farmakope, dapat disiapkan seperti tertera dalam paragraf berikut, menggunakan larutan yang khusus atau sesuai untuk suatu pengujian seperti yang tertera dalam judul masing-masing.

Rendam kertas saring putih yang keras/kuat dalam *asam hidroklorida P* dan cuci dengan air sampai air cucian terakhir tidak menunjukkan reaksi asam terhadap *merah metil LP*. Kemudian rendam dengan *amonia LP*, dan cuci lagi dengan air sampai air cucian terakhir tidak menunjukkan reaksi alkali terhadap *fenolftalein LP*.

Setelah dikeringkan, jenuhkan kertas dengan larutan indikator dengan kepekatan yang sesuai, dan keringkan hati-hati dalam udara tidak mengalir kecuali dinyatakan lain, dengan menggantungkan pada batang kaca atau bahan inert lain dalam ruangan yang bebas asam, alkali dan uap lainnya.

Potong kertas menjadi ukuran yang sesuai, dan simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya dan kelembapan.

Kertas fenolftalein P Gunakan larutan *fenolftalein P* dalam *etanol encer P* (1 dalam 1000).

Kertas kanji iodida P Gunakan larutan 500 mg *kalium iodida P* dalam 100 mL *kanji LP* segar.

Kertas kuning tiazol P *Kertas kuning titan P*; Gunakan larutan *kuning tiazol P* (1 dalam 2000).

Kertas lakmus biru P Biasanya berukuran lebih kurang 6 mm x 50 mm dan memenuhi syarat pada pengujian berikut:

Fosfat Potong 5 helai menjadi bagian-bagian kecil, campur dengan 500 mg *magnesium nitrat P* dalam krus porselen dan pijarkan. Pada residu tambahkan 5 mL *asam nitrat P* dan uapkan hingga kering: residu tidak lebih dari 0,02 mg PO_4; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Uji Umum untuk Pereaksi*.

Sisa pemijaran Pijarkan hati-hati 10 lembar hingga bobot tetap: bobot residu tidak lebih dari 0,4 mg per helai yang lebih kurang 3 cm^2.

Asam-asam rosin Celupkan selembar kertas biru ke dalam larutan 100 mg *perak nitrat P* dalam 50 mL air: warna kertas tidak berubah dalam waktu 30 detik.

Kepekaan Jatuhkan selembar potongan kertas berukuran 10 hingga 12 mm ke dalam 100 mL asam 0,0005 N di dalam gelas piala, aduk terus menerus: warna kertas berubah dalam waktu 45 detik. Asam 0,0005 N dibuat dengan mengencerkan 1 mL *asam hidroklorida 0,1 N* dengan *Air murni* yang baru dididihkan dan didinginkan, hingga 200 mL.

Kertas lakmus merah P Biasanya berukuran lebih kurang 6 mm x 50 mm. *Kertas lakmus merah P* memenuhi syarat pengujian *Fosfat*, *Sisa pemijaran* dan *Asam-asam rosin* seperti yang tertera pada *Kertas lakmus biru P*.

Kepekaan Jatuhkan selembar potongan kertas berukuran 10 sampai 12 mm ke dalam 100 mL natrium hidroksida 0,0005 N dalam gelas piala, dan aduk terus menerus: warna kertas berubah dalam waktu 30 detik. Natrium hidroksida 0,0005 N dibuat dengan mengencerkan 1 mL *natrium hidroksida 0,1 N* dengan *Air Murni* yang baru dididihkan dan didinginkan hingga 200 mL.

Kertas merah kongo P Celupkan kertas saring bentuk pita beberapa menit dalam *merah kongo LP* dan keringkan pada suhu ruang.

Kertas metil hijau-raksa iodida P Celupkan secarik kertas saring tipis ke dalam larutan *hijau metil P* 4% dan biarkan kering di udara. Celupkan kertas tersebut dalam larutan yang mengandung *kalium iodida P* 14% dan *raksa(II) iodida P* 20% selama 1 jam. Cuci dengan *Air murni* hingga air cucian praktis tidak berwarna dan biarkan kering di udara.

Wadah dan penyimpanan Terlindung dari cahaya dan digunakan dalam 48 jam.

Kertas raksa(II) bromida P Celupkan selembar kertas saring yang mempunyai bobot 80 g/m^2 dalam cawan yang berisi *raksa(II) bromida etanol LP*. Kertas saring dilipat dua dengan ukuran 1,5 x 20 cm, angkat kertas, biarkan kelebihan cairan menetes sampai kering, lindungi dari cahaya. Letakkan di atas permukaan bukan logam. Buang masing-masing 1 cm dari tepi, kemudian potong sisanya dalam ukuran 1,5 cm^2 atau lingkaran dengan diameter 1,5 cm.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Kertas tembaga(II) sulfat P Gunakan *tembaga(II) sulfat LP*.

Kertas timbal(II) asetat P Biasanya berukuran lebih kurang 6 mm x 80 mm. Gunakan *timbal(II) asetat LP*, dan keringkan kertas pada suhu 100°, hindarkan kontak dengan logam.

LARUTAN

LARUTAN DAPAR

Keberhasilan dari beberapa pengujian dan penetapan kadar di dalam Farmakope memerlukan pengaturan atau mempertahankan pH tertentu dengan penambahan larutan dapar. Dalam pengukuran pH, larutan dapar baku diperlukan untuk pembakuan.

Suatu larutan dikatakan didapar jika dapat menahan perubahan aktivitas ion pada penambahan senyawa yang diharapkan mengubah aktivitas ion tersebut. Dapar adalah zat atau kombinasi zat yang memberikan kemampuan kepada ketahanan terhadap suatu larutan. Larutan didapar merupakan suatu sistem yang mengandung ion seimbang dengan zat yang mampu mengikat atau melepaskan ion itu.

Kapasitas dapar berhubungan dengan jumlah bahan yang mungkin ditambahkan ke dalam larutan tanpa menyebabkan perubahan aktivitas ion yang berarti. Didefinisikan sebagai perbandingan asam atau basa yang ditambahkan (dalam gram ekuivalen per liter) untuk mengubah pH (dalam satuan pH). Kapasitas larutan dapar diatur terhadap kondisi penggunaan, biasanya dengan pengaturan kadar zat dapar.

Dapar digunakan untuk menentukan dan mempertahankan aktivitas ion dalam batas yang sempit. Sistem yang paling umum digunakan a) untuk menentukan aktivitas ion hidrogen pada kalibrasi pH meter; b) penyiapan bentuk sediaan yang mendekati isotonisitas; c) pada prosedur analitik; dan d) mempertahankan stabilitas berbagai bentuk sediaan. Dapar yang digunakan dalam sistem fisiologik harus dipilih dengan hati-hati sehingga tidak mengganggu aktivitas farmakologi obat atau fungsi normal organisme. Perlu diketahui bahwa dapar yang digunakan dalam analisis kimia sesuai dengan zat yang ditetapkan dan pereaksi yang digunakan.

Larutan dapar baku Larutan baku pH tertentu siap tersedia dalam larutan dapar yang dibuat dari pereaksi yang sesuai. Selain itu larutan dapar, tablet dapar, padatan dapar dapat diperoleh di perdagangan dalam kemasan siap pakai. Sediaan ini tersedia juga di lingkup analisis farmasetik, akan tetapi tidak dianjurkan untuk pembakuan pH meter, seperti tertera pada *Penetapan pH* <1071>.

Pereaksi yang diperlukan tertera pada *Pereaksi*. Lakukan pengeringan terlebih dahulu pereaksi hablur kecuali asam borat, pada suhu 110° hingga 120° selama 1 jam.

[Catatan Jika air disebutkan untuk larutan atau pengencer zat uji pada penetapan pH, gunakan air bebas karbon dioksida].

Simpan larutan yang dibuat dalam wadah tahan terhadap zat kimia, tertutup rapat, seperti wadah kaca tipe I. Gunakan larutan dalam waktu 3 bulan.

Larutan dapar baku pada berbagai rentang, antara pH 1,2 dan 10,0 dapat dibuat dengan kombinasi sesuai larutan 0,2 M yang disebutkan berikut, digunakan dalam perbandingan seperti tertera pada *Tabel* berikut. Volume yang tercantum dalam *Tabel* untuk 200 mL larutan dapar, kecuali volume dapar asetat dibuat untuk 1000 mL larutan dapar.

1. *Asam hidroklorida 0,2 M* dan *natrium hidroksida 0,2 M* Buat dan bakukan seperti tertera pada *Larutan Volumetrik*.
2. *Kalium biftalat 0,2 M* Larutkan 40,85 g *kalium biftalat P* [$KHC_6H_4(COO)_2$] dalam air dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.
3. *Kalium fosfat monobasa 0,2 M* Larutkan 27,22 g *kalium fosfat monobasa P* (KH_2PO_4) dalam air dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.
4. *Asam borat* dan *Kalium klorida 0,2 M* Larutkan 12,37 g *asam borat P* (H_3BO_3) dan 14,91 g *kalium klorida P* (KC1) dalam air dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.
5. *Kalium klorida 0,2 M* Larutkan 14,91 g *kalium klorida P* (KC1) dalam air dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.
6. *Asam asetat 0,2 N* Buat dan bakukan seperti tertera pada *Larutan Volumetrik*.

Komposisi Larutan Dapar Baku

Dapar Asam hidroklorida

Masukkan 50 mL *kalium klorida 0,2 M* ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan volume tertentu *asam hidroklorida 0,2 M* kemudian tambahkan air sampai tanda.

pH	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2
HC1,mL	85,0	67,2	53,2	41,4	32,4	26,0	20,4	16,2	13,0	10,2	7,8

Dapar Ftalat Asam

Masukkan 50 mL *kalium biftalat 0,2 M* ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan volume tertentu *asam hidroklorida 0,2 M* kemudian tambahkan air sampai tanda.

pH	2,2	2,4	2,6	2,8	3,0	3,2	3,4	3,6	3,8	4,0
HC1,mL	49,5	42,2	35,4	28,9	22,3	15,7	10,4	6,3	2,9	0,1

Dapar Ftalat Netral

Masukkan 50 mL *kalium biftalat 0,2 M* ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan volume tertentu *natrium hidroksida 0,2 M*
kemudian tambahkan air sampai tanda.

pH	4,2	4,4	4,6	4,8	5,0	5,2	5,4	5,6	5,8
NaOH,mL	3,0	6,6	11,1	16,5	22,6	28,8	34,1	38,8	42,3

Dapar Fosfat

Masukkan 50 mL *kalium fosfat monobasa 0,2 M* ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan volume tertentu *natrium hidroksida 0,2 M*, kemudian tambahkan air sampai tanda.

pH	5,8	6,0	6,2	6,4	6,6	6,8	7,0	7,2	7,4	7,6	7,8	8,0
NaOH,mL	3,6	5,6	8,1	11,6	16,4	22,4	29,1	34,7	39,1	42,4	44,5	46,1

Dapar Borat Alkalis

Masukkan 50 mL *asam borat P* dan *kalium klorida 0,2 M* ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan volume tertentu *natrium hidroksida 0,2 M*, kemudian tambahkan air sampai tanda.

pH	8,0	8,2	8,4	8,6	8,8	9,0	9,2	9,4	9,6	9,8	10,0
NaOH,mL	3,9	6,0	8,6	11,8	15,8	20,8	26,4	32,1	36,9	40,6	43,7

Dapar Asetat

Masukkan sejumlah tertentu *natrium asetat*, $NaC_2H_3O_2.3H_2O$ ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan volume tertentu *asam asetat 0,2 N*, kemudian tambahkan air sampai tanda.

pH	4,1	4,3	4,5	4,7	4,9	5,1	5,2	5,3	5,4	5,5
pH (terukur)	4,10	4,29	4,51	4,70	4,90	5,11	5,18	5,30	5,40	5,48
$NaC_2H_3O_2.3H_2O$, g	1,5	1,99	2,99	3,59	4,34	5,08	5,23	5,61	5,76	5,98
CH_3COOH, mL	19,5	17,7	14,0	11,8	9,1	6,3	5,8	4,4	3,8	3,0

Dapar Asetat

Campur *asam sitrat 0,1 M* dengan *natrium sitrat 0,1 M* dengan komposisi sebagai berikut

pH	3,0	3,2	3,4	3,6	3,8	4,0	4,2	4,4	4,6	4,8	5,0	5,2	5,4	5,6	5,8	6,0	6,2
$C_6H_8O_7$, mL	82,0	77,5	73,0	68,5	63,5	59,0	54,0	49,5	44,5	40,0	35,0	30,5	25,5	21,0	16,0	11,5	8,0
$NaC_6H_7O_7$, mL	18,0	22,5	27,0	31,5	36,5	41,0	46,0	50,5	55,5	60,0	65,0	69,5	74,5	79,0	84,0	88,5	92,0

LARUTAN KOLORIMETRIK (LK)

DEFINISI

Larutan ini digunakan dalam pembuatan baku kolorimetrik untuk obat tertentu dan untuk uji karbonisasi dengan asam sulfat yang tertera di dalam beberapa monografi. (Untuk penyiapan *Larutan padanan*; lakukan seperti tertera pada *Warna dan Akromisitas* <1291>.

PENYIMPANAN

Simpan larutan di dalam wadah tertutup rapat dengan ketahanan yang sesuai.

PERBANDINGAN WARNA

Perbandingan warna seperti tertera pada pengujian dalam Farmakope lebih baik dilakukan menggunakan tabung khusus pembanding warna atau yang menjamin bahwa larutan baku kolorimetrik dan sampel
yang diuji diperlakukan dengan cara yang sama. Pembandingan warna paling baik dilakukan pada lapisan dengan ketebalan sama dan dilihat secara melintang dengan latar belakang berwarna putih. Perlu diperhatikan bahwa larutan dibandingkan pada suhu yang sama, sebaiknya pada suhu 25°.

Besi(III) klorida LK Larutkan lebih kurang 55 g *besi(III) klorida P* ($FeCl_3.6H_2O$) dalam campuran 25 mL *asam hidroklorida P* dan 975 mL air secukupnya hingga 1000 mL. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu iodum 250 mL, tambahkan 15 mL air, 3 g *kalium iodida P* dan 5 mL *asam hidroklorida P* dan diamkan campuran selama 15 menit. Encerkan dengan 100 mL air, titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 27,03 mg ($FeCl_3.6H_2O$)

Atur volume akhir larutan dengan penambahan campuran *asam hidroklorida P* dan air secukupnya hingga tiap mL mengandung 45,0 mg ($FeCl_3.6H_2O$).

Kobalt(II) klorida LK Larutkan lebih kurang 65 g *kobalt(II) klorida P* ($CoCl_2.6H_2O$) dalam campuran 25 mL *asam hidroklorida P* dan 975 mL air secukupnya hingga 1000 mL. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu iodum 250 mL, tambahkan 5 mL *hidrogen peroksida LP* dan 15 mL *natrium hidroksida P* (1 dalam 5), didihkan selama 10 menit, dinginkan, tambahkan 2 g *kalium iodida P* dan 20 mL *asam sulfat P* (1 dalam 4). Jika endapan telah melarut, titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N
setara dengan 23,79 mg ($CoCl.6H_2O$)

Atur volume akhir larutan dengan penambahan campuran *asam hidroklorida P* dan air secukupnya hingga tiap mL mengandung 59,5 mg ($CoCl_2.6H_2O$).

Tembaga(II) sulfat LK Larutkan lebih kurang 65 g *tembaga(II) sulfat P* ($CuSO_4.5H_2O$) dalam campuran 25 mL *asam hidroklorida P* dan 975 mL air secukupnya hingga 1000 mL. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu iodum 250 mL, tambahkan 40 mL air, 4 mL *asam asetat P*, 3 g *kalium iodida P* dan 5 mL *asam hidroklorida P*. Titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* sebagai indikator. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1 N setara dengan 24,97 mg ($CuSO_4.5H_2O$)

Atur volume akhir larutan dengan penambahan campuran *asam hidroklorida P* dan air secukupnya hingga tiap mL mengandung 62,4 mg ($CuSO_4.5H_2O$).

LARUTAN VOLUMETRIK (LV)

1. DEFINISI

1.1 Larutan Normal Larutan normal adalah larutan yang mengandung 1 gram-ekuivalen zat aktif dalam tiap 1000 mL larutan.

$$N = ekuivalen/L$$

$$N = bobot\ (g)/\text{gram ekuivalen (g)} \times L$$

Larutan normal yang digunakan dalam penetapan volumetrik, dinyatakan sebagai berikut:
1 N = normal
2 N = normal ganda
0,5 N = setengah normal
0,1 N = sepersepuluh normal
0,02 N = seperlimapuluh normal
0,01 N = seperseratus normal
0,001 N = seperseribu normal

1.2 Larutan Molar Larutan molar adalah larutan yang mengandung 1 gram-molekul pereaksi dalam 1000 mL larutan.

$$M = mol/L$$

$$N = bobot\ (g)/\text{bobot molekul} \times L$$

Larutan yang mengandung sepersepuluh gram molekul pereaksi dalam 1000 mL dinyatakan sepersepuluh molar, 0,1 M; dan molaritas lain dinyatakan dengan cara yang sama.

1.3 Faktor koreksi Seringkali sukar untuk membuat larutan baku dengan normalitas sesuai dengan yang diinginkan. Larutan yang mendekati normalitas atau molaritas yang diinginkan dibuat dan dibakukan dengan titrasi terhadap larutan baku. Faktor koreksi yang diperoleh digunakan dalam seluruh perhitungan pada larutan yang dipakai. Jika perlu kadar larutan dapat diencerkan hingga normalitas atau molaritas yang diinginkan dengan pereaksi yang sesuai.

Kadar larutan volumetrik tidak berbeda lebih dari 10% dari yang seharusnya. Faktor koreksi harus ditetapkan secara berulang. Simpangan baku relatif pengulangan tidak lebih dari 0,2%. Faktor koreksi harus ditentukan secara berkala.

1.4 Penetapan Blangko Jika dinyatakan *"Lakukan penetapan blangko"*, penetapan dilakukan dengan cara yang sama seperti pada larutan uji tetapi tanpa zat uji.

2. PEMBUATAN DAN PEMBAKUAN

2.1 Ruang Lingkup
Jika normalitas larutan pereaksi yang digunakan beragam, rincian pembuatan dan pembakuan biasanya diberikan untuk normalitas larutan yang paling sering digunakan. Larutan yang normalitasnya lebih kuat atau lebih lemah dibuat dan dibakukan dengan cara yang sama, menggunakan jumlah pereaksi sebanding.

2.2 Pembuatan dengan Pengenceran
Normalitas yang lebih rendah dapat dibuat secara saksama, dengan pengenceran yang tepat dari larutan yang lebih kuat. Larutan volumetrik yang dibuat dengan pengenceran harus dibakukan kembali.

Larutan encer yang tidak stabil, seperti *kalium permanganat 0,01 N* dibuat dengan cara mengencerkan dengan saksama larutan yang normalitasnya lebih tinggi dengan air mendidih dan dingin pada hari yang sama dengan pemakaian.

2.3 Pembakuan
Pembakuan larutan volumetrik dilakukan dengan metode yang sudah ditentukan atau metode lain yang ketelitiannya sama atau lebih. Hasil yang diperoleh dari pembakuan larutan volumetrik absah untuk pemakaian larutan dalam Farmakope, seperti dinyatakan pada masing-masing monografi. Jika normalitas atau molaritas titran mempunyai kondisi khusus pada penggunaan, harus diberikan petunjuk pembakuan larutan. Untuk garam-garam yang tersedia sebagai baku primer dan telah disertifikasi, atau baku primer dengan kemurnian yang tinggi yang tersedia sebagai garam dengan kemurnian tinggi kualitas baku primer, diizinkan untuk membuat larutan dengan kadar yang diketahui. Asam asetat, asam hidroklorida dan asam sulfat dapat dibakukan

dengan larutan natrium hidroksida yang baru dibakukan terhadap baku primer yang bersertifikat.

2.4 Suhu

Semua larutan volumetrik sedapat mungkin dibuat, dibakukan dan digunakan pada suhu baku 25º. Jika titrasi dilakukan dengan larutan volumetrik pada suhu berbeda, bakukan larutan volumetrik yang digunakan sebagai titran pada suhu tersebut atau lakukan koreksi suhu yang sesuai.

Amonium tiosianat 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 7,612 g NH_4SCN (BM 76,12)

Pembuatan Larutkan lebih kurang 8 g *amonium tiosianat P* dalam 1000 mL air.

Pembakuan Ukur saksama lebih kurang 30 mL *perak nitrat 0,1 N LV*, masukkan ke dalam labu bersumbat kaca. Encerkan dengan 50 mL air, kemudian tambahkan 2 mL *asam nitrat P* dan 2 mL *besi(III) amonium sulfat LP*, titrasi dengan larutan *amonium tiosianat* hingga terjadi warna pertama coklat merah. Hitung normalitas larutan.

$$N = \frac{mL\ AgNO_3 \times NAgNO_3}{mL\ larutan\ NH_4SCN}$$

Jika diinginkan, *amonium tiosianat 0,1 N* dapat diganti dengan *kalium tiosianat 0,1 N* pada berbagai pengujian.

Asam hidroklorida 1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 36,46 g HCl (BM 36,46)

Pembuatan Encerkan 85 mL *asam hidroklorida P* dengan air hingga 1000 mL.

Pembakuan 1 Timbang saksama lebih kurang 5,0 g *trometamin P*, yang sebelumya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam. Larutkan dalam 50 mL air dan tambahkan 2 tetes *bromkresol hijau LP*. Titrasi dengan *asam hidroklorida 1 N* hingga titik akhir kuning pucat.

Tiap mL asam hidroklorida 1 N
setara dengan 121,14 mg trometamin

$$N = \frac{mg\ trometamin}{121{,}14\ \times mL\ HCl}$$

Pembakuan 2 Timbang saksama lebih kurang 1,5 g *natrium karbonat anhidrat* , yang sebelumya telah dikeringkan pada suhu 270° selama 1 jam. Larutkan dalam 100 mL air dan tambahkan 0,1 mL *merah metil LP*. Titrasi perlahan dengan *asam hidroklorida 1 N* sambil diaduk konstan hingga larutan berwarna merah muda. Panaskan larutan hingga mendidih, dinginkan dan lanjutkan titrasi. Ulangi pemanasan dan titrasi hingga warna merah muda tidak berubah.

Tiap mL asam hidroklorida 1 N
setara dengan 52,99 mg Na_2CO_3

Lakukan *Pembakuan 1* atau *Pembakuan 2*.

Asam hidroklorida metanol 0,5 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 18,23 g HCl (BM 36,46)

Pembuatan Ke dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi 40 mL air, tambahkan perlahan-lahan 43 mL *asam hidroklorida P*. Dinginkan dan tambahkan *metanol P* sampai tanda.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 2,5 g *trometamin P*, yang sebelumya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam. Lakukan seperti tertera pada *Asam hidroklorida 1 N*, mulai dari "Larutkan dalam 50 mL air".

$$N = \frac{mg\ trometamin}{121{,}14\ \times mL\ HCl}$$

Asam nitrat 1 N (BM 63,01)

Pembuatan Encerkan 68 mL *asam nitrat P* dengan air hingga 1000 mL.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 2 g *natrium karbonat anhidrat P*, larutkan dalam 50 mL air dan titrasi dengan larutan asam nitrat menggunakan indikator 0,1 mL *jingga metil LP* hingga larutan berwarna kuning kemerahan. Didihkan 2 menit. Larutan kembali berwarna kuning. Didihkan dan lanjutkan titrasi hingga terjadi kembali warna kuning kemerahan. Hitung normalitas larutan.

Tiap mL asam nitrat 1 N
setara dengan 53,00 mg Na_2CO_3

Asam perklorat 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 10,05 g $HClO_4$ (BM 100,46)

[Catatan Jika untuk pengujian dan penetapan kadar, ditetapkan "asam perklorat 0,1 N" atau kekuatan lain, gunakan larutan dalam asam asetat glasial, kecuali dinyatakan "dalam dioksan". Seperti tertera pada Asam perklorat dioksan 0,1 N].

Pembuatan Masukkan 8,5 mL *asam perklorat P* ke dalam 500 mL *asam asetat glasial P*, tambahkan 21 mL *anhidrida asetat P*, dinginkan dan tambahkan *asam asetat glasial P* hingga 1000 mL. Biarkan

selama 24 jam. Sebagai pilihan lain, larutan dapat dibuat sebagai berikut: Campur 11 mL *asam perklorat P* 60% dan 30 mL *asam asetat anhidrida P*, dinginkan dan tambahkan *asam asetat glasial P* hingga 1000 mL. Biarkan larutan yang dibuat selama 1 hari, kelebihan air ditetapkan dengan *Metode Titrasi*, seperti tertera pada *Penetapan Kadar Air* <1031>. Jika kadar air lebih dari 0,5%, tambahkan lagi *asam asetat anhidrida P*. Jika larutan tidak mengandung air yang dapat dititrasi, tambahkan air secukupnya hingga kadar air antara 0,02% dan 0,5%. Biarkan larutan selama 1 hari dan tetapkan kembali kandungan air. Larutan yang diperoleh dengan kandungan air antara 0,02% dan 0,5% menunjukkan bebas dari asam asetat anhidrida.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 700 mg *kalium biftalat P* yang sebelumnya telah dihaluskan dengan hati-hati dan dikeringkan pada suhu 120º selama 2 jam dan larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P* dalam labu 250 mL. Tambahkan 2 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan larutan asam perklorat sampai warna ungu berubah menjadi hijau biru. Lakukan penetapan blangko. Hitung normalitas larutan.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N setara dengan 20,422 mg kalium biftalat

$$\frac{g\ KHC_8H_4O_4}{0{,}20422 \times mL\ HClO_4(terkoreksi)}$$

Asam perklorat dioksan 0,1 N

Pembuatan Campur 8,5 mL *asam perklorat P* dengan *dioksan P* yang telah dimurnikan dengan adsorpsi, hingga 1000 mL.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 700 mg *kalium biftalat P* yang sebelumnya telah dihaluskan dengan hati-hati dan dikeringkan pada suhu 120º selama 2 jam dan larutkan dalam 50 mL *asam asetat glasial P* dalam labu 250 mL. Tambahkan 2 tetes *kristal violet LP* dan titrasi dengan larutan asam perklorat sampai warna ungu berubah menjadi hijau kebiruan. Lakukan penetapan blangko. Hitung normalitas larutan.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N setara dengan 20,422 mg kalium biftalat

$$\frac{g\ KHC_8H_4O_4}{0{,}20422 \times mL\ HClO_4(terkoreksi)}$$

Asam sulfat 1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 49,04 g H_2SO_4 (BM 98,07)

Pembuatan Tambahkan hati-hati dengan pengadukan, 27 mL *asam sulfat P* pada lebih kurang 98,08 mL air, encerkan hingga 1000 mL.

Pembakuan 1 Timbang saksama lebih kurang 5,0 g *trometamin P*, yang sebelumya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam. Larutkan dalam 50 mL air dan tambahkan 2 tetes *bromkresol hijau LP*. Titrasi dengan *asam hidroklorida 1 N* hingga titik akhir kuning pucat.

Tiap mL asam sulfat 1 N
setara dengan 121,14 mg trometamin

$$N = \frac{mg\ trometamin}{121{,}14\ \times mL\ H_2SO_4}$$

Pembakuan 2 Timbang saksama lebih kurang 1,5 g *natrium karbonat anhidrat*, yang sebelumya telah dikeringkan pada suhu 270° selama 1 jam. Larutkan dalam 100 mL air dan tambahkan 0,1 mL *merah metil LP*. Titrasi perlahan dengan *asam sulfat 1 N* sambil diaduk konstan hingga larutan berwarna merah muda. Panaskan larutan hingga mendidih, dinginkan dan lanjutkan titrasi. Ulangi pemanasan dan titrasi hingga warna merah muda tidak berubah.

Tiap mL asam sulfat 1 N
setara dengan 52,99 mg Na_2CO_3

Lakukan *Pembakuan 1* atau *Pembakuan 2*.

Asam sulfat etanol 0,5 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 24,52 g H_2SO_4 (BM 98,08)

Pembuatan Tambahkan secara hati-hati dengan pengadukan 13,9 mL *asam sulfat P* pada sejumlah *etanol mutlak P*. Tambahkan *etanol mutlak P* hingga 1000 mL. Dinginkan dan bakukan terhadap *trometamin P* seperti tertera pada *Asam hidroklorida metanol 0,5 N*.

$$N = \frac{mg\ trometamin}{121{,}14\ \times mL\ H_2SO_4}$$

Barium klorida 0,1 M $BaCl_2.2H_2O$
(BM 242,3)

Pembuatan Larutkan 24,4 g *barium klorida P* dalam air hingga 1000 mL.

Pembakuan Pipet 10 mL larutan, tambahkan 60 mL air, 3 mL *amonium hidroksida P* dan 0,5 hingga 1 mg *unguftalein P* sebagai indikator dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,1 M LV*. Pada waktu larutan mulai tidak berwarna, tambahkan 50 mL *etanol P* dan

titrasi hingga larutan tidak berwarna. Hitung molaritas larutan.

Tiap mL dinatrium edetat 0,1 M
setara dengan 24,43 mg $BaCl_2.2H_2O$

Besi(II) amonium sulfat 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 39,21 g
$Fe(NH_4)_2(SO_4)_2.6H_2O$
(BM 392,14)

Pembuatan Larutkan 40 g *besi(II) amonium sulfat P* dalam campuran 40 mL *asam sulfat P* dan 200 mL air yang sebelumnya telah didinginkan, encerkan dengan air hingga 1000 mL dan campur. Gunakan dalam sehari.

Pembakuan Ukur saksama lebih kurang 25 mL hingga 30 mL larutan, masukkan ke dalam labu, tambahkan 2 tetes *ortofenantrolin LP* dan titrasi dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N LV* hingga warna merah berubah menjadi warna biru pucat. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{mL\ Ce^{IV} \times N\ Ce^{IV}}{mL\ larutan\ Fe^{II}}$$

Besi(III) amonium sulfat 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 48,22 g
$FeNH_4(SO_4)_2.12H_2O$
(BM 482,18)

Pembuatan Larutkan 50 g *besi(III) amonium sulfat P* dalam campuran 300 mL air dan 6 mL *asam sulfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Pembakuan Ukur saksama 40 mL larutan, masukkan ke dalam labu bersumbat kaca, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P*, campur dan tambahkan larutan 3 g *kalium iodida P* dalam 10 mL air. Tutup, biarkan 10 menit, kemudian titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan indikator 3 mL *kanji LP* menjelang titik akhir. Lakukan penetapan blangko. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{mL\ Na_2S_2O_3 \times NNa_2S_2O_3}{mL\ FeNH_4(SO_4)_2.12H_2O}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup kedap, terlindung cahaya.

Brom 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 7,990 g Br
(BA 79,90)

Pembuatan Larutkan 3 g *kalium bromat P* dan 15 g *kalium bromida P* dalam air hingga 1000 mL.

Pembakuan Ukur saksama lebih kurang 25 mL larutan, masukkan ke dalam labu iodum 500 mL dan encerkan dengan 120 mL air. Tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P*, tutup, kocok perlahan-lahan. Kemudian tambahkan 5 mL *kalium iodida LP*, tutup kembali, kocok campuran, biarkan selama 5 menit dan titrasi iodum yang dibebaskan dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{mL\ Na_2S_2O_3 \times NNa_2S_2O_3}{mL\ larutan\ Br_2}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam botol bersumbat kaca, berwarna cokelat tua.

Dinatrium etilendiaminatetrasetat 0,05 M
Dinatrium edetat 0,05 M

Tiap 1000 mL larutan mengandung 18,61 g
$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8.2H_2O$
(BM 372,24)

Pembuatan Larutkan 18,6 g *dinatrium etilendiaminatetraasetat P* dalam air hingga 1000 mL.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 200 mg baku *kalsium karbonat P* untuk kompleksometri yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 110° selama 2 jam dan didinginkan dalam desikator, masukkan ke dalam gelas piala 400 mL, tambahkan 10 mL air dan goyang hingga terbentuk bubur. Tutup gelas piala dengan kaca arloji dan masukkan 2 mL *asam hidroklorida encer* dengan pipet, yang dimasukkan di antara bibir gelas piala dan tepi kaca arloji. Goyang isi gelas piala untuk melarutkan kalsium karbonat. Cuci dinding gelas piala, permukaan luar pipet dan kaca arloji dengan air, dan encerkan dengan air hingga lebih kurang 100 mL. Sambil diaduk sebaiknya dengan pengaduk magnetik, tambahkan lebih kurang 30 mL larutan dinatrium etilendiamintetraasetat melalui buret 50 mL. Tambahkan 15 mL *natrium hidroksida LP* dan 300 mg indikator *biru hidroksinaftol P* dan lanjutkan titrasi dengan larutan dinatrium etilendiaminatetraasetat sampai terjadi titik akhir warna biru. Hitung molaritas larutan dengan rumus:

$$M = \frac{W}{100{,}09V}$$

W adalah bobot dalam mg, $CaCO_3$, dalam *kalsium karbonat P* yang digunakan; *V* adalah volume dalam mL larutan dinatrium etilendiaminatetraasetat yang diperlukan.

Indigo karmin

Pembuatan Gerus 4 g *indigo karmin P* dengan bagian air sedikit demi sedikit (tidak lebih dari 900 mL) hingga larut dan pindahkan larutan ke dalam gelas ukur 1000 mL. Tambahkan 2 mL *asam sulfat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Pembakuan Pada 10 mL *Larutan baku nitrat* (NO_3 100 bpj) tambahkan 10 mL air, 0,05 mL larutan *indigo karmin* dan dengan hati-hati sekaligus 30 mL *asam sulfat P*. Titrasi larutan dengan larutan indigo karmin hingga terjadi titik akhir warna biru yang mantap. Tiap mL indigo karmin setara dengan 1 mg NO_3.

Iodum 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 12,69 g I
(BA 126,90)

Pembuatan Larutkan lebih kurang 14 g *iodum P* dalam larutan 36 g *kalium iodida P* dalam 100 mL air, tambahkan 3 tetes *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Pembakuan Pipet 25 mL larutan *iodum 0,1 N* masukkan ke dalam labu iodum 250 mL, tambahkan air hingga 100 mL, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 1 N*, kocok perlahan untuk mencampurkan dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* hingga larutan berwarna kuning pucat. Tambahkan 2 mL *kanji LP* dan lanjutkan titrasi hingga larutan tidak berwarna.

$$N = \frac{mL\ Na_2S_2O_3 \times NNa_2S_2O_3}{25}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam botol sumbat kaca berwarna cokelat tua.

Kalium arsenit 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 7,301 g $KAsO_2$
(BM 146,02)

Pembuatan Larutkan 4,9455 g *arsen trioksida P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 1 jam dalam 75 mL *kalium hidroksida 1 N*. Tambahkan 40 g *kalium bikarbonat P*, larutkan dalam lebih kurang 200 mL air dan encerkan sampai 1000,0 mL.

Kalium bromat 0,1 N $KBrO_3$
(BM 167,00)

Larutkan 2,784 g *kalium bromat P* ($KBrO_3$**)** dalam air hingga 1000 mL dan bakukan larutan sebagai berikut:

Pindahkan secara saksama sejumlah volume lebih kurang 40 mL larutan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 3 g *kalium iodida P* dan 3 mL *asam hidroklorida P*. Biarkan selama 5 menit, kemudian titrasi iodum yang terbentuk dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, tambahkan 3 mL *kanji LP* mendekati titik akhir. Hitung molaritas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{mL\ Na_2S_2O_3 \times NNa_2S_2O_3}{mL\ larutan\ KBrO_3}$$

Kalium bromida-bromat 0,1 N

Larutkan 2,78 g *kalium bromat P* ($KBrO_3$**)** dan 12,0 g *kalium bromida P* (KBr) dalam air dan encerkan dengan air hingga 1000 mL. Bakukan larutan seperti tertera pada *Kalium bromat 0,1 N*.

$$N = \frac{mL\ Na_2S_2O_3 \times NNa_2S_2O_3}{mL\ KBrO_3/KBr}$$

Kalium hidroksida 1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 56,11 g KOH

Pembuatan Larutkan lebih kurang 68 g *kalium hidroksida P* dalam 950 mL air. Tambahkan larutan *barium hidroksida P* jenuh yang dibuat segar hingga tidak terbentuk endapan. Kocok campuran dengan saksama dan biarkan semalam dalam botol bersumbat. Enaptuangkan cairan jernih atau saring larutan dalam botol polyolefin bersumbat rapat dan bakukan dengan prosedur seperti tertera pada *Natrium hidroksida 1 N*.

$$N = \frac{g\ KHC_8H_4O_4}{0{,}20422 \times mL\ KOH}$$

Kalium hidroksida etanol 0,5 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 28,06 g KOH

Pembuatan Larutkan lebih kurang 34 g *kalium hidroksida P* hingga 1000 mL. Biarkan larutan dalam botol tertutup rapat selama 24 jam. Kemudian enaptuangkan beningan secara cepat ke dalam botol yang sesuai dan bertutup rapat.

Pembakuan Ukur saksama 25 mL *asam hidroklorida 0,5 N LV*, encerkan dengan 50 mL air, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan titrasi dengan larutan kalium hidroksida etanol hingga terjadi warna merah muda pucat yang tetap. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$\frac{mL\ HCl \times N\ HCl}{mL\ KOH}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam botol tertutup rapat, terlindung cahaya.

Kalium hidroksida metanol 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 5,612 g KOH

Pembuatan Larutkan lebih kurang 6,8 g *kalium hidroksida P* dalam 4 mL air dan tambahkan *metanol P* hingga 1000 mL. Biarkan larutan dalam botol tertutup rapat selama 24 jam. Kemudian enaptuangkan beningan secara cepat ke dalam botol yang sesuai dan bertutup rapat.

Pembakuan Ukur saksama 25 mL *asam hidroklorida 0,1 N LV*, encerkan dengan 50 mL air, tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan titrasi dengan larutan kalium hidroksida metanol hingga terjadi warna merah muda yang tetap. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{ml\ HCl \times N\ HCl}{ml\ KOH}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam botol tertutup rapat, terlindung cahaya.

Kalium iodat 0,05 M
Tiap 1000 mL larutan mengandung 10,70 g KIO_3
(BM 214,00)

Pembuatan Larutkan lebih kurang 10,70 g *kalium iodat P* yang sebelumnya sudah dikeringkan pada suhu 110° sampai bobot tetap dalam air hingga 1000,0 mL.

Pembakuan Tuangkan 15,0 mL larutan ke dalam labu iodum 250 mL, tambahkan 3 g *kalium iodida P* dan 3 mL *asam hidroklorida P* yang sebelumnya sudah diencerkan dengan 10 mL air, tutup segera dan diamkan dalam gelap selama 5 menit. Kemudian tambahkan 50 mL air dingin dan titrasi iodum bebas dengan larutan *natrium tiosulfat 0,1 N LV* yang baru dibakukan. Mendekati titik akhir titrasi, tambahkan 3 mL larutan indikator *kanji LP*, lanjutkan titrasi hingga terbentuk kompleks iodum-kanji berwarna biru.

$$M = \frac{mL \times N Na_2S_2O_3}{mL\ KIO_3 \times 6}$$

Kalium permanganat 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 3,161 g $KMnO_4$
(BM 158,03)

Pembuatan Larutkan lebih kurang 3,3 g *kalium permanganat P* dalam 1000 mL air dalam labu dan didihkan larutan selama lebih kurang 15 menit. Tutup labu, biarkan selama tidak kurang dari 2 hari, saring melalui penyaring kaca masir berporositas kecil. Jika perlu lapisi dasar penyaring kaca masir dengan wol kaca.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 200 mg *natrium oksalat P*, yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 110° hingga bobot tetap dan larutkan dalam 250 mL air. Tambahkan 7 mL *asam sulfat P*, panaskan hingga suhu lebih kurang 70° dan kemudian tambahkan perlahan-lahan larutan kalium permanganat dari buret sambil diaduk hingga terjadi warna merah muda pucat yang tetap selama 15 detik. Suhu larutan selama titrasi tidak kurang dari 60°.

Tiap mL kalium permanganat 0,1 N
setara dengan 6,700 mg natrium oksalat

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{g\ Na_2C_2O_4}{mL\ larutan\ KMNO_4 \times 0{,}06700}$$

Karena kalium permanganat akan direduksi jika kontak dengan zat organik seperti karet, maka simpan dalam wadah terbuat dari kaca atau bahan lain yang inert. Jika akan digunakan bakukan kembali.

Wadah dan penyimpanan Dalam botol bersumbat kaca, berwarna cokelat tua.

Larutan baku diklorofenol-indofenol

Pembuatan Timbang 50 mg *natrium 2,6-diklorofenol-indofenol P* yang telah disimpan dalam desikator di atas kapur tohor, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer tambahkan 50 mL air yang mengandung 42 mg *natrium bikarbonat P*, kocok kuat sampai larut, tambahkan air hingga 200 mL. Saring ke dalam botol bersumbat kaca berwarna cokelat. Gunakan dalam waktu 3 hari dan lakukan pembakuan sesaat sebelum digunakan.

Pembakuan Timbang saksama 50 mg *Asam Askorbat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL bersumbat kaca, kemudian tambahkan volume *asam metafosfat-asetat LP* sampai tanda. Segera pindahkan 2,0 mL larutan ke dalam labu Erlenmeyer 50 mL yang berisi 5 mL *asam metafosfat-asetat LP* dan secara cepat titrasi dengan larutan diklorofenol-indofenol hingga warna merah muda tetap tidak kurang dari 5 detik. Lakukan penetapan blangko dengan mentitrasi 7 mL *asam metafosfat-asetat LP* ditambah sejumlah volume air setara dengan volume larutan diklorofenol yang digunakan dalam titrasi larutan asam askorbat. Kadar larutan baku dinyatakan dalam kesetaraan, dalam mg asam askorbat.

Litium metoksida benzen 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 3,798 g CH_3OLi
(BM 37,97)

Pembuatan Larutkan 600 mg logam *litium P* yang baru dipotong, dalam 150 mL *metanol P*, dinginkan labu selama penambahan logam. Setelah reaksi sempurna, tambahkan 850 mL *benzen P*. Jika larutan berkabut atau terbentuk endapan, tambahkan *metanol P* secukupnya untuk menjernihkan larutan. Sebaiknya simpan larutan dalam botol yang dihubungkan dengan buret pengalir otomatik, terlindung dari karbon dioksida dan kelembapan.

Pembakuan Lakukan titrasi terhadap asam benzoat seperti tertera pada *Natrium metoksida toluen 0,1 N*.

[Catatan Lakukan pembakuan secara berkala].

Litium metoksida klorobenzen 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 3,798 g CH_3OLi
(BM 37,97)

Pembuatan Larutkan 700 mg logam *litium P* yang baru dipotong dalam 150 mL *metanol P*, dinginkan labu selama penambahan logam. Setelah reaksi sempurna, tambahkan 850 mL *klorobenzen P*. Jika larutan berkabut atau terbentuk endapan, tambahkan *metanol P* secukupnya untuk menjernihkan larutan. Sebaiknya simpan larutan dalam botol yang dihubungkan dengan buret pengalir otomatik, terlindung dari karbon dioksida dan kelembapan.

Pembakuan Lakukan titrasi terhadap asam benzoat seperti tertera pada *Natrium metoksida toluen 0,1 N*. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

[Catatan Lakukan pembakuan secara berkala].

$$N = \frac{mg\ asam\ benzoat}{121{,}12 \times mL\ litium\ metoksida\ (terkoreksi)}$$

Litium metoksida metanol 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 3,798 g CH_3OLi
(BM 37,97)

Pembuatan Larutkan 700 mg logam *litium P* yang baru dipotongdalam 150 mL *metanol P*, dinginkan labu selama penambahan logam. Setelah reaksi sempurna, tambahkan 850 mL *metanol P*. Jika larutan berkabut atau terbentuk endapan, tambahkan *metanol P* secukupnya untukmenjernihkan larutan. Sebaiknya simpan larutan dalam botol yang dihubungkan dengan buret pengalir otomatik, terlindung dari karbon dioksida dan kelembapan.

Pembakuan Lakukan titrasi terhadap asam benzoat seperti tertera pada *Natrium metoksida toluen 0,1 N*. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

[Catatan Lakukan pembakuan secara berkala].

$$N = \frac{mg\ asam\ \ benzoat}{121{,}1 \times litium\ \ metoksida\ \ (terkoreksi)}$$

Natrium hidroksida 1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 40,00 g NaOH
(BM 40,00)

Pembuatan Larutkan 162 mg *natrium hidroksida P* dalam 150 mL *air bebas karbon dioksida P*, dinginkan larutan hingga suhu ruang, saring melalui kertas saring yang dikeraskan. Masukkan 54,5 mL filtrat jernih ke dalam wadah poliolefin bertutup rapat dan encerkan dengan *air bebas karbon dioksida P* hingga 1000 mL.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 5 g *kalium biftalat P* yang sebelumnya telah dihaluskan dan dikeringkan pada suhu 120° selama 2 jam dan larutkan dalam 75 mL *air bebas karbon dioksida P*. Tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP* dan titrasi dengan larutan natrium hidroksida hingga terjadi warna merah muda yang tetap.

Tiap mL natrium hidroksida 1 N
setara dengan 204,22 mg kalium biftalat

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{g\ KHC_8H_4O_4}{0{,}20422 \times mL\ NaOH}$$

[Catatan (1) Larutan alkali hidroksida menyerap karbon dioksida bila kontak dengan udara. Simpan larutan dalam botol bertutup rapat dengan tutup sesuai, yang dilengkapi dengan tabung yang diisi campuran natrium hidroksida dan kapur, sehingga udara yang masuk wadah harus melalui tabung ini, yang akan menyerap karbon dioksida. (2) Buat larutan dengan kadar lebih rendah (seperti 0,1 N, 0,01 N), dengan mengencerkan secara kuantitatif sejumlah volume yang diukur saksama larutan 1 N dengan air bebas karbon dioksida secukupnya hingga diperoleh larutan dengan kadar yang diinginkan. Lakukan pembakuan secara berkala].

Natrium hidroksida etanol 0,1 N
(BM 40,00)

Pembuatan Ke dalam 250 mL *etanol P* tambahkan 2 mL larutan *natrium hidroksida P* 50%.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 200 mg *asam benzoat P*, larutkan dalam campuran 10 mL *etanol P* dan 2 mL air. Tambahkan 2 tetes *fenolftalein LP*, titrasi dengan larutan *natrium hidroksida etanol*

0,1 N LV hingga warna merah muda yang tetap. Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{mg\ asam\ benzoat}{121{,}12 \times mL\ NaOH)}$$

Natrium metoksida toluen 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 5,402 g CH_3ONa
(BM 54,02)

Pembuatan Dinginkan dalam air es, 150 mL *metanol P* dalam labu tentukur 1000-mL dan tambahkan sedikit demi sedikit lebih kurang 2,5 g *natrium P* segar. Jika telah larut, tambahkan *toluen P* hingga 1000 mL, campur. Sebaiknya simpan larutan dalam botol yang dihubungkan ke buret pengalir otomatik, terlindung dari karbon dioksida dan kelembapan.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 400 mg *asam benzoat P*, larutkan dalam 80 mL *dimetilformamida P* dalam labu Erlenmeyer. Tambahkan 3 tetes larutan *biru timol P* (1 dalam 100) dalam *dimetilformamida P* dan titrasi dengan larutan natrium metoksida sampai titik akhir warna biru.

Tiap mL natrium metoksida 0,1 N
setara dengan 12,21 mg asam benzoat

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{mg\ asam\ benzoat}{121{,}12 \times mL\ CH_3ONa(terkoreksi)}$$

[Catatan (1) Untuk menghilangkan kekeruhan yang mungkin terjadi pada waktu pengenceran dengan toluen, tambahkan metanol P sampai larutan jernih (biasanya 25 hingga 30 mL). (2) Lakukan pembakuan secara berkala].

Natrium nitrit 0,1 M
Tiap 1000 mL larutan mengandung 6,900 g $NaNO_2$
(BM 69,00)

Pembuatan Larutkan 6,9 g *natrium nitrit P* dalam air hingga 1000 mL.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 500 mg *Sulfanilamida BPFI* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 20 mL *asam hidroklorida P* dan 50 mL air, aduk sampai larut dan dinginkan hingga suhu 15°. Pertahankan suhu pada lebih kurang 15°, titrasi perlahan-lahan dengan larutan natrium nitrit, tempatkan ujung buret di bawah permukaan larutan untuk menghindari oksidasi natrium nitrit oleh udara, aduk larutan hati-hati dengan pengaduk magnetik, tetapi hindari penarikan udara oleh putaran di bawah permukaan. Gunakan indikator seperti tertera pada masing-masing monografi atau jika digunakan prosedur potensiometrik, gunakan elektroda kalomel-platina atau platina-platina. Pada 1 mL sebelum titik akhir titrasi, tambahkan titran tiap kali 0,1 mL dan biarkan 1 menit diantara penambahan.

Tiap mL natrium nitrit 0,1000 M
setara dengan 17,22 mg sulfanilamid

Hitung molaritas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{mg\ sulfanilamid}{172{,}20 \times mL\ NaNO_2}$$

Natrium tetrafenilboron 0,02 M
Tiap 1000 mL larutan mengandung 6,845 g $NaB(C_6H_5)_4$
(BM 342,2)

Pembuatan Larutkan sejumlah *natrium tetrafenilboron P* setara dengan 6,845 g $NaB(C_6H_5)_4$ dalam air hingga 1000 mL.

Pembakuan Pipet masing-masing 75 mL larutan, masukkan ke dalam 2 dua gelas piala berbeda, tambahkan masing-masing 1 mL *asam asetat P* dan 25 mL air. Pada setiap gelas piala tambahkan 25 mL larutan *kalium biftalat P* (1 dalam 20) dan diamkan selama 2 jam. Saring salah satu campuran melalui krus penyaring, cuci endapan dengan air dingin. Pindahkan endapan ke dalam wadah, tambahkan 50 mL air, kocok sekali-sekali selama 30 menit, saring, gunakan filtrat sebagai larutan natrium tetrafenilborat jenuh dalam prosedur pembakuan berukut ini. Saring campuran kedua melalui krus penyaring yang telah ditara, cuci endapan tiga kali, tiap kali dengan 5 mL larutan kalium tetrafenilborat jenuh. Keringkan endapan pada suhu 105º selama 1 jam.

Tiap g kalium tetrafenilborat
setara dengan 955,1 mg natrium tetrafenilboron

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{g\ kalium\ tetrafenilborat \times 0{,}9551}{342{,}22 \times 0{,}075}$$

[Catatan Buat larutan segera sebelum digunakan].

Natrium tiosulfat 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 24, 82 g $Na_2S_2O_3.5H_2O$
(BM 248,19)

Pembuatan Larutkan lebih kurang 26 g *natrium tiosulfat P* dan 200 *natrium karbonat P* dalam air yang sebelumnya telah didihkan dan didinginkan, hingga 1000 mL.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 210 mg *kalium bikromat P* yang sebelumnya telah dihaluskan dan dikeringkan pada suhu 120° selama 4 jam dan larutkan dengan 100 mL air dalam labu bersumbat kaca 500 mL. Goyang hingga padatan larut, angkat tutup, tambahkan dengan cepat 3 g *kalium iodida P*, 2 g *natrium bikarbonat P* dan 5 mL *asam hidroklorida P*. Tutup labu, goyang hingga tercampur, biarkan di tempat gelap selama 10 menit. Bilas tutup dan dinding labu sebelah dalam dengan air dan titrasi iodum yang dibebaskan dengan larutan natrium tiosulfat hingga warna hjau kekuningan. Tambahkan 3 mL *kanji LP* dan lanjutkan titrasi sampai warna biru tepat hilang.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,1000 N
setara dengan 4,904 mg kalium bikromat

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$\frac{mg K_2Cr_2O_7}{49{,}04\ mL \times Na_2S_2O_3}$$

[Catatan Lakukan pembakuan secara berkala].

Perak nitrat 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 16,99 g $AgNO_3$
(BM 169,87)

Pembuatan Larutkan lebih kurang 17,5 g *perak nitrat P* dalam air hingga 1000 mL.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 100 mg *natrium klorida P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 110° selama 2 jam, dalam gelas piala 150 mL, larutkan dalam 30 mL air dan tambahkan 5 mL *asam asetat P*, 50 mL *metanol P* dan 0,5 mL *eosin Y LP*. Aduk dengan pengaduk magnetik dan titrasi larutan perak nitrat.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N
setara dengan 5,844 mg NaCl

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{mg\ NaCl}{58{,}44 \times mL AgNO_3}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Raksa(II) nitrat 0,02 M

Pembuatan Larutkan 6,85 g *raksa(II) nitrat P* dalam air yang mengandung 10 mL *asam nitrat 2 N* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Pembakuan Pipet 25 mL larutan, tambahkan 100 mg *jingga xilenol campur P* dan 2 g *heksamin P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,02 M LV* hingga terjadi titik akhir warna kuning. Hitung kadar raksa(II) nitrat dalam larutan.

Tiap mL dinatrium edetat 0,02 M
setara dengan 6,493 mg $Hg(NO_3)_2$

Jika larutan akan digunakan untuk penetapan kadar penisilin, lakukan pembakuan sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 15 mg *natrium klorida P*, larutkan dalam 50 mL air dan titrasi dengan larutan raksa(II) nitrat. Tentukan titik akhir titrasi secara potensiometrik menggunakan elektroda indikator raksa atau platina dan elektroda baku raksa-raksa(I) sulfat. Hitung kadar raksa(II) nitrat dalam larutan.

Tiap mL raksa(II) nitrat 0,02 M
setara dengan 2,338 mg NaCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Serium(IV) amonium nitrat 0,05 N
Tiap 100 mL larutan mengandung 2,741 g
$Ce(NO_3)_4.2NH_4NO_3$
(BM 548,22)

Pembuatan Larutkan 2,75 g *serium(IV) amonium nitrat P* dalam *asam nitrat 1 N* hingga diperoleh larutan 100 mL dan saring.

Pembakuan Ukur saksama lebih kurang 10 mL *besi(II) amonium sulfat 0,1 N LV* yang baru dibakukan, masukkan ke dalam labu, encerkan dengan air hingga lebih kurang 100 mL. Tambahkan 1 tetes *nitrofenantrolin LP* dan titrasi dengan larutan *serium(IV) amonium nitrat 0,05 N LV* sampai tidak berwarna.

Dari volume *besi(II) amonium sulfat 0,1 N LV* yang digunakan, hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{mL\ Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \times N\ Fe(NH_4)_2(SO_4)_2}{mL\ Ce(NO_3)_4.2NH_4NO_3}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Serium(IV) sulfat 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 33,22 g
$Ce(SO_4)_2$
(BM 332,24)

Pembuatan Gunakan larutan standar yang tersedia dalam perdagangan.

Pembakuan Timbang saksama lebih kurang 200 mg *natrium oksalat P* yang sebelumnya telah dikeringkan sesuai yang tertera pada etiket dan larutkan dalam 75 mL air. Tambahkan sambil diaduk 2 mL *asam sulfat P* yang sebelumnya telah dicampur dengan 5 mL air, tambahkan 10 mL *asam hidroklorida P* dan panaskan pada suhu antara 70 dan 75°. Titrasi dengan *serium(IV) sulfat 0,1 N* hingga terjadi warna kuning muda yang tetap.

Tiap mL serium(IV) sulfat 0,1 N
setara dengan 6,7 mg natrium oksalat

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{mg\ Na_2C_2O_4}{67 \times mL\ Ce(SO_4)_2}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Setilpiridinium klorida 0,005 M

Pembuatan Larutkan 1,8 g *setilpiridinium klorida P* dalam 10 mL *etanol P* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Pembakuan Pindahkan 25,0 mL larutan ke dalam corong pisah, tambahkan 25 mL *kloroform P*, 10 mL *natrium hidroksida 0,01 M* dan 10 mL larutan *kalium iodida P* 0,5% yang dibuat segar. Kocok baik-baik, biarkan memisah dan alirkan lapisan klorofom. Kocok lapisan air lebih lanjut 3 kali tiap kali dengan 10 mL *kloroform P* dan buang lapisan kloroform. Tambahkan 40 mL *asam hidroklorida P*, dinginkan dan titrasi dengan *kalium iodat 0,005 M LV* hingga larutan berwarna coklat muda. Tambahkan 2 mL *kloroform P* dan lanjutkan titrasi, kocok kuat dan biarkan memisah setelah tiap penambahan, hingga lapisan kloroform tidak berwarna. Titrasi campuran 20 mL air, 10 mL larutan *kalium iodida P* 0,5% dan 40 mL *asam hidroklorida P* dengan *kalium iodat 0,005 M LV* dengan cara yang sama. Perbedaan antara titrasi menunjukkan jumlah kalium iodat yang diperlukan.

Tiap mL kalium iodat 0,005 M
setara dengan 3,580 mg setilpiridinium klorida,
$C_{21}H_{38}ClN.H_2O$.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Tembaga(II) sulfat 0,02 M
(BM 249,7)

Pembuatan Larutkan 5,0 g *tembaga(II) sulfat P* dalam air dan encerkan hingga 1000 mL.

Pembakuan Pipet 20 mL larutan, tambahkan 2 g *natrium asetat P* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,02 M LV* menggunakan indikator 0,1 mL larutan *piridilazonaftol P* 0,1% dalam *etanol mutlak P*, hingga warna larutan berubah dari biru ungu menjadi hijau jamrud. Titrasi perlahan-lahan hingga titik akhir berwarna kuning. Hitung molaritas larutan.

Tiap mL dinatrium edetat 0,02 M
setara dengan 4,994 mg $CuSO_4.5H_2O$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Tetrabutilamonium hidroksida 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 25, 95 g
$(C_4H_9)_4.NOH$
(BM 259,47)

Pembuatan Larutkan 40 g *tetra-n-butilamonium iodida P* dengan 90 mL *metanol mutlak P* dalam labu bersumbat kaca. Letakkan labu di dalam tangas es, tambahkan 20 g *serbuk perak oksida P*, tutup labu, kocok kuat-kuat selama 60 menit. Sentrifus beberapa mL dan uji beningan terhadap iodida seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>. Jika reaksi positif, tambahkan lagi 2 g *serbuk perak oksida P*, biarkan selama 30 menit sambil sesekali dikocok. Jika semua iodida telah bereaksi, saring melalui penyaring kaca masir halus. Bilas labu dan penyaring tiga kali, tiap kali dengan 50 mL *toluen anhidrat P*. Encerkan dengan campuran *toluene anhidrat* dan *metanol anhidrat P* (3:1) hingga 1000 mL. Alirkan gas nitrogen bebas karbon dioksida ke dalam larutan selama 10 menit hingga kering. *[Catatan Jika perlu, untuk mendapatkan larutan yang jernih, dapat ditambahkan sedikit metanol anhidrat P]*. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari karbon dioksida dan kelembapan, buang setelah 60 hari. Sebagai pilihan lain, larutan dapat dibuat dengan mengencerkan sejumlah volume sesuai larutan tetrabutilamonium hidroksida yang tersedia dalam perdagangan dalam metanol, dengan campuran 4 volume *toluen anhidrat P* dan 1 volume *metanol anhidrat P*. *[Catatan Jika perlu, untuk mendapatkan larutan yang jernih, dapat ditambahkan sedikit metanol anhidrat P]*.

Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari karbon dioksida dan kelembapan, buang setelah 60 hari. Sebagai pilihan lain, larutan dapat dibuat dengan mengencerkan sejumlah volume sesuai larutan tetrabutilamonium hidroksida yang tersedia dalam perdagangan dalam metanol, dengan campuran 4 volume *toluen anhidrat P. [Catatan Jika perlu, untuk*

mendapatkan larutan yang jernih, dapat ditambahkan sedikit metanolanhidrat P].

Pembakuan Lakukan pembakuan segera sebelum digunakan, sebagai berikut: Timbang saksama lebih kurang 400 mg *asam benzoat P*, larutkan dalam 80 mL *dimetilformamida P*, tambahkan 3 tetes larutan *biru timol P dalam dimetilformamida P* (1 dalam 100). Titrasi dengan larutan tetrabutilamonium hidroksida hingga terjadi titik akhir warna biru, menggunakan buret yang dilengkapi dengan alat penyerap karbon dioksida. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL tetrabutilamonium hidroksida 0,1 N setara dengan 12,21 mg asam benzoate

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{mg\ asam\ benzoat}{122{,}1 \times mL\ (C_4H_9)_4NOH}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Timbal(II) nitrat 0,05 M
(BM 331,2)

Pembuatan Larutkan 16,5 g *timbal(II) nitrat P* dalam air hingga 1000 mL.

Pembakuan Pipet 50 mL larutan, tambahkan 50 mg *jingga xilenol campur P* dan *heksamin P* hingga terjadi warna merah muda ungu dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,1 M LV* hingga terjadi titik akhir warna kuning muda. Hitung molaritas larutan.

Tiap mL dinatrium edetat 0,1 M setara dengan 33,12 mg $Pb(NO_3)_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Titan(III) klorida 0,1 N
Tiap 1000 mL larutan mengandung 15,42 g $TiCl_3$
(BM 154,23)

Pembuatan Tambahkan 75 mL larutan *titan(III) klorida P* (1 dalam 5) ke dalam 75 mL *asam hidroklorida P*, encerkan hingga 1000 mL. Lakukan pembakuan menggunakan alat titrasi khusus sebagai berikut:

Alat Simpan larutan *titan(III) klorida P* dalam sistem alat titrasi wadah tertutup, dengan aliran hidrogen. Gunakan labu titrasi 500 mL dan hubungkan dengan alat tutup karet sumbat rapat ke buret titrasi, sisipkan pipa untuk memasukkan karbon dioksida, dan pipa keluaran. Atur pengadukan secara mekanik. Semua sambungan harus kedap udara. Atur hingga hidrogen dan karbon dioksida lewat melalui botol pencuci yang berisi larutan *titan(III) klorida P* (lebih kurang 1 dalam 50), untuk mengusir oksigen. Jika larutan yang dititrasi harus dipanaskan sebelum atau selama titrasi, hubungkan labu titrasi dengan kondensor refluks melalui sumbat karet.

Pembakuan Pipet 40 mL *besi(III) amonium sulfat 0,1 N LV* ke dalam labu titrasi dan alirkan dengan cepat *karbon dioksida P* hingga semua udara hilang. Tambahkan larutan *titan(III) klorida* dari buret sampai mendekati titik akhir (lebih kurang 35 mL), kemudian tambahkan melalui tabung keluaran 5 mL *amonium tiosianat LP* dan lanjutkan titrasi hingga larutan tidak berwarna.

Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{mL\ FeNH_4(SO_4)_2 \times N\ FeNH_4(SO_4)_2}{mL\ TiCl_3}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

Zink sulfat 0,05 M
Tiap 1000 mL larutan mengandung 14,4 g $ZnSO_4.7H_2O$
(BM 287,56)

Pembuatan Larutkan 14,4 g *zink sulfat P* dalam air hingga 1000 mL.

Pembakuan Ukur saksama 10 mL *dinatrium edetat 0,05 M LV*, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125 mL dan tambahkan berturut-turut 10 mL *dapar asam asetatamonium asetat LP*; 50 mL *etanol P* dan 2 mL *ditizon LP*. Titrasi dengan larutan zink sulfat hingga terjadi warna merah muda terang.
Hitung normalitas larutan dengan rumus:

$$N = \frac{mL\ dinatrium\ edetat \times M\ dinatrium\ edetat}{mL\ ZnSO_4}$$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

DAFTAR TABEL

TABEL ALKOHOLOMETRIK
Tabel Bobot Jenis dan Kadar Etanol

Persentase C_2H_5OH		Bobot Jenis dalam udara		Persentase C_2H_5OH		Bobot Jenis dalam udara	
v/v pada 15,56° C	b/b	pada 25° C	pada 15,56° C	b/b	v/v pada 15,56° C	pada 25° C	pada 15,56° C
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
0	0,00	1,0000	1,0000	0	0,00	1,0000	1,0000
1	0,80	0,9985	0,9985	1	1,26	0,9981	0,9981
2	1,59	0,9970	0,9970	2	2,51	0,9963	0,9963
3	2,39	0,9956	0,9956	3	3,76	0,9945	0,9945
4	3,19	0,9941	0,9942	4	5,00	0,9927	0,9928
5	4,00	0,9927	0,9928	5	6,24	0,9911	0,9912
6	4,80	0,9914	0,9915	6	7,48	0,9894	0,9896
7	5,61	0,9901	0,9902	7	8,71	0,9879	0,9881
8	6,42	0,9888	0,9890	8	9,94	0,9863	0,9867
9	7,23	0,9875	0,9878	9	11,17	0,9848	0,9852
10	8,05	0,9862	0,9866	10	12,39	0,9833	0,9839
11	8,86	0,9850	0,9854	11	13,61	0,9818	0,9825
12	9,68	0,9838	0,9843	12	14,83	0,9804	0,9812
13	10,50	0,9826	0,9832	13	16,05	0,9789	0,9799
14	11,32	0,9814	0,9821	14	17,26	0,9776	0,9787
15	12,14	0,9802	0,9810	15	18,47	0,9762	0,9774
16	12,96	0,9790	0,9800	16	19,68	0,9748	0,9763
17	13,79	0,9778	0,9789	17	20,88	0,9734	0,9751
18	14,61	0,9767	0,9779	18	22,08	0,9720	0,9738
19	15,44	0,9756	0,9769	19	23,28	0,9706	0,9726
20	16,27	0,9744	0,9759	20	24,47	0,9692	0,9714
21	17,10	0,9733	0,9749	21	25,66	0,9677	0,9701
22	17,93	0,9721	0,9739	22	26,85	0,9663	0,9688
23	18,77	0,9710	0,9729	23	28,03	0,9648	0,9675
24	19,60	0,9698	0,9719	24	29,21	0,9633	0,9662
25	20,44	0,9685	0,9708	25	30,39	0,9617	0,9648
26	21,29	0,9673	0,9697	26	31,56	0,9601	0,9635
27	22,13	0,9661	0,9687	27	32,72	0,9585	0,9620
28	22,97	0,9648	0,9676	28	33,88	0,9568	0,9605
29	23,82	0,9635	0,9664	29	35,03	0,9551	0,9590
30	24,67	0,9622	0,9653	30	36,18	0,9534	0,9574

Persentase C_2H_5OH		Bobot Jenis dalam udara		Persentase C_2H_5OH		Bobot Jenis dalam udara	
v/v pada 15,56° C	b/b	pada 25° C	pada 15,56° C	b/b	v/v pada 15,56° C	pada 25° C	pada 15,56° C
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
31	25,52	0,9609	0,9641	31	37,32	0,9516	0,9558
32	26,38	0,9595	0,9629	32	38,46	0,9498	0,9541
33	27,24	0,9581	0,9617	33	39,59	0,9480	0,9524
34	28,10	0,9567	0,9604	34	40,72	0,9461	0,9506
35	28,97	0,9552	0,9590	35	41,83	0,9442	0,9488
36	29,84	0,9537	0,9576	36	42,94	0,9422	0,9470
37	30,72	0,9521	0,9562	37	44,05	0,9402	0,9451
38	31,60	0,9506	0,9548	38	45,15	0,9382	0,9432
39	32,48	0,9489	0,9533	39	46,24	0,9362	0,9412
40	33,36	0,9473	0,9517	40	47,33	0,9341	0,9392
41	34,25	0,9456	0,9501	41	48,41	0,9320	0,9372
42	35,15	0,9439	0,9485	42	49,48	0,9299	0,9352
43	36,05	0,9421	0,9469	43	50,55	0,9278	0,9331
44	36,96	0,9403	0,9452	44	51,61	0,9256	0,9310
45	37,87	0,9385	0,9434	45	52,66	0,9235	0,9289
46	38,78	0,9366	0,9417	46	53,71	0,9213	0,9268
47	39,70	0,9348	0,9399	47	54,75	0,9191	0,9246
48	40,62	0,9328	0,9380	48	55,78	0,9169	0,9225
49	41,55	0,9309	0,9361	49	56,81	0,9147	0,9203
50	42,49	0,9289	0,9342	50	57,83	0,9124	0,9181
51	43,43	0,9269	0,9322	51	58,84	0,9102	0,9159
52	44,37	0,9248	0,9302	52	59,85	0,9079	0,9137
53	45,33	0,9228	0,9282	53	60,85	0,9056	0,9114
54	46,28	0,9207	0,9262	54	61,85	0,9033	0,9092
55	47,25	0,9185	0,9241	55	62,84	0,9010	0,9069
56	48,21	0,9164	0,9220	56	63,82	0,8987	0,9046
57	49,19	0,9142	0,9199	57	64,80	0,8964	0,9024
58	50,17	0,9120	0,9177	58	65,77	0,8941	0,9001
59	51,15	0,9098	0,9155	59	66,73	0,8918	0,8978
60	52,15	0,9076	0,9133	60	67,79	0,8895	0,8955
61	53,15	0,9053	0,9111	61	68,64	0,8871	0,8932
62	54,15	0,9030	0,9088	62	69,59	0,8848	0,8909
63	55,17	0,9006	0,9065	63	70,52	0,8824	0,8886
64	56,18	0,8983	0,9042	64	71,46	0,8801	0,8862
65	57,21	0,8959	0,9019	65	72,38	0,8777	0,8839

Persentase C_2H_5OH		Bobot Jenis dalam udara		Persentase C_2H_5OH		Bobot Jenis dalam udara	
v/v pada 15,56° C	b/b	pada 25° C	pada 15,56° C	b/b	v/v pada 15,56° C	pada 25° C	pada 15,56° C
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
66	58,24	0,8936	0,8995	66	73,30	0,8753	0,8815
67	59,28	0,8911	0,8972	67	74,21	0,8729	0,8792
68	60,33	0,8887	0,8948	68	75,12	0,8706	0,8768
69	61,38	0,8862	0,8923	69	76,02	0,8682	0,8745
70	62,44	0,8837	0,8899	70	76,91	0,8658	0,8721
71	63,51	0,8812	0,8874	71	77,79	0,8634	0,8697
72	64,59	0,8787	0,8848	72	78,67	0,8609	0,8673
73	65,67	0,8761	0,8823	73	79,54	0,8585	0,8649
74	66,67	0,8735	0,8797	74	80,41	0,8561	0,8625
75	67,87	0,8709	0,8771	75	81,27	0,8537	0,8601
76	68,98	0,8682	0,8745	76	82,12	0,8512	0,8576
77	70,10	0,8655	0,8718	77	82,97	0,8488	0,8552
78	71,23	0,8628	0,8691	78	83,81	0,8463	0,8528
79	72,38	0,8600	0,8664	79	84,64	0,8439	0,8503
80	73,53	0,8572	0,8636	80	85,46	0,8414	0,8479
81	74,69	0,8544	0,8608	81	86,28	0,8389	0,8454
82	75,86	0,8516	0,8580	82	87,08	0,8364	0,8429
83	77,04	0,8487	0,8551	83	87,89	0,8339	0,8404
84	78,23	0,8458	0,8522	84	88,68	0,8314	0,8379
85	79,44	0,8428	0,8493	85	89,46	0,8288	0,8354
86	80,66	0,8397	0,8462	86	90,24	0,8263	0,8328
87	81,90	0,8367	0,8432	87	91,01	0,8237	0,8303
88	83,14	0,8335	0,8401	88	91,77	0,8211	0,8276
89	84,41	0,8303	0,8369	89	92,52	0,8184	0,8250
90	85,69	0,8271	0,8336	90	93,25	0,8158	0,8224
91	86,99	0,8237	0,8303	91	93,98	0,8131	0,8197
92	88,31	0,8202	0,8268	92	94,70	0,8104	0,8170
93	89,65	0,8167	0,8233	93	95,41	0,8076	0,8142
94	91,03	0,8130	0,8196	94	96,10	0,8048	0,8114
95	92,42	0,8092	0,8158	95	96,79	0,8020	0,8086
96	93,85	0,8053	0,8118	96	97,46	0,7992	0,8057
97	95,32	0,8011	0,8077	97	98,12	0,7962	0,8028
98	96,82	0,7968	0,8033	98	98,76	0,7932	0,7998
99	98,38	0,7921	0,7986	99	99,39	0,7902	0,7967
100	100,00	0,7871	0,7936	100	100,00	0,7871	0,7936

TABEL BOBOT MOLEKUL
Rumus dan Bobot Molekul

Tabel berikut mencakup rumus molekul dan bobot molekul dari senyawa secara umum yang digolongkan sebagai bahan kimia dari masing-masing monografi. Sebagai tambahan *Tabel* termasuk rumus molekul dan bobot molekul dari senyawa lain, yang belum terdapat dalam *Tabel* ini, mungkin akan dimasukkan dalam suplemen.

Komisi Internasional Bobot Atom dan keruahan isotop telah memberikan ketidaktentuan dalam harga bobot atom dalam beberapa tahun yang lalu. Tidak dapat ditentukan apakah tingkat informasi dari beberapa ketidaktentuan seharusnya digunakan pada *Tabel Bobot Molekul* farmakope ini. Pada saat ini bobot molekul dalam tabel berikut harus dianggap teliti hingga 4 bagian dalam 10.000 (0,04%) atau lebih tinggi.

Akseroftol	$C_{20}H_{30}O$	286,46
Alfa Tokoferil Asetat	$C_{31}H_{52}O_3$	472,70
Alfa Tokoferol	$C_{29}H_{50}O_2$	430,71
Alopurinol	$C_5H_4N_4O$	136,11
Alprazolam	$C_{17}H_{13}ClN_4$	308,77
Alprenolol Hidroklorida	$C_{15}H_{23}NO_2.HCl$	285,80
Aluminium Hidroksida	$AlOH_3$	78,00
Aluminium Kalium Sulfat	$AlK(SO_4)_2.12H_2O$	474,38
Amantadin Hidroklorida	$C_{10}H_{17}N.HCl$	187,71
Amfetamin Sulfat	$(C_9H_{13}N)_2.H_2O_4$	368,49
Amfoterisin B	$C_{47}H_{73}NO_{17}$	924,09
Amikasin	$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$	585,61
Amikasin Sulfat	$C_{22}H_{43}N_5O_{13}.2H_2SO_4$	781,75
Amilorida Hidroklorida	$C_6H_8ClN_7O.HCl.2H_2O$	302,12
Aminofilin	$C_{16}H_{24}N_{10}O_4$	420,43
Amitriptilin Hidroklorida	$C_{20}H_{23}N.HCl$	313,87
Amobarbital	$C_{11}H_{18}N_2O_3$	226,27
Amoksisilin	$C_{16}H_{19}N_3O_5S.3H_2O$	419,45
Amoksisilin Anhidrat	$C_{16}H_{19}N_3O_5S$	365,40
Amoksisilin Natrium	$C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$	387,40
Amoksisilin Sulfat	$(C_9H_{13}N)_2O.H_2SO_4$	368,49
Amonia	NH_3	17,03
Amonium Klorida	NH_4Cl	53,49
Ampisilin	$C_{16}H_{19}N_3O_4S$	349,40
Ampisilin Natrium	$C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$	371,39
Antazolin Hidroklorida	$C_{17}H_{19}N_3.HCl$	301,82
Antipirin	$C_{11}H_{12}N_2O$	188,23
Apomorfin Hidroklorida	$C_{17}H_{17}NO_2.HCl.H_2O$	312,80
Asam Aminokaproat	$C_6H_{13}NO_2$	131,17
Asam Aminosalisilat	$C_7H_7NO_3$	153,14
Asam Asetat	$C_2H_4O_2$	60,05

Asam Asetilsalisilat	$C_9H_8O_4$	180,16
Asam Askorbat	$C_6H_8O_6$	176,13
Asam Benzoat	$C_7H_6O_2$	122,12
Asam Folat	$C_{19}H_{19}N_7O_6$	441,40
Asam Fosfat	H_3PO_4	98,00
Asam Fusidat	$C_{31}H_{48}O_6.H_2O$	525,70
Asam Klorida	HCl	36,46
Asam Mefenamat	$C_{15}H_{15}NO_2$	241,29
Asam Nalidiksat	$C_{12}H_{12}N_2O_3$	232,24
Asam Nitrat	HNO_3	63,01
Asam Salisilat	$C_7H_6O_3$	138,12
Asam Sitrat	$C_6H_8O_7$	192,12
Asam Sorbat	$C_6H_8O_2$	112,13
Asam Sulfat	H_2SO_4	98,07
Asam Tartrat	$C_4H_6O_6$	150,09
Asam Undesilenat	$C_{11}H_{20}O_2$	184,28
Asam Valproat	$C_8H_{16}O_2$	144,21
Asetazolamida	$C_4H_6N_4O_3S_2$	222,24
Asetazolamida Natrium	$C_4H_5N_4NaO_3S_2$	244,22
Asetilkolin Klorida	$C_7H_{16}ClNO_2$	181,66
Asetilsistein	$C_5H_9NO_3S$	163,19
Asetofenazin	$C_{23}H_{29}N_3O_2S$	411,56
Asetofenazin Maleat	$C_{23}H_{29}N_3O_2S.2C_4H_4O_4$	643,71
Aseton	C_3H_6O	58,08
Asiklovir	$C_8H_{11}O_3N_5$	225,21
Atenolol	$C_{14}H_{22}N_2O_3$	266,30
Atropin Sulfat	$(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$	694,84
Azatadin Maleat	$C_{20}H_{22}N_2.2C_4H_4O_4$	522,55
Azatioprin	$C_9H_7N_7O_2S$	277,26
Barium Sulfat	$BaSO_4$	233,39
Beklometason Dipropionat	$C_{28}H_{37}ClO_7$	521,05
Benzetonium Klorida	$C_{27}H_{42}ClNO_2$	448,09
Benzil Alkohol	C_7H_8O	108,14
Benzil Benzoat	$C_{14}H_{12}O_2$	212,25
Benzoil Peroksida Hidrat	$C_{14}H_{10}O_4$	242,23
Benzokain	$C_9H_{11}NO_2$	165,19
Betametason	$C_{22}H_{29}FO_5$	392,47
Betametason Dipropionat	$C_{28}H_{37}FO_7$	504,59
Betametason Natrium Fosfat	$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$	516,41
Betametason Valerat	$C_{27}H_{37}FO_6$	476,58

Biru Metilen	$C_{16}H_{18}ClN_3S.3H_2O$	373,90
Bisakodil	$C_{22}H_{19}NO_4$	361,40
Bismut Subgalat	$C_7H_5BiO_6$	394,09
Bismut Subnitrat	$4Bi(OH)_2NO_3.BiOOH$	1461,99
Bromfeniramin Maleat	$C_{16}H_{19}BrN_2$	319,24
Bromokriptin Mesilat	$C_{32}H_{40}BrN_5O_5.CH_4O_3S$	750,70
Bupivakain Hidroklorida	$C_{18}H_{28}N_2O.HCl.H_2O$	342,91
Busulfan	$C_6H_{14}O_6S_2$	246,29
Butil Hidroksianisol	$C_{11}H_{16}O_2$	180,25
Butil Hidroksitoluen	$C_{15}H_{24}O$	220,35
Butilparaben	$C_{11}H_{14}O_3$	194,23
Daktinomisin	$C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$	1255,43
Dapson	$C_{12}H_{12}N_2O_2S$	248,30
Daunorubisin Hidroklorida	$C_{27}H_{29}NO_{10}.HCl$	563,99
Deferoksamin Mesilat	$C_{25}H_{48}N_6O_8.CH_4O_3S$	656,79
Deksametason	$C_{22}H_{29}FO_5$	392,47
Deksametason Asetat	$C_{24}H_{31}FO_6.H_2O$	452,52
Deksametason Natrium Fosfat	$C_{22}H_{28}FNA_2O_8P$	516,41
Deksbromfeniramin Maleat	$C_{16}H_{19}BRN_2.C_4H_4O_4$	435,32
Deksklorfeniramin Maleat	$C_{16}H_{19}CLN_2.C_4H_4O_4$	390,87
Dekspantenol	$C_9H_{19}NO_4$	205,25
Dekstrometorfan	$C_{18}H_{25}NO$	271,40
Dekstrometorfan Hidrobromida	$C_{18}H_{25}NO.HBR.H_2O$	370,33
Dekstrosa	$C_6H_{12}O_6.H_2O$	198,17
Dekualinium Klorida	$C_{30}H_{40}CL_2N_4$	527,60
Demeklosiklin Hidroklorida	$C_{21}H_{21}CLN_2O_8.HCL$	501,32
Deslanosida	$C_{47}H_{74}O_{19}$	943,09
Desoksimetason	$C_{22}H_{29}FO_4$	376,47
Diazepam	$C_{16}H_{13}CLN_2O$	284,75
Dibukain Hidroklorida	$C_{20}H_{29}N_3O_2.HCL$	379,93
Didrogesteron	$C_{21}H_{28}O_2$	312,45
Dietilkarbamazin Sitrat	$C_{10}H_{21}N_3O.C_6H_8O_7$	391,42
Dietilstilbestrol	$C_{18}H_{20}O_2$	268,35
Difenhidramin Hidroklorida	$C_{17}H_{21}NO.HCL$	291,82
Difenoksilat Hidroklorida	$C_{30}H_{32}N_{2O2}.HCl$	489,06
Digitoksin	$C_{41}H_{64}O_{13}$	764,95
Digoksin	$C_{41}H_{64}O_{14}$	780,95
Dihidroergotamin Mesilat	C33H37N5O5.CH4O3S	679,79
Dihidrostreptomisin Sulfat	$(C_{21}H_{41}N_7O_{12})_2.3H_2SO_4$	1461,41
Diklosasilin Natrium	$C_{19}H_{16}CL_2N_3NaO_5S.H_2O$	510,32

Dikumarol	$C_{19}H_{12}O_6$	336,30
Diltiazem Hidroklorida	$C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCL$	450,98
Dimenhidrinat	$C_{17}H_{21}NO.C_7H_7ClN_4O_2$	469,97
Dimerkaprol	$C_3H_8OS_2$	124,22
Dinatrium Edetat	$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8.2H_2O$	372,24
Dinatrium Etilendiamin Tetraasetat	$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8.2H_2O$	372,24
Dipiridamol	$C_{24}H_{40}N_8O_4$	504,63
Disiklomin Hidroklorida	$C_{19}H_{35}NO_2.HCL$	345,95
Disopiramida	$C_{21}H_{29}N_3O$	339,48
Disopiramida Fosfat	$C_{21}H_{29}N_3O.H_3PO_4$	437,47
Doksisiklin	$C_{22}H_{24}N_2O_8.H_2O$	462,46
Doksisiklin Hiklat	$(C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl)_2.C_2H_6O.H_2O$	1025,89
Doksorubisin Hidroklorida	$C_{27}H_{29}NO_{11}.HCL$	579,99
Dopamin Hidroklorida	$C_8H_{11}NO_2.HCL$	189,64
Droperidol	$C_{22}H_{22}FN_3O_2$	379,43
Edrofonium Klorida	$C_{10}H_{16}ClNO$	201,70
Efedrin	$C_{10}H_{15}NO$	165,23
Efedrin Hidroklorida	$C_{10}H_{15}NO.HCl$	201,70
Efinefrin Bitartrat	$C_9H_{13}NO_3.C_4H_6O_6$	333,29
Ekonazol Nitrat	$C_{18}H_{15}Cl_3N_2O_3.HNO_3$	444,70
Emetin Hidroklorida	$C_{29}H_{40}N_2O_4.2HCl$	553,57
Enfluran	$C_3H_2ClF_5O$	184,49
Ergokalsiferol	$C_{28}H_{44}O$	396,65
Ergometrin Maleat	$C_{19}H_{23}N_3O_2.C_4H_4O_4$	441,48
Ergotamin Tartrat	$(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2.C_4H_6O_6$	1313,43
Eritromisin	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	733,94
Eritromisin Etilsuksinat	$C_{43}H_{75}NO_{16}$	862,06
Eritromisin Stearat	$C_{37}H_{67}NO_{13}.C_{18}H_{36}O_2$	1018,42
Estradiol	$C_{18}H_{24}O_2$	272,39
Estradiol Benzoat	$C_{25}H_{28}O_3$	376,50
Estradiol Sipionat	$C_{26}H_{36}O_3$	396,57
Estriol	$C_{18}H_{24}O_3$	288,39
Etakridin Laktat	$C_{18}H_{21}N_3O_4.H_2O$	361,41
Etambutol Hidroklorida	$C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$	277,33
Etanol	C_2H_6O	46,07
Etenzamida	$C_9H_{11}NO_2$	165,19
Eter	$C_4H_{10}O$	74,12
Etilestrenol	$C_{20}H_{32}O$	288,50
Etil Klorida	C_2H_5Cl	64,51
Etilmorfin Hidroklorida	$C_{19}H_{23}NO_3.HCl.2H_2O$	385,90

Etilparaben	$C_9H_{10}O_3$	166,18
Etinil Estradiol	$C_{20}H_{24}O_2$	296,41
Etisteron	$C_{21}H_{28}O_2$	312,45
Etoksibenzamida	$C_9H_{11}NO_2$	165,19
Etosuksimida	$C_7H_{11}NO_2$	141,17
Eugenol	$C_{10}H_{12}O_2$	164,20
Fenazopiridin Hidroklorida	$C_{11}H_{11}N_5.HCl$	249,70
Fenfluramin Hidroklorida	$C_{12}H_{16}F_3N.HCl$	267,70
Fenilbutazon	$C_{19}H_{20}N_2O_2$	308,38
Fenilefrin Hidroklorida	$C_9H_{13}NO_2.HCl$	203,67
Fenilmerkuri Asetat	$C_8H_8HgO_2$	336,74
Fenilmerkuri Nitrat	$C_6H_5HgNO_3$	339,7
Fenilpropanolamin Hidroklorida	$C_9H_{13}NO.HCl$	187,67
Feniramin Maleat	$C_{16}H_{20}N_2.C_4H_4O_4$	356,5
Fenitoin	$C_{15}H_{12}N_2O_2$	252,27
Fenitoin Natrium	$C_{15}H_{11}N_2NaO_2$	274,25
Fenobarbital	$C_{12}H_{12}N_2O_3$	232,24
Fenobarbital Natrium	$C_{12}H_{11}NN_2aO_3$	254,22
Fenol	C_6H_6O	94,11
Fenolftalin	$C_{20}H_{14}O_4$	318,33
Fenoterol Hidrobromida	$C_{17}H_{21}NO_4.HBr$	384,30
Fentanil Sitrat	$C_{22}H_{28}N_2O.C_6H_8O_7$	528,60
Ferro Fumarat	$C_4H_2FeO_4$	169,90
Ferro Glukonat	$C_{12}H_{22}FeO_{14}.2H_2O$	482,17
Ferro Sulfat	$FeSO_4.7H_2O$	278,01
Fitonadion	$C_{31}H_{46}O_2$	450,70
Flouresein Natrium	$C_{20}H_{10}Na_2O_5$	376,28
Fludrokortison Asetat	$C_{23}H_{31}FO_6$	422,49
Flufenazin Dekanoat	$C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$	591,77
Flufenazin Enantat	$C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$	549,69
Flufenazin Hidroklorida	$C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$	510,44
Flukloksasilin Natrium	$C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S.H_2O$	493,90
Fluklorolon Asetonida	$C_{24}H_{29}Cl_2FO_5$	487,40
Fluokortolon Heksanoat	$C_{28}H_{39}FO_5$	474,60
Fluokortolon Pivalat	$C_{27}H_{37}FO_5$	460,60
Fluoksimesteron	$C_{20}H_{29}FO_3$	336,45
Fluorourasil	$C_4H_3FN_2O_2$	130,08
Flurazepam Hidroklorida	$C_{21}H_{23}ClFN_3O.2HCL$	460,81
Flurbiprofen Natrium	$C_{15}H_{12}FNaO_2.2H_2O$	302,28
Fluosinolon Asetonida	$C_{24}H_{30}F_2O_6$	452,49

Furosemida	$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$	330,74
Gemfibrozil	$C_{15}H_{22}O_3$	250,34
Gentian Violet	$C_{25}H_{30}ClN_3$	407,99
Glibenklamida	$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$	494,00
Gliserin	$C_3H_8O_3$	92,09
Glisin	$C_2H_5NO_2$	75,07
Glutetimida	$C_{13}H_{15}NO_2$	217,27
Griseofulvin	$C_{17}H_{17}ClO_6$	352,77
Guaifenesin	$C_{10}H_{14}O_4$	198,22
Haloperidol	$C_{21}H_{23}ClFNO_2$	375,87
Halotan	$C_2HBrClF_3$	197,38
Halsinonida	$C_{24}H_{32}ClFO_5$	454,97
Heksaklorofen	$C_{13}H_6Cl_6O_2$	406,91
Hidralazin Hidroklorida	$C_8H_8N_4.HCl$	196,64
Hidrogen Peroksida	H_2O_2	34,01
Hidroklorotiazida	$C_7H_8ClN_3O_4S_2$	297,73
Hidrokortison	$C_{21}H_{30}O_5$	362,47
Hidrokortison Asetat	$C_{23}H_{32}O_6$	404,50
Hidrokortison Butirat	$C_{25}H_{36}O_6$	432,56
Hidroksiprogesteron Kaproat	$C_{27}H_{40}O_4$	428,61
Hidroksizin Hidroklorida	$C_{21}H_{27}CLN_2O_2.2HCl$	447,83
Hidroksokobalamin	$C_{62}H_{89}CON_{13}O_{15}P$	1346,37
Hidrokuinon	$C_6H_6O_2$	110,11
Hiosiamin Sulfat	$(C_{17}H_{23}NO_3)2.H_2SO_4.2H_2O$	712,85
Hiosin Butilbromida	$C_{17}H_{21}NO_4.HBr.3H_2O$	438,31
Homatropin Hidrobromida	$C_{16}H_{21}NO_3.HBr$	352,26
Ibuprofen	$C_{13}H_{18}O_2$	206,28
Idoksuridin	$C_9H_{11}IN_2O_5$	354,10
Imipramin Hidroklorida	$C_{19}H_{24}N_2.HCl$	316,87
Indometasin	$C_{19}H_{16}ClNO_4$	357,79
Inositol Nikotinat	$C_{42}H_{39}N_6O_{12}$	810,70
Insulin Human	$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$	5807,62
Iodoklorohidroksikuinolin	C_9H_5ClINO	305,50
Isoksuprin Hidroklorida	$C_{18}H_{23}NO_3.HCl$	337,85
Isoniazid	$C_6H_7N_3O$	137,14
Isosorbid Dinitrat	$C_6H_8N_2O_8$	263,14
Kalium Guaiaklosulfonat	$C_7H_7KO_5S.H_2O$	251,29
Kalium Iodida	KI	166,00
Kalium Klavulanat	$C_8H_8KNO_5$	237,25
Kalium Klorida	KCl	74,55

Kalium Permanganat	$KMNO_4$	158,03
Kalsium Glukonat	$C_{12}H_{22}CaO_{14}$	430,38
Kalsium Hidrogenfosfat	$CaHPO_4$	136,06
Kalsium Hidroksida	$Ca(OH)_2$	74,09
Kalsium Karbonat	$CaCO_3$	100,09
Kalsium Klorida	$CaCL_2.2H_2O$	147,02
Kalsium Laktat	$C_6H_{10}CaO_6.5H_2O$	308,30
Kalsium Pantotenat	$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$	476,54
Kalsium Sulfat	$CaSO_4.2H_2O$	172,17
Kamfor	$C_{10}H_{16}O$	152,24
Kanamisin Sulfat	$C_{18}H_{36}N_4O_{11}.H_2SO_4$	582,58
Kaptopril	$C_9H_{15}NO_3S$	217,28
Karbamazepin	$C_{15}H_{12}N_2O$	236,27
Karbidopa	$C_{10}H_{14}N_2O_4.H_2O$	244,25
Karbinoksamin Maleat	$C_{16}H_{19}CLN_2O.C_4H_4O_4$	406,87
Karbon Dioksida	CO_2	44,01
Karisoprodol	$C_{12}H_{24}N_2O_4$	260,33
Ketamin Hidroklorida	$C_{13}H_{16}ClNO.HCl$	274,19
Ketokonazol	$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$	531,44
Ketoprofen	$C_{16}H_{14}O_3$	254,30
Klemastin Fumarat	$C_{21}H_{26}ClNO.C_4H_4O_4$	459,97
Klidinium Bromida	$C_{22}H_{26}BrNO_3$	432,36
Klindamisin Fosfat	$C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$	504,96
Klindamisin Hidroklorida	$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S.HCl$	461,44
Klindamisin Palmitat Hidroklorida	$C_{34}H_{63}ClN_2O_6S.HCl$	699,86
Kliokuinol	C_9H_5ClINO	305,50
Klofazimin	$C_{27}H_{22}Cl_2N_4$	473,40
Kloksasilin Natrium	$C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S.H_2O$	475,88
Klomifen Sitrat	$C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$	598,09
Klonazepam	$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$	315,72
Klonidin Hidroklorida	$C_9H_9Cl_2N_3.HCl$	266,56
Kloral Hidrat	$C_2H_3Cl_3O_2$	165,40
Kloramfenikol	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$	323,13
Kloramfenikol Natrium Suksinat	$C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$	445,19
Kloramfenikol Palmitat	$C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$	561,54
Klorbutol	$C_4H_7Cl_3O$	177,46
Klordiazepoksida	$C_{16}H_{14}ClN_3O$	299,76
Klordiazepoksida Hidroklorida	$C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$	336,22
Klorfeniramin Maleat	$C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$	390,87
Klorheksidin Asetat	$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2C_2H_4O_2$	625,60

Klorheksidin Glukonat	$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2C_6H_{12}O_7$	897,77
Klorheksidin Hidroklorida	$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2HCl$	578,40
Kloroform	$CHCl_3$	119,38
Klorokresol	C_7H_7ClO	142,58
Klorokuin	$C_{18}H_{26}ClN_3$	319,88
Klorokuin Fosfat	$C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$	515,87
Klorokuin Sulfat	$C_{18}H_{26}ClN_3.H_2SO_4.H_2O$	436,00
Klorpromazin Hidroklorida	$C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$	355,32
Klorpropamida	$C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$	276,74
Klortalidon	$C_{14}H11ClN_2O4S$	338,76
Klorzoksazon	$C_7H_4ClNO_2$	169,57
Klotrimazol	$C_{22}H_{17}ClN_2$	344,84
Kodein	$C_{18}H_{21}NO_3.H_2O$	317,38
Kodein Fosfat	$C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.H_2O$	406,37
Kodein Hidroklorida	$C_{18}H_{22}ClNO_3.2H_2O$	371,90
Kofein	$C_8H_{10}N_4O_2$	194,19
Kokain Hidroklorida	$C_{17}H_{21}NO_4.HCl$	339,82
Kolekalsiferol	$C_{27}H_{44}O$	384,64
Kolkisin	$C_{22}H_{25}NO_6$	399,44
Kortison Asetat	$C_{23}H_{30}O_6$	402,49
Kresol	C_7H_8O	108,14
Kuinidin Sulfat	$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$	782,95
Kuinin Etilkarbonat	$C_{23}H_{28}N_2O_4$	396,49
Kuinin Hidroklorida	$C_{20}H_{24}N_2O_2.HCl.2H_2O$	396,90
Kuinin Sulfat	$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$	782,95
Laktosa	$C_{12}H_{22}O_{11}$	342,30
Lanatosida C	$C_{49}H_{76}O_{20}$	985,13
Levamisol Hidroklorida	$C_{11}H_{12}N_2S.HCl$	240,75
Levodopa	$C_9H_{11}NO_4$	197,19
Levonorgestrel	$C_{21}H_{28}O_2$	312,45
Levotiroksin Natrium	$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$	798,86
Lidokain Hidroklorida	$C_{14}H_{22}N_2O.HCl.H_2O$	288,82
Lindan	$C_6H_6Cl_6$	290,83
Linkomisin Hidroklorida	$C_{18}H_{34}N_2O_6S.HCl.2H_2O$	461,01
Linoestrenol	$C_{20}H_{28}O$	284,40
Lisin Asetat	$C_6H_{14}N_2O_2.C_2H_4O_2$	206,24
Loperamid Hidroklorida	$C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$	513,51
Lorazepam	$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$	321,16
Magnesium Hidroksida	$Mg(OH)_2$	58,32
Magnesium Oksida	MgO	40,30

Magnesium Stearat	$C_{36}H_{70}MgO_4$	591,25
Magnesium Sulfat	$MgSO_4.7H_2O$	246,47
Magnesium Trisilikat	$Mg_2SI_3O_8$	260,86
Mangan Sulfat	$MnSO_4.H_2O$	169,01
Manitol	$C_6H_{14}O_6$	182,17
Maprotilin Hidroklorida	$C_{20}H_{23}N.HCl$	313,87
Mebendazol	$C_{16}H_{13}N_3O_3$	295,30
Medazepam	$C_{16}H_{15}ClN_2$	270,80
Medroksiprogesteron Asetat	$C_{24}H_{34}O_4$	386,53
Meksiletin Hidroklorida	$C_{11}H_{17}NO.HCl$	215,72
Melfalan	$C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$	305,20
Menadion	$C_{11}H_{18}O_2$	172,18
Menadion Natrium Bisulfit	$C_{11}H_8O_2.NaHSO_3.3H_2O$	330,28
Mentol	$C_{10}H_{20}O$	156,27
Mepiramin Maleat	$C_{17}H_{23}N_3O.C_4H_4O_4$	401,46
Meprobamat	$C_{19}H_{18}N_2O_4$	218,25
Merkaptopurin	$C_5H_4N_4S.H_2O$	170,19
Mestranol	$C_{21}H_{26}O_2$	310,44
Metadon Hidroklorida	$C_{21}H_{27}NO.HCl$	345,91
Metampiron	$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$	351,37
Metaproterenol Sulfat	$(C_{11}H_{17}NO_3)_2.H_2SO_4$	520,59
Metenamin	$C_6H_{12}N_4$	140,19
Metenamin Mandelat	$C_6H_{12}N_4.C_8H_8O_3$	292,34
Metformin Hidroklorida	$C_4H_{11}N_5.HCl$	165,60
Metildopa	$C_{10}H_{13}NO_4.H_2O$	238,24
Metilergometrin Maleat	$C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$	455,51
Metilparaben	$C_8H_8O_3$	152,15
Metilprednisolon Asetat	$C_{24}H_{32}O_6$	416,51
Metil Salisilat	$C_8H_8O_3$	152,15
Metiltestosteron	$C_{20}H_{30}O_2$	302,46
Metionin	$C_5H_{11}NO_2S$	149,21
Metoklopramida Hidroklorida	$C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl.H_2O$	354,28
Metoksalen	$C_{12}H_8O_4$	216,19
Metoprolol Tartrat	$(C_{15}H_{25}NO_3)_2C_4H_6O_6$	684,82
Metotreksat	$C_{20}H_{22}N_8O_5$	454,44
Metronidazol	$C_6H_9N_3O_3$	171,16
Mikonazol Nitrat	$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$	479,15
Minosiklin Hidroklorida	$C_{23}H_{27}N_3O_7.HCl$	493,94
Mitomisin	$C_{15}H_{18}N_4O_5$	334,33
Morfin Hidroklorida	$C_{17}H_{19}NO_3.HCl.3H_2O$	375,90

Morfin Sulfat	$(C_{17}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4.5H_2O$	758,83
Nadolol	$C_{17}H_{27}NO_4$	309,41
Nafazolin Hidroklorida	$C_{14}H_{14}N_2.HCl$	246,74
Nafazolin Nitrat	$C_{14}H_{14}N_2.HNO_3$	273,30
Nalokson Hidroklorida	$C_{19}H_{21}NO_4.HCl.2H_2O$	399,87
Nandrolon Dekanoat	$C_{28}H_{44}O_3$	428,65
Nandrolon Fenpropionat	$C_{27}H_{34}O_3$	406,56
Naproksen	$C_{14}H_{14}O_3$	230,26
Naproksen Natrium	$C_{14}H_{13}NaO_3$	252,24
Natrium Aminosalisilat	$C_7H_6NNaO_3.2H_2O$	211,15
Natrium Askorbat	$C_6H_7NaO_6$	198,11
Natrium Benzoat	$C_7H_5NaO_2$	144,11
Natrium Bikarbonat	$NaHCO_3$	84,01
Natrium Borat	$Na_2B_4O_7.10H_2O$	381,37
Natrium Fluorida	NaF	41,99
Natrium Hidroksida	NaOH	40,00
Natrium Klorida	NaCl	58,44
Natrium Laurilsulfat	$C_{12}H_{25}NaO_4S$	288,38
Natrium Metabisulfit	$Na_2S_2O_5$	190,10
Natrium Nitroprusida	$Na_2Fe(CN)_5NO.2H_2O$	297,95
Natrium Salisilat	$C_7H_5NaO_3$	160,10
Natrium Sitrat	$C_6H_5Na_3O_7.2H_2O$	294,10
Natrium Tetraborat	$Na_2B_4O_7.10H_2O$	381,37
Natrium Tiosulfat	$Na_2S_2O_3.5H_2O$	248,17
Neostigmin Bromida	$C_{12}H_{19}BrN_2O_2$	303,20
Neostigmin Metilsulfat	$C_{13}H_{22}N_2O_6S$	334,39
Nifedipin	$C_{17}H_{18}N_2O_6$	346,34
Niketamida	$C_{10}H_{14}N_2O$	178,20
Nikotinamida	$C_6H_6N_2O$	122,10
Nikotinil Alkohol Tartrat	$C_6H_7NO.C_4H_6O_6$	259,20
Nitrazepam	$C_{15}H_{11}N_3O_3$	281,30
Nitrofurantoin	$C_8H_6N_4O_5.H_2O$	256,17
Nitrogliserin	$C_3H_5N_3O_9$	227,09
Noretindron	$C_{20}H_{26}O_2$	298,42
Norgestrel	$C_{21}H_{28}O_2$	312,45
Nortriptilin Hidroklorida	$C_{19}H_{21}N.HCl$	299,84
Noskapin	$C_{22}H_{23}NO_7$	413,43
Oksifenbutazon	$C_{19}H_{20}N_2O_3.H_2O$	342,39
Oksigen	O_2	32,00
Oksimetazolin Hidroklorida	$C_{16}H_{24}N_2O.HCl$	296,84

Oksitetrasiklin	$C2_2H_{24}N_2O_9.2H_2O$	496,47
Oksitetrasiklin Hidroklorida	$C_{22}H_{24}N_2O_9.HCl$	496,90
Oksitosin	$C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$	1007,17
Oksprenolol Hidroklorida	$C_{15}H_{23}NO_3.HCl$	301,81
Pankuronium Bromida	$C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$	732,68
Papaverin Hidroklorida	$C_{20}H_{21}NO_4.HCl$	375,85
Parasetamol	$C_8H_9NO_2$	151,16
Penisilin G Benzatin	$C_{16}H_{20}N_2.2C_{16}H_{18}N_2O_4S.4H_2O$	981,19
Penisilin G Prokain	$C_{16}H_{20}N_2O_4S.C_{13}H_{20}N_2O_2S.H_2O$	588,72
Penisilin V	$C_{16}H_{18}N_2O_5S$	350,39
Perak Nitrat	$AgNO_3$	169,87
Perfenazin	$C_{21}H_{26}ClN_3OS$	403,97
Petidin Hidroklorida	$C_{15}H_{21}NO_2.HCl$	283,80
Pilokarpin Hidroklorida	$C_{11}H_{16}N_2O_2.HCl$	244,72
Pilokarpin Nitrat	$C_{11}H_{16}N_2O_2.HNO_3$	271,27
Pindolol	$C_{14}H_{20}N_2O_2$	248,32
Piperazin	$C_4H_{10}N_2$	86,14
Piperazin Adipat	$C_4H_{10}N_2.C_6H_{10}O_4$	232,30
Piperazin Fosfat	$C_4H_{10}N_2.H_3PO_4$	184,13
Piperazin Sitrat	$3C_4H_{10}N_2.2C_6H_8O_7$	642,66
Pirantel Pamoat	$C_{11}H_{14}N_2S.C_{23}H_{16}O_6$	594,68
Pirazinamid	$C_5H_5N_3O$	123,11
Piridoksin Hidroklorida	$C_8H_{11}NO_3.HCl$	205,64
Piridostigmin Bromida	$C_9H_{13}BrN_2O_2$	261,12
Pirimetamin	$C_{12}H_{13}ClN_4$	248,71
Piroksikam	$C_{15}H_{13}N_3O_4S$	331,35
Prazikuantel	$C_{19}H_{24}N_2O_2$	312,41
Prazosin Hidroklorida	$C_{19}H_{21}N_5O_4.HCl$	419,87
Prednisolon	$C_{21}H_{28}O_5$	360,45
Prednisolon Asetat	$C_{23}H_{30}O_6$	402,49
Prednison	$C_{21}H_{26}O_5$	358,43
Primakuin Fosfat	$C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$	455,34
Probenesida	$C_{13}H_{19}NO_4S$	285,36
Progesteron	$C_{21}H_{30}O_2$	314,47
Prokainamida Hidroklorida	$C_{13}H_{21}N_3O.HCl$	271,79
Prokain Hidroklorida	$C_{13}H_{20}N_2O_2.HCl$	272,77
Prometazin Hidroklorida	$C_{17}H_{20}N_2S.HCl$	320,88
Prometazin Teoklat	$C_{17}H_{20}N_2S.C_7H_7ClN_4O_2$	499,00
Propanolol Hidroklorida	$C_{16}H_{21}NO_2.HCl$	295,81
Propantelin Bromida	$C_{23}H_{30}BrNO_3$	448,40

Propilen Glikol	$C_3H_8O_2$	76,09
Propiliodon	$C_{10}H_{11}I_2NO_3$	447,01
Propilparaben	$C_{10}H_{12}O_3$	180,20
Propiltiourasil	$C_7H_{10}N_2OS$	170,23
Pseudoefedrin Hidroklorida	$C_{10}H_{15}NO.HCl$	201,70
Ranitidin Hidroklorida	$C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$	350,87
Reserpin	$C_{33}H_{40}N_2O_9$	608,69
Resorsinol	$C_6H_6O_2$	110,11
Retinol	$C_{20}H_{30}O$	286,46
Riboflavin	$C_{17}H_{20}N_4O_6$	376,37
Riboflavin Natrium 5-Fosfat	$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$	478,33
Rifampin	$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$	822,95
Sakarin	$C_7H_5NO_3S$	183,18
Sakarin Natrium	$C_7H_4NNaO_3S.2H_2O$	241,19
Salbutamol	$C_{13}H_{21}NO_3$	239,31
Salbutamol Sulfat	$(C_{13}H_{21}NO_3)_2.H_2SO_4$	576,70
Salisilamida	$C_7H_7NO_2$	137,14
Sefaleksin	$C_{16}H_{17}N_3O_4S.H_2O$	365,40
Sefazolin Natrium	$C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$	476,48
Sefoperazon Natrium	$C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$	667,65
Sefradin	$C_{16}H_{19}N_3O_4S$	349,40
Selenium Sulfida	SeS_2	143,08
Setil Alkohol	$C_{16}H_{34}O$	242,44
Setilpiridinium Klorida	$C_{21}H_{38}ClN.H_2O$	358,01
Setrimida	$C_{17}H_{38}BrN$	336,40
Sianokobalamin	$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$	1355,38
Siklofosfamid	$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P.H_2O$	279,10
Siklosporin	$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$	1202,63
Simetidin	$C_{10}H_{16}N_6S$	252,34
Siproheptadin Hidroklorida	$C_{21}H_{21}N.HCl.H_2O$	350,89
Sisplatin	$Cl_2H_6N_2Pt$	300,06
Sistein Hidroklorida	$C_3H_7NO_2S.HCl$	157,61
Sitarabin	$C_9H_{13}N_3O_5$	243,22
Sorbitol	$C_6H_{14}O_6$	182,17
Spironolakton	$C_{24}H_{32}O_4S$	416,57
Stanozolol	$C_{21}H_{32}N_2O$	328,50
Streptomisin Sulfat	$(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2.3H_2SO_4$	1457,38
Strikhnin Nitrat	$C_{21}H_{22}N_2O_2.HNO_3$	397,44
Sukrosa	$C_{12}H_{22}O_{11}$	342,30
Sulfadiazin	$C_{10}H_{10}N_4O_2S$	250,27

Sulfadoksin	$C_{12}H_{14}N_4O_4S$	310,33
Sulfamerazin	$C_{11}H_{12}N_4O_2S$	264,30
Sulfametazin	$C_{12}H_{14}N_4O_2S$	278,33
Sulfametizol	$C_9H_{10}N_4O_2S_2$	270,32
Sulfametoksazol	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$	253,28
Sulfasetamida	$C_8H_{10}N_2O_3S$	214,24
Sulfasetamida Natrium	$C_8H_9N_2NaO_3.H_2O$	254,24
Tamoksifen Sitrat	$C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$	563,65
Teofilin	$C_7H_8N_4O_2.H_2O$	198,18
Terbutalin Sulfat	$(C_{12}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4$	548,65
Testosteron Enantas	$C_{26}H_{40}O_3$	400,60
Testosteron Propionat	$C_{22}H_{32}O_3$	344,49
Tetrahidrozolin Hidroklorida	$C_{13}H_{16}N_2.HCl$	236,74
Tetrakain	$C_{15}H_{24}N_2O_2$	264,37
Tetrakain Hidroklorida	$C_{15}H_{24}N_2O_2.HCl$	300,83
Tetrasiklin	$C_{22}H_{24}N_2O_8$	444,44
Tetrasiklin Hidroklorida	$C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$	480,90
Tiamfenikol	$C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$	356,20
Tiamin Hidroklorida	$C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$	337,27
Tiamin Mononitrat	$C_{12}H_{17}N_5O_4S$	327,36
Timerosal	$C_9H_9HgNaO_2S$	404,81
Timol	$C_{10}H_{14}O$	150,22
Timolol Maleat	$C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$	432,49
Tiokonazol	$C_{16}H_{13}Cl_3N_2OS$	387,71
Tiopental Natrium	$C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$	264,32
Tobramisin	$C_{18}H_{37}N_5O_9$	467,52
Tokoferol	$C_{29}H_{50}O_2$	430,71
Tolbutamida	$C_{12}H_{18}N_2O_3S$	270,35
Tretionin	$C_{20}H_{28}O_2$	300,44
Triamsinolon	$C_{21}H_{27}FO_6$	394,44
Triamsinolon Asetonida	$C_{24}H_{31}FO_6$	434,50
Trifluoperazin Hidroklorida	$C_{21}H_{24}F_3N_3S.2HCl$	480,42
Triheksifenidil Hidroklorida	$C_{20}H_{31}NO.HCl$	337,93
Trimetoprim	$C_{14}H_{18}N_4O_3$	290,32
Tripelenamin Hidroklorida	$C_{16}H_{21}N_3.HCl$	291,82
Triprolidin Hidroklorida	$C_{19}H_{22}N_2.HCl.H_2O$	332,87
Tropikamida	$C_{17}H_{20}N_2O_2$	284,36
Tubokurarin Klorida	$C_{37}H_{41}ClN_2O_6.HCl.5H_2O$	771,73
Vanilin	$C_8H_8O_3$	152,15
Vankomisin Hidroklorida	$C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}.HCl$	1485,73

Verapamil Hidroklorida	$C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$	491,07
Vinblastin sulfat	$C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$	909,06
Vinkristin sulfat	$C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$	923,04
Warfarin Kalium	$C_{19}H_{15}KO_4$	346,42
Warfarin Natrium	$C_{19}H_{15}NaO_4$	330,31
Xilometazolin Hidroklorida	$C_{16}H_{24}N_2.HCl$	280,84
Zink Klorida	$ZnCl_2$	136,29
Zink Oksida	ZnO	81,38
Zink Sulfat	$ZnSO_4.7H_2O$	287,54
Zink Undesilinat	$C_{22}H_{38}O_4Zn$	431,92

TABEL KESETARAAN TERMOMETRIK

Skala Fahrenheit ke Celcius

(F°-32)X(5/9) =°C

°F	°C	°F	°C	°F	°C	°F	°C	°F	°C
0	-17,78	51	10,56	101	38,33	151	66,11	201	93,89
1	-17,22	52	11,11	102	38,89	152	66,67	202	94,44
2	-16,67	53	11,67	103	39,44	153	67,22	203	95,00
3	-16,11	54	12,22	104	40,00	154	67,78	204	95,56
4	-15,56	55	12,78	105	40,56	155	68,33	205	96,11
5	-15,00	56	13,33	106	41,11	156	68,89	206	96,67
6	-14,44	57	13,89	107	41,67	157	69,44	207	97,22
7	-13,89	58	14,44	108	42,22	158	70,00	208	97,78
8	-13,33	59	15,00	109	42,78	159	70,56	209	98,33
9	-12,78	60	15,56	110	43,33	160	71,11	210	98,89
10	-12,22	61	16,11	111	43,89	161	71,67	211	99,44
11	-11,67	62	16,67	112	44,44	162	72,22	212	100,00
12	-11,11	63	17,22	113	45,00	163	72,78	213	100,56
13	-10,56	64	17,78	114	45,56	164	73,33	214	101,11
14	-10	65	18,33	115	46,11	165	73,89	215	101,67
15	-9,44	66	18,89	116	46,67	166	74,44	216	102,22
16	-8,89	67	19,44	117	47,22	167	75,00	217	102,78
17	-8,33	68	20,00	118	47,78	168	75,56	218	103,33
18	-7,78	69	20,56	119	48,33	169	76,11	219	103,89
19	-7,22	70	21,11	120	48,89	170	76,67	220	104,44
20	-6,67	71	21,67	121	49,44	171	77,22	221	105,00
21	-6,11	72	22,22	122	50,00	172	77,78	222	105,56
22	-5,56	73	22,78	123	50,56	173	78,33	223	106,11
23	-5	74	23,33	124	51,11	174	78,89	224	106,67
24	-4,44	75	23,89	125	51,67	175	79,44	225	107,22
25	-3,89	76	24,44	126	52,22	176	80,00	226	107,78
26	-3,33	77	25,00	127	52,78	177	80,56	227	108,33
27	-2,78	78	25,56	128	53,33	178	81,11	228	108,89
28	-2,22	79	26,11	129	53,89	179	81,67	229	109,44
29	-1,67	80	26,67	130	54,44	180	82,22	230	110,00
30	-1,11	81	27,22	131	55,00	181	82,78	231	110,56
31	-0,56	82	27,78	132	55,56	182	83,33	232	111,11
32	0	83	28,33	133	56,11	183	83,89	233	111,67
33	0,56	84	28,89	134	56,67	184	84,44	234	112,22
34	1,11	85	29,44	135	57,22	185	85,00	235	112,78
35	1,67	86	30,00	136	57,78	186	85,56	236	113,33
36	2,22	87	30,56	137	58,33	187	86,11	237	113,89
37	2,78	88	31,11	138	58,89	188	86,67	238	114,44
38	3,33	89	31,67	139	59,44	189	87,22	239	115,00
39	3,89	90	32,22	140	60,00	190	87,78	240	115,56

°F	°C	°F	°C	°F	°C	°F	°C	°F	°C
40	4,44	91	32,78	141	60,56	191	88,33	241	116,11
41	5,00	92	33,33	142	61,11	192	88,89	242	116,67
42	5,56	93	33,89	143	61,67	193	89,44	243	117,22
43	6,11	94	34,44	144	62,22	194	90,00	244	117,78
44	6,67	95	35,00	145	62,78	195	90,56	245	118,33
45	7,22	96	35,56	146	63,33	196	91,11	246	118,89
46	7,78	97	36,11	147	63,89	197	91,67	247	119,44
47	8,33	98	36,67	148	64,44	198	92,22	248	120,00
48	8,89	99	37,22	149	65,00	199	92,78	249	120,56
49	9,44	100	37,78	150	65,56	200	93,33	250	121,11
50	10								

Skala Celcius ke Fahrenheit

(9/5)°C+32=°F

°C	°F	°C	°F	°C	°F	°C	°F	°C	°F
-20	-4,00	21	69,8	61	141,8	101	213,8	141	285,8
-19	-2,20	22	71,6	62	143,6	102	215,6	142	287,6
-18	-4,00	23	73,4	63	145,4	103	217,4	143	289,4
-17	1,40	24	75,2	64	147,2	104	219,2	144	291,2
-16	3,20	25	77	65	149	105	221	145	293
-15	5	26	78,8	66	150,8	106	222,8	146	294,8
-14	6,80	27	80,6	67	152,6	107	224,6	147	296,6
-13	8,60	28	82,4	68	154,4	108	226,4	148	298,4
-12	10,40	29	84,2	69	156,2	109	228,2	149	300,2
-11	12,20	30	86	70	158	110	230	150	302
-10	14	31	87,8	71	159,8	111	231,8	151	303,8
-9	15,80	32	89,6	72	161,6	112	233,6	152	305,6
-8	17,60	33	91,4	73	163,4	113	235,4	153	307,4
-7	19,40	34	93,2	74	165,2	114	237,2	154	309,2
-6	21,20	35	95	75	167	115	239	155	311
-5	23	36	96,8	76	168,8	116	240,8	156	312,8
-4	24,80	37	98,6	77	170,6	117	242,6	157	314,6
-3	26,60	38	100,4	78	172,4	118	244,4	158	316,4
-2	28,40	39	102,2	79	174,2	119	246,2	159	318,2
-1	30,20	40	104	80	176	120	248	160	320
0	32	41	105,8	81	177,8	121	249,8	161	321,8
1	33,80	42	107,6	82	179,6	122	251,6	162	323,6
2	35,60	43	109,4	83	181,4	123	253,4	163	325,4
3	37,40	44	111,2	84	183,2	124	255,2	164	327,2
4	39,20	45	113	85	185	125	257	165	329
5	41	46	114,8	86	186,8	126	258,8	166	330,8
6	42,80	47	116,6	87	188,6	127	260,6	167	332,6
7	44,60	48	118,4	88	190,4	128	262,4	168	334,4
8	46,40	49	120,2	89	192,2	129	264,2	169	336,2
9	48,20	50	122	90	194	130	266	170	338
10	50	51	123,8	91	195,8	131	267,8	171	339,8
11	51,80	52	125,6	92	197,6	132	269,6	172	341,6
12	53,60	53	127,4	93	199,4	133	271,4	173	343,4
13	55,40	54	129,2	94	201,2	134	273,2	174	345,2
14	57,20	55	131	95	203	135	275	175	347
15	59	56	132,8	96	204,8	136	276,8	176	348,8
16	60,80	57	134,6	97	206,6	137	278,6	177	350,6
17	62,60	58	136,4	98	208,4	138	280,4	178	352,4
18	64,40	59	138,2	99	210,2	139	282,2	179	354,2
19	66,20	60	140	100	212	140	284	180	356
20	68								

TABEL LARUTAN ISOTONIK

Tabel dibawah ini memberikan data untuk pengaturan osmolalitas larutan yang mengandung air, yang akan menjadi isoosmotik dengan larutan isotonik dengan larutan isotonik (natrium klorida 0,9 %) dan oleh karena itu isotonik dengan darah dan air mata. Hal ini dapat dicapai dengan menggunakan metode penurunan titik beku atau metode kesetaraan natrium klorida. Angka penurunan titik beku ditetapkan melalui percobaan dan dipublikasikan. Nilai kesetaraan natrium klorida telah dihitung dari data ini.

Angka sebelah atas yang tercantum untuk tiap zat kimia adalah kesetaraan natrium klorida. Angka kedua, yang dicetak miring adalah angka penurunan titik beku dalam derajat celcius. Presentase kadar (b/v) pada isotonisitas diberikan dalam cetak tebal pada kolom terakhir

Menggunakan metode penurunan titik beku larutan isotonik dibuat dengan perbandingan harga penurunan titik beku dari natrium klorida 0,9 % yang diterima adalah 0,52. Angka penurunan titik beku merupakan tambahan dalam rentang kadar ini, oleh karena itu, membuat larutan dapar Hepes 2 % isotonik dengan air mata, menggunakan perhitungan sebagai berikut:

Penurunan titik beku larutan isotonik	0,52
Penurunan titik beku Hepes 2 % dari tabel	0,163
Perbedaan yang diberikan oleh natrium klorida	0,357

NaCl 0,9 % mempunyai penurunan titik beku 0,52; *NaCl x %* mempunyai penurunan titik beku 0,357 oleh karena itu :

$$\frac{x}{0,9}=\frac{0,357}{0,52}$$
$$x=0,618$$

Jadi 618 mg/100 ml NaCl digabung dengan 2 g/100 ml Hepes menghasilkan suatu larutan isotonik. *[Catatan Jika lebih dari satu komponen dalam larutan penurunan titik beku masing-masing harus ditambahkan bersama sebelum perbedaan harga diperoleh]*

Menggunakan metode kesetaraan natrium klorida larutan dibuat meliputi : mengalikan jumlah gram tiap komponen dihitung terhadap volume dengan kesetaraan natrium klorida dari tabel pada kadar terdekat yang tercantum. Sebagai contoh membuat 60 ml asam borat isotonik 1 % : Tambahkan kesetaraan natrium klorida dari tiap komponen larutan .

60 ml larutan asam borat 1 % (600 mg asam borat x 500 mg kesetaraan natrium klorida) = 300 mg

Hitung jumlah gram natrium klorida yang diperlukan untuk volume yang digunakan (60 ml memerlukan 540 mg) kurangi kesetaraan natrium klorida komponen dari natrium klorida total yang diperlukan (540-300 = 240 mg). Perbedaan adalah jumlah natrium klorida yang harus ditambahkan ke dalam volume khas tersebut. *[Catatan Jika perbedaan kurang dari nol dan larutan telah hipertonik, tidak dapat diatur tanpa mengubah kadar komponen]*

Kesetaraan Natrium Klorida dan Penurunan Titik Beku (°)
Untuk Larutan dengan Kadar b/v Tertentu

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Adenosin fosfat	0,50	0,41	-	-	-	-	
	0,140°	*0,23°*	-	-	-	-	
Adifenin hidroklorida	0,28	0,22	0,17	0,15	0,12	-	
	0,083°	*0,12°*	*0,19°*	*0,25°*	*0,34°*	-	
Adrenalon hidroklorida	0,30	0,27	0,24	0,22	-	0,21	**4,24%**
	0,086°	*0,15°*	*0,27°*	*0,38°*	-	*0,52°*	**4,24%**
Akriflavin	0,10	0,10	0,09	0,09	-	-	
	0,025°	*0,05°*	*0,10°*	*0,15°*	-	-	
Alfaprodin hidroklorida	0,19	0,19	0,18	0,18	-	0,18	**4,98%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
	0,053°	0,10°	0,21°	0,31°	-	*0,52°*	**4,98%**
Amdinosilin	0,11	0,10	0,10	0,10	0,10	-	
	0,032°	*0,06°*	*0,11°*	*0,17°*	*0,29°*	-	
Amfetamin fosfat	0,38	0,34	0,30	0,27	-	0,26	**3,47%**
	0,114°	*0,19°*	*0,33°*	*0,46°*	-	*0,52°*	**3,47%**
Amidoksil benzoat	0,20	0,20	0,20	0,20	-	0,20	**4,42%**
	0,059°	*0,11°*	*0,23°*	*0,35°*	-	*0,52°*	**4,42%**
Amidrikain hidroklorida	0,28	0,24	0,20	0,18	0,16	0,16	**5,74%**
	0,080°	*0,13°*	*0,23°*	*0,31°*	*0,46°*	*0,52°*	**5,74%**
Amidrikain nitrat	0,20	0,19	0,18	0,17	0,16	0,16	**5,68%**
	0,058°	*0,10°*	*0,19°*	*0,28°*	*0,46°*	*0,52°*	**5,68%**
Amikasin	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	-	
	0,016°	*0,03°*	*0,06°*	*0,09°*	*0,15°*	-	
Aminakrin hidroklorida	0,20	0,17	-	-	-		
	0,052°	*0,09°*	-	-	-	-	
Aminofilin	0,18	0,17	-	-	-	-	
	0,056°	*0,10°*	-	-	-	-	
Amitriptilin hidroklorida	0,24	0,18	0,11	0,08	6,00%	-	
	0,07°	*0,10°*	*0,12°*	*0,14°*	*0,17°*	-	
Amobarbital natrium	0,26	0,25	0,25	0,25	-	0,25	**3,6%**
	0,074°	*0,14°*	*0,29°*	*0,44°*	-	*0,52°*	**3,6%**
Amonium fosfat, dibasa	0,58	0,55	-	-	-	0,51	**1,76%**
	0,165°	*0,31°*	-	-	-	*0,52°*	**1,76%**
Amonium karbonat	0,70	0,70	-	-	-	0,70	**1,29%**
	0,202°	*0,40°*	-	-	-	*0,52°*	**1,29%**
Amonium klorida	1,10	-	-	-	-	1,07	**0,84%**
	0,315°	-	-	-	-	*0,52°*	**0,84%**
Amonium laktat	0,33	0,33	0,33	-	-	0,33	**2,76%**
	0,093°	*0,18°*	*0,37°*	-	-	*0,52°*	**2,76%**
Amonium nitrat	0,69	0,69	-	-	-	0,69	**1,30%**
	0,200°	*0,40°*	-	-	-	*0,52°*	**1,30%**
Amonium sulfat	0,55	0,55	-	-	-	0,54	**1,68%**
	0,158°	*0,31°*	-	-	-	*0,52*	**1,68%**
Ampisilin natrium	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	**5,78%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
	0,045°	*0,09°*	*0,18°*	*0,27°*	*0,45°*	*0,52°*	**5,78%**
Amprotropin fosfat	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	-	
	0,058°	*0,10°*	*0,19°*	*0,28°*	*0,44°*	-	
Anilaridin hidroklorida	0,19	0,19	0,19	0,18	0,18	0,18	**5,13%**
	0,052°	*0,10°*	*0,21°*	*0,31°*	*0,50°*	*0,52°*	**5,13%**
Antazolin fosfat	0,20	0,20	0,18	0,17	0,15	-	
	0,062°	*0,11°*	*0,20°*	*0,29°*	*0,44°*	-	
Antazolin hidroklorida	0,25	0,23	0,21	-	-	-	
	0,073°	*0,13°*	*0,24°*	-	-	-	
Antipirin	0,18	0,17	0,16	0,14	0,14	0,13	**6,81%**
	0,050°	*0,09°*	*0,17°*	*0,25°*	*0,39°*	*0,52°*	**6,81%**
Arekolin hidrobromida	0,030	0,27	0,25	0,24	-	0,23	**3,88%**
	0,084°	*0,15°*	*0,28°*	*0,41°*	-	*0,52°*	**3,88%**
Arginin glutamat	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	**5,37%**
	0,048°	*0,09°*	*0,19°*	*0,29°*	*0,48°*	*0,52°*	**5,37%**
L-Arginin hidroklorida	0,31	0,30	0,28	0,27	-	0,26	**3,43%**
	0,087°	*0,17°*	*0,32°*	*0,46°*	-	*0,52°*	**3,43%**
Arsen trioksida	0,30	0,30	-	-	-	-	
	0,085°	*0,16°*	-	-	-	-	
Asam aminoasetat	0,42	0,41	0,41	-	-	0,41	**2,20%**
	0,119°	*0,23°*	*0,47°*	-	-	*0,52°*	**2,20%**
Asam aminokaproat	0,26	0,26	0,26	0,26	-	0,26	**3,52%**
	0,075°	*0,14°*	*0,29°*	*0,44°*	-	*0,52°*	**3,52%**
Asam askorbat	0,20	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	**5,94%**
	0,053°	*0,10°*	*0,20°*	*0,31°*	*0,51°*	*0,52°*	**5,94%**
Asam borat	0,52	0,50	-	-	-	0,47	**1,9%**
	0,146°	*0,28°*	-	-	-	*0,52°*	**1,9%**
Asam p-aminohipurat	0,13	0,13	-	-	-	-	
	0,035°	*0,07°*	-	-	-	-	
Asam laktat	0,44	0,41	0,39	-	-	0,39	**2,3%**
	0,124°	*0,23°*	*0,45°*	-	-	*0,52°*	**2,3%**
Asam nikotinat	0,26	0,25	-	-	-	-	
	0,074°	*0,14°*	-	-	-	-	
Asam sitrat	0,18	0,18	0,17	0,17	0,16	0,16	**5,52%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
	0,050°	*0,09°*	*0,19°*	*0,28°*	*0,47°*	*0,52°*	**5,52%**
Asam tanat	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	-	
	0,009°	*0,01°*	*0,03°*	*0,05°*	*0,08°*	-	
Asam tartrat	0,26	0,25	0,24	0,23	-	0,23	**3,9%**
	0,075°	*0,14°*	*0,27°*	*0,40°*	-	*0,52°*	**3,9%**
Asetasolamida natrium	0,24	0,23	0,23	0,23	-	0,23	**3,85%**
	0,068°	0,13°	0,27°	*0,40°*	-	*0,52°*	**3,85%**
Asetilsistein	0,20	0,20	0,20	0,20	-	0,20	**4,58%**
	0,055°	*0,11°*	*0,22°*	*0,34°*	-	*0,52°*	**4,58%**
Asetilsulfonamida natrium	0,24	0,23	0,23	0,23	-	0,23	**3,85%**
	0,066°	*0,13°*	*0,26°*	*0,40°*	-	*0,52°*	**3,85%**
Asiklovir natrium	0,26	0,24	0,22	0,21	-	0,20	**4,50%**
	0,074°	*0,13°*	*0,25°*	*0,36°*	-	*0,52°*	**4,50%**
Atrakurium besilat	0,08	0,06	0,05	0,04	0,04	-	
	0,019°	*0,03°*	*0,05°*	*0,07°*	*0,10°*	-	
Atropin metilnitrat	0,20	0,18	0,16	0,15	0,14	0,14	**6,52%**
	0,055°	*0,10°*	*0,18°*	*0,26°*	*0,41°*	*0,52°*	**6,52%**
Atropin sulfat	0,14	0,13	0,12	0,11	0,11	0,10	**8,85%**
	0,039°	*0,07°*	*0,13°*	*0,19°*	*0,31°*	*0,52°*	**8,85%**
Aurotioglukosa	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	-	
	0,007°	*0,01°*	*0,02°*	*0,04°*	*0,07°*	-	
Azlosilin natrium	0,15	0,13	0,12	0,11	0,11	-	
	0,043°	*0,07°*	*0,13°*	*0,19°*	*0,30°*	-	
Barbital natrium	0,32	0,30	0,29	0,29	-	0,29	**3,12%**
	0,087°	*0,17°*	*0,33°*	*0,50°*	-	*0,52°*	**3,12%**
Basitrasin	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04	-	
	0,016°	*0,02°*	*0,05°*	*0,07°*	*0,12°*	-	
Benoksinat hidroklorida	0,20	0,18	0,15	0,14	-	-	
	0,061°	*0,10°*	*0,17°*	*0,23°*	-	-	
Benzalkonium klorida	0,18	0,16	0,15	0,14	0,13	-	
	0,048°	*0,09°*	*0,17°*	*0,24°*	*0,38°*	-	
Benzetonium klorida	0,08	0,05	0,03	0,02	0,02	-	
	0,022°	*0,02°*	*0,03°*	*0,04°*	*0,05°*	-	
Benzil alkohol	0,18	0,17	0,16	0,15	-	-	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
	0,049°	0,09°	0,18°	*0,26°*	-	-	
Benzilpenisilin natrium	0,18	0,18	0,17	0,16	0,16	-	
	0,052°	*0,10°*	*0,19°*	*0,28°*	*0,45°*	-	
Benzkuinamida hidroklorida	0,14	0,14	0,13	0,12	-	-	
	0,041°	*0,07°*	*0,15°*	*0,21°*	-	-	
Benzpirinium bromida	0,02	0,20	0,19	0,18	0,17	-	
	0,061°	*0,11°*	*0,21°*	*0,30°*	*0,48°*	-	
Benztropin mesilat	0,26	0,21	0,15	0,12	0,09	-	
	0,073°	*0,11°*	*0,17°*	*0,20°*	*0,24°*	-	
Besi(III) amonium sitrat, hijau	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	-	
	0,054°	*0,09°*	*0,17°*	*0,25°*	*0,39°*	-	
Besi(III) kakodilat	0,10	0,09	0,08	-	-	-	
	0,023°	*0,04°*	*0,09°*	-	-	-	
Basi(II) glukonat	0,16	0,15	0,14	0,12	0,11	-	
	0,048°	*0,08°*	*0,15°*	*0,21°*	*0,33°*	-	
Betanekol klorida	0,50	0,39	0,32	0,30	-	0,30	**3,05%**
	0,140°	*0,22°*	*0,36°*	*0,51°*	-	*0,52°*	**3,05%**
Betaxolol	0,18	0,17	0,16	0,16	0,16	-	
	0,050°	*0,09°*	*0,18°*	*0,27°*	*0,46°*	-	
Betazol hidroklorida	0,54	0,51	-	-	-	0,47	**1,91%**
	0,158°	*0,29°*	-	-	-	*0,52°*	**1,91%**
Biru evan	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	-	
	0,017°	*0,03°*	*0,06°*	*0,09°*	*0,14°*	-	
Biru tripan	0,26	0,26	-	-	-	-	
	0,075°	*0,15°*	-	-	-	-	
Bismut kalium tartrat	0,10	0,09	0,07	0,06	0,05	-	
	0,033°	*0,05°*	*0,08°*	*0,10°*	*0,14°*	-	
Bismut natrium tartrat	0,14	0,13	0,13	0,12	0,11	0,10	**8,91%**
	0,041°	*0,07°*	*0,13°*	*0,19°*	*0,31°*	*0,52°*	**8,91%**
Bretilium tosilat	0,16	0,14	0,13	0,12	0,11	-	
	0,043°	*0,08°*	*0,14°*	*0,20°*	*0,32°*	-	
Bromfeniramin maleat	0,10	0,09	0,08	-	-	-	
	0,026°	*0,05°*	*0,08°*	-	-	-	
Bromodifenhidramin	0,20	0,17	0,14	0,10	0,07	-	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
hidroklorida	*0,067°*	*0,10°*	*0,16°*	*0,18°*	*0,20°*	-	
Bupivakain hidroklorida	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	**5,38%**
	0,048°	*0,09°*	*0,19°*	*0,29°*	*0,48°*	*0,52°*	**5,38%**
Butabarbital natrium	0,27	0,27	0,27	0,27	-	0,27	**3,33%**
	0,078°	*0,15°*	*0,31°*	*0,47°*	-	*0,52°*	**3,33%**
Butakain sulfat	0,26	0,20	0,16	0,13	0,10	-	
	0,073°	*0,11°*	*0,17°*	*0,22°*	*0,30°*	-	
Butetamin format	0,28	0,26	0,24	0,21	-	0,20	**4,56%**
	0,077°	*0,14°*	*0,26°*	*0,37°*	-	*0,52°*	**4,56%**
Butetamin hidroklorida	0,28	0,25	0,22	-	-	-	
	0,079°	*0,14°*	*0,25°*	-	-	-	
Deferoksamin mesilat	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	-	
	0,023°	*0,04°*	*0,09°*	*0,14°*	*0,24°*	-	
Dekametonium bromida	0,29	0,25	0,22	0,20	0,18	0,18	**5,0%**
	0,084°	*0,14°*	*0,25°*	*0,35°*	*0,52°*	*0,52°*	**5,0%**
Deksametason natrium fosfat	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	**6,75%**
	0,050°	*0,09°*	*0,18°*	*0,26°*	*0,41°*	*0,52°*	**6,75%**
Deksklorfeniramin maleat	0,17	0,15	0,14	0,13	0,09	-	
	0,048°	*0,08°*	*0,16°*	*0,22°*	*0,26°*	-	
Dekspantenol	0,20	0,18	0,17	0,17	0,16	0,16	**5,60%**
	0,053°	*0,10°*	*0,19°*	*0,28°*	*0,46°*	*0,52°*	**5,60%**
Dekstroamfetamin fosfat	0,25	0,25	0,25	0,25	-	0,25	**3,62%**
	0,072°	*0,14°*	*0,28°*	*0,43°*	-	*0,52°*	**3,62%**
Dekstroamfetamin hidroklorida	0,34	0,34	0,34	-	-	0,34	**2,64%**
	0,097°	*0,19°*	*0,39°*	-	-	*0,52°*	**2,64%**
Dekstroamfetamin sulfat	0,24	0,23	0,22	0,22	-	0,22	**4,16%**
	0,069°	*0,13°*	*0,25°*	*0,38°*	-	*0,52°*	**4,16%**
Dekstrosa	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	**5,51%**
	0,045°	*0,09°*	*0,18°*	*0,27°*	*0,47°*	*0,52°*	**5,51%**
Dekstrosa, anhidrat	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,52	**5,05%**
	0,050°	*0,10°*	*0,20°*	*0,31°*	*0,51°*	*0,52°*	**5,05%**
Demekarium bromida	0,14	0,12	0,10	0,08	0,07	-	
	0,038°	*0,06°*	*0,10°*	*0,13°*	*0,19°*	-	
Diatrizoat natrium	0,10	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	**10,55%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
	0,025°	*0,04°*	*0,09°*	*0,14°*	*0,24°*	*0,52°*	**10,55%**
Dibukain hidroklorida	0,14	0,13	0,12	0,11	0,08	-	
	0,040°	*0,07°*	*0,13°*	*0,18°*	*0,22°*	-	
Dibutolin sulfat	0,18	0,16	0,15	0,15	0,14	-	
	0,049°	*0,09°*	*0,17°*	*0,25°*	*0,41°*	-	
Dietanolamin	0,31	0,31	0,31	-	-	0,31	**2,90%**
	0,089°	*0,17°*	*0,35°*	-	-	0,52°	**2,90%**
Dietilkarbamazin sitrat	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	**6,29%**
	0,042°	*0,08°*	*0,16°*	*0,24°*	*0,41°*	*0,52°*	**6,29%**
Difemanil metilsulfat	0,16	0,15	-	-	-	-	
	0,047°	*0,08°*	-	-	-	-	
Difenhidramin hidroklorida	0,34	0,27	0,22	0,20	0,17	-	
	0,099°	*0,15°*	*0,25°*	*0,33°*	*0,47°*	-	
Difenidol hidroklorida	0,16	0,16	0,16	-	-	-	
	0,045°	*0,09°*	*0,18°*	-	-	-	
Difilin	0,10	0,10	0,09	0,09	0,08	-	
	0,025°	*0,05°*	*0,10°*	*0,15°*	*0,24°*	-	
Dihidrokodeinona enol asetat hidroklorida	0,15	0,14	0,13	0,13	0,12	0,12	**7,76%**
	0,042°	*0,08°*	*0,15°*	*0,21°*	*0,34°*	*0,52°*	**7,76%**
Dihidrostreptomisin sulfat	0,08	0,06	0,06	0,05	0,05	0,04	**21,4%**
	0,017°	*0,03°*	*0,05°*	*0,08°*	*0,13°*	*0,52°*	**21,4%**
Diklosasilin natrium monohidrat	0,10	0,10	0,10	0,10	-	-	
	0,030°	*0,06°*	*0,12°*	*0,18°*	-	-	
Diklomin hidroklorida	0,26	0,24	0,17	-	-	-	
	0,073°	*0,13°*	*0,19°*	-	-	-	
Diklorofenarsin hidroklorida	0,55	0,55	-	-	-	0,55	**1,64%**
	0,150°	*0,31°*	-	-	-	*0,52°*	**1,64%**
Dimetil sulfoksida	0,42	0,42	0,42	-	-	0,42	**2,16%**
	0,122°	0,24°	*0,48°*	-	-	*0,52°*	**2,16%**
Dimetinden maleat	0,13	0,12	0,11	-	-	-	
	0,039°	*0,07°*	*0,12°*	-	-	-	
Dinatrium edetat	0,24	0,23	0,22	0,21	-	0,20	**4,44%**
	0,070°	*0,13°*	*0,24°*	*0,36°*	-	*0,52°*	**4,44%**
Dinatrium moksalaktam	0,20	0,17	0,16	0,15	0,14	-	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
	0,054°	*0,09°*	*0,17°*	*0,25°*	*0,41°*	-	
Dinatrium tikarsilin	0,20	0,20	0,20	0,19	-	0,19	**4,62%**
	0,056°	*0,11°*	*0,22°*	*0,33°*	-	*0,52°*	**4,62%**
Diperodon hidroklorida	0,15	0,14	0,13	-	-	-	
	0,045°	*0,07°*	*0,14°*	-	-	-	
Dipiron	0,20	0,19	0,19	0,19	-	0,19	**4,65%**
	0,057°	*0,11°*	*0,22°*	*0,33°*	-	*0,52°*	**4,65%**
Dipivefrin hidroklorida	0,19	0,17	0,15	0,14	0,12	-	
	0,052°	*0,09°*	*0,17°*	*0,24°*	*0,32°*	-	
Disiklomin hidroklorida	0,18	0,18	0,17	0,17	-	-	
	0,052°	*0,10°*	*0,20°*	*0,29°*	-	-	
Dobutamin hidroklorida	0,20	0,18	0,16	-	-	-	
	0,053°	*0,10°*	*0,18°*	-	-	-	
Doksapram hidroklorida	0,12	0,12	0,12	0,12	-	-	
	0,035°	*0,07°*	*0,14°*	*0,21°*	-	-	
Doksisiklin hiklat	0,12	0,12	0,12	0,11	0,09	-	
	0,035°	*0,07°*	*0,13°*	*0,18°*	*0,26°*	-	
Dopamin hidroklorida	0,30	0,30	0,29	0,29	-	0,29	**3,11%**
	0,085°	*0,17°*	*0,33°*	*0,50°*	-	*0,52°*	**3,11%**
Edrofonium klorida	0,32	0,31	0,29	0,27	-	0,27	**3,36%**
	0,093°	*0,17°*	*0,32°*	*0,47°*	-	*0,52°*	**3,36%**
Efedrin hidroklorida	0,32	0,30	0,29	0,28	-	0,28	**3,2%**
	0,087°	*0,16°*	*0,33°*	*0,48°*	-	*0,52°*	**3,2%**
Efedrin laktat	0,28	0,26	0,25	0,24	-	0,24	**3,72%**
	0,075°	*0,14°*	*0,28°*	*0,42°*	-	*0,52°*	**3,72%**
Efedrin sulfat	0,24	0,23	0,22	0,20	-	0,20	**4,54%**
	0,070°	*0,13°*	*0,24°*	*0,35°*	-	*0,52°*	**4,54%**
Ekotiopat iodida	0,16	0,16	0,16	-	-	-	
	0,045°	*0,09°*	*0,17°*	-	-	-	
Emetin hidroklorida	0,12	0,10	0,10	0,10	0,10	-	
	0,033°	*0,06°*	*0,11°*	*0,17°*	*0,27°*	-	
Enkainida hidroklorida	0,16	0,15	0,14	0,11	0,10	-	
	0,045°	*0,08°*	*0,15°*	*0,22°*	*0,35°*	-	
Epinefrin bitartrat	0,18	0,18	0,17	0,16	0,16	0,16	**5,7%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
	0,050°	*0,09°*	*0,19°*	*0,28°*	*0,45°*	*0,52°*	**5,7%**
Epinefrin hidroklorida	0,30	0,29	0,27	0,26	-	0,26	**3,47%**
	0,088°	*0,16°*	*0,31°*	*0,45°*	-	*0,52°*	**3,47%**
Ergonovin maleat	0,20	0,16	0,13	-	-	-	
	0,055°	*0,08°*	*0,14°*	-	-	-	
Eritromisin glukoheptonat	0,08	0,07	0,07	0,07	0,07	-	
	0,021°	*0,04°*	*0,08°*	*0,12°*	*0,19°*	-	
Eritromisin laktobionat	0,08	0,07	0,07	0,07	0,06	-	
	0,020°	*0,04°*	*0,07°*	*0,11°*	*0,18°*	-	
Etanol	0,65	0,65	-	-	-	0,65	**1,39%**
	0,188°	*0,37°*	-	-	-	*0,52°*	**1,39%**
Etanol, dehidrat	0,70	0,70	-	-	-	0,70	**1,28%**
	0,203°	*0,40°*	-	-	-	*0,52°*	**1,28%**
Etaverin hidroklorida	0,14	0,12	-	-	-	-	
	0,037°	*0,07°*	-	-	-	-	
Etidokain hidroklorida	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	**5,08%**
	0,051°	*0,10°*	*0,20°*	*0,30°*	*0,51°*	*0,52°*	**5,08%**
Etilendiamin	0,46	0,44	0,43	-	-	-	
	0,130°	*0,25°*	*0,50°*	-	-	-	
Etilhidrokuprein hidroklorida	0,22	0,17	0,13	0,11	0,09	-	
	0,063°	*0,09°*	*0,15°*	*0,19°*	*0,27°*	-	
Etilmorfin hidroklorida	0,16	0,16	0,15	0,15	0,15	0,15	**6,18%**
	0,045°	*0,08°*	*0,17°*	*0,25°*	*0,42°*	*0,52°*	**6,18%**
Etilnorepinefrin hidroklorida	0,36	0,32	0,29	0,28	-	0,27	**3,32%**
	0,104°	*0,14°*	*0,33°*	*0,47°*	-	*0,52°*	**3,32%**
Fenakain hidroklorida	0,22	0,20	-	-	-	-	
	0,061°	*0,10°*	-	-	-	-	
Fenarson sulfoksilat	0,36	0,33	0,31	0,29	-	0,29	**3,07%**
	0,104°	*0,19°*	*0,35°*	*0,50°*	-	*0,52°*	**3,07%**
Fenilbutazon natrium	0,19	0,18	0,17	0,17	0,17	0,17	**5,34%**
	0,054°	*0,10°*	*0,20°*	*0,29°*	*0,48°*	*0,52°*	**5,34%**
Fenilefrin hidroklorida	0,34	0,32	0,31	0,30	-	0,30	**3,0%**
	0,096°	*0,18°*	*0,35°*	*0,52°*	-	*0,52°*	**3,0%**
Fenilefrin tartrat	0,20	0,19	0,17	0,16	0,16	0,15	**5,9%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
	0,055°	*0,10°*	*0,19°*	*0,28°*	*0,44°*	*0,52°*	**5,9%**
Feniletil alkohol	0,25	0,25	0,25	-	-	-	
	0,070°	*0,14°*	*0,28°*	-	-	-	
Fenilpropanolamin hidroklorida	0,40	0,35	0,35	-	-	0,35	**2,6%**
	0,117°	*0,21°*	*0,40°*	-	-	*0,52°*	**2,6%**
Fenilpropilmetilamin hidroklorida	0,42	0,38	0,34	-	-	0,33	**2,7%**
	0,123°	*0,22°*	*0,39°*	-	-	*0,52°*	**2,7%**
Fenindamin tartrat	0,22	0,17	0,14	0,12	0,10	-	
	0,064°	*0,10°*	*0,15°*	*0,20°*	*0,28°*	-	
Feniramin maleat	0,18	0,16	0,15	0,14	0,13	-	
	0,052°	*0,09°*	*0,17°*	*0,24°*	*0,38°*	-	
Fenobarbital natrium	0,24	0,24	0,23	0,23	-	0,23	**3,95%**
	0,069°	*0,13°*	*0,26°*	*0,39°*	-	0,52°	**3,95%**
Fenol	0,38	0,35	0,33	-	-	0,32	**2,8%**
	0,104°	*0,19°*	*0,38°*	-	-	0,52°	**2,8%**
Fentolamin mesilat	0,18	0,17	0,16	0,14	0,13	0,11	**8,23%**
	0,052°	*0,09°*	*0,17°*	*0,24°*	*0,36°*	*0,52°*	**8,23%**
Fisostigmin salisilat	0,16	0,16	-	-	-	-	
	0,045°	*0,09°*	-	-	-	-	
Fisostigmin sulfat	0,14	0,13	0,13	0,12	0,12	0,12	**7,74%**
	0,040°	*0,07°*	*0,14°*	*0,21°*	*0,34°*	*0,52°*	**7,74%**
Hiosiamin sulfat	0,17	0,15	0,13	0,12	0,11	-	
	0,048°	*0,08°*	*0,14°*	*0,20°*	*0,31°*	-	
Imipramin hidroklorida	0,20	0,20	-	-	-	-	
	0,058°	*0,11°*	-	-	-	-	
Indigotindisulfonat natrium	0,30	0,30	-	-	-	-	
	0,085°	*0,17°*	-	-	-	-	
Iodoftalein natrium	0,20	0,17	0,14	0,12	0,11	0,09	**9,58%**
	0,055°	*0,09°*	*0,15°*	*0,21°*	*0,31°*	*0,52°*	**9,58%**
o-Iodohipurat natrium	0,16	0,16	0,16	0,15	0,15	0,15	**5,92%**
	0,047°	*0,09°*	*0,18°*	*0,26°*	*0,44°*	*0,52°*	**5,92%**
Iodopiraset	0,12	0,11	0,11	0,11	0,10	0,10	**9,21%**
	0,036°	*0,06°*	*0,12°*	*0,18°*	*0,29°*	*0,52°*	**9,21%**
Iodopiraset dietilamin	0,14	0,12	0,12	0,11	0,11	0,10	**8,73%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
	0,035°	*0,06°*	*0,13°*	*0,19°*	*0,30°*	*0,52°*	**8,73%**
Iopamidol	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	-	
	0,008°	*0,01°*	*0,03°*	*0,05°*	*0,08°*	-	
Isoetarin hidroklorida	0,24	0,23	0,22	0,21	-	0,21	**4,27%**
	0,068°	*0,13°*	*0,25°*	*0,36°*	-	*0,52°*	**4,27%**
Isometheptena mukat	0,18	0,18	0,18	0,18	-	0,18	**4,95%**
	0,048°	*0,09°*	*0,19°*	*0,30°*	-	*0,52°*	**4,95%**
Isoniazid	0,28	0,25	0,23	0,22	-	0,21	**4,35%**
	0,079°	*0,14°*	*0,26°*	*0,37°*	-	*0,52°*	**4,35%**
Isopropil alkohol	0,53	0,53	-	-	-	0,53	**1,71|%**
	0,153°	*0,30°*	-	-	-	*0,52°*	**1,71%**
Isoproterenol sulfat	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	**6,65%**
	0,039°	*0,07°*	*0,15°*	*0,23°*	*0,38°*	*0,52°*	**6,65%**
Kafein	0,08	0,08	-	-	-	-	
	0,025°	*0,04°*	-	-	-	-	
Kalium, alum	0,20	0,18	0,16	0,15	0,15	0,14	**6,35%**
	0,054°	*0,10°*	*0,18°*	*0,26°*	*0,41°*	*0,52°*	**6,35%**
Kalium antimon tartrat	0,22	0,18	0,15	0,13	0,10	-	
	0,065°	*0,10°*	*0,17°*	*0,23°*	*0,33°*	-	
Kalium asetat	0,59	0,59	-	-	-	0,59	**1,53%**
	0,172°	*0,34°*	-	-	-	0,52°	**1,53%**
Kalium benzilpenisilin	0,18	0,18	0,17	0,17	0,16	0,16	**5,48%**
	0,052°	*0,10°*	*0,19°*	*0,29°*	*0,47°*	*0,52°*	**5,48%**
Kalium fosfat, anhidrat	0,50	0,46	0,43	-	-	0,43	**2,11%**
	0,140°	*0,26°*	*0,49°*	-	-	0,52°	**2,11%**
Kalium fosfat, monobasa	0,48	0,44	0,42	-	-	0,41	**2,18%**
	0,133°	*0,25°*	*0,48°*	-	-	0,52°	**2,18%**
Kalium iodida	0,34	0,34	0,34	-	-	0,34	**2,59%**
	0,104°	*0,20°*	*0,40°*	-	-	*0,52°*	**2,59%**
Kalium klorat	0,50	0,49	-	-	-	0,48	**1,88%**
	0,140°	*0,27°*	-	-	-	*0,52°*	**1,88%**
Kalium klorida	0,76	0,76	-	-	-	0,76	**1,19%**
	0,219°	*0,43°*	-	-	-	*0,52°*	**1,19%**
Kalium nitrat	0,58	0,56	-	-	-	0,56	**1,62%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
	0,163°	*0,32°*	-	-	-	*0,52°*	**1,62%**
Kalium permanganat	0,39	0,39	0,39	-	-	-	
	0,112°	*0,22°*	*0,44°*	-	-	-	
Kalium sorbat	0,44	0,41	0,40	-	-	0,40	**2,23%**
	0,125°	*0,23°*	*0,46°*	-	-	*0,52°*	**2,23%**
Kalium sulfat	0,46	0,44	0,43	-	-	0,43	**2,11%**
	0,132°	*0,25°*	*0,49°*	-	-	*0,52°*	**2,11%**
Kalium tiosianat	0,61	0,59	-	-	-	0,59	**1,52%**
	0,180°	*0,34°*	-	-	-	*0,52°*	**1,52%**
Kalsium probarbital	0,28	0,25	-	-	-	-	
	0,079°	*0,14°*	-	-	-	-	
Kalsium aminosalisilat	0,30	0,27	0,23	0,21			
	0,091°	*0,15°*	*0,26°*	*0,36°*			
Kalsium dinatrium edetat	0,21	0,21	0,21	0,20	-	0,20	**4,50%**
	0,061°	*0,12°*	*0,24°*	*0,35°*	-	*0,52°*	**4,50%**
Kalsium glukonat	0,18	0,16	0,15	0,14	-	-	
	0,050°	*0,09°*	*0,16°*	*0,23°*	-	-	
Kalsium klorida, anhidrat	0,70	0,70	-	-	-	0,70	**1,29%**
	0,206°	*0,40°*	-	-	-	0,52°	**1,29%**
Kalsium klorida dihidrat	0,50	0,51	-	-	-	0,53	**1,70%**
	0,145°	*0,29°*	-	-	-	0,52°	**1,70%**
Kalsium klorida heksahidrat	0,34	0,35	0,36	-	-	0,36	**2,5%**
	0,097°	*0,20°*	*0,41°*	-	-	0,52°	**2,5%**
Kalsium laktat	0,26	0,23	0,22	0,21	-	0,20	**4,5%**
	0,073°	*0,13°*	*0,25°*	*0,37°*	-	0,52°	**4,5%**
Kalsium laktobionat	0,08	0,08	0,08	0,07	0,07	-	
	0,022°	*0,04°*	*0,08°*	*0,12°*	*0,19°*	-	
Kalsium levulinat	0,30	0,27	0,26	0,25	-	-	
	0,080°	*0,15°*	*0,30°*	*0,44°*	-	-	
Kalsium pantotenat	0,20	0,19	0,18	0,17	0,16	0,16	**5,6%**
	0,055	*0,10°*	*0,20°*	*0,29°*	*0,47°*	*0,52°*	**5,6%**
Kanamisin sulfat	0,08	0,07	0,07	0,07	0,07	-	
	0,021°	*0,04°*	*0,08°*	*0,12°*	*0,21°*	-	
Kapreomisin sulfat	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	-	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
	0,011°	*0,02°*	*0,04°*	*0,06°*	*0,10°*	-	
Karbakol	0,04	0,36	0,34	-	-	0,32	**2,82%**
	0,108°	*0,20°*	*0,38°*	-	-	*0,52°*	**2,82%**
Karbazokroma salisilat	0,38	0,36	0,36	-	-	0,35	**2,57%**
	0,106°	*0,21°*	*0,41°*	-	-	*0,52°*	**2,57%**
Karbenisilin dinatrium	0,20	0,20	0,20	0,20	-	0,20	**4,40%**
	0,059°	*0,11°*	*0,23°*	*0,35°*	-	*0,52°*	**4,40%**
Karboksimetil selulosa natrium	0,03	0,03	-	-	-	-	
	0,007°	*0,01°*	-	-	-	-	
Ketamin hidroklorida	0,21	0,21	0,21	0,21	-	0,21	**4,29%**
	0,061°	*0,12°*	*0,24°*	*0,36°*	-	*0,52°*	**4,29%**
Kinakrin hidroklorida	0,20	0,18	0,16	-	-	-	
	0,056°	*0,10°*	*0,17°*	-	-	-	
Kinakrin mesilat	0,12	0,11	0,11	0,10	0,10	-	
	0,034°	*0,06°*	*0,12°*	*0,17°*	*0,28°*	-	
Kinidin glukonat	0,14	0,12	0,11	0,10	-	-	
	0,037°	*0,06°*	*0,12°*	*0,17°*	-	-	
Kinidin sulfat	0,14	0,10	0,08	-	-	-	
	0,041°	*0,06°*	*0,08°*	-	-	-	
Kinin bisulfat	0,09	0,09	0,09	0,09	-	-	
	0,029°	*0,05°*	*0,10°*	*0,15°*	-	-	
Kinin dihidroklorida	0,26	0,23	0,20	0,19	0,18	0,18	**5,07%**
	0,072°	*0,12°*	*0,23°*	*0,33°*	*0,51°*	*0,52°*	**5,07%**
Kinin hidroklorida	0,16	0,14	0,13	0,11	-	-	
	0,043°	*0,07°*	*0,14°*	*0,19°*	-	-	
Kinin urea hidroklorida	0,26	0,23	0,22	0,21	-	0,20	**4,5%**
	0,073°	*0,13°*	*0,25°*	*0,37°*	-	0,52°	**4,5%**
Kiniofon	0,14	0,13	0,12	0,11	-	-	
	0,039°	*0,07°*	*0,13°*	*0,20°*	-	-	
Klindamisin fosfat	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	**10,73%**
	0,022°	*0,04°*	*0,09°*	*0,14°*	*0,24°*	*0,52°*	**10,73%**
Kloramfenikol natrium suksinat	0,14	0,14	0,14	0,13	0,13	0,13	**6,38%**
	0,038°	*0,07°*	*0,15°*	*0,23°*	*0,38°*	*0,52°*	**6,38%**
Kloramin-T	0,24	0,23	0,22	0,22	-	0,22	**4,1%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
	0,064°	*0,12°*	*0,25°*	*0,38°*	-	0,52°	**4,1%**
Klordiazepoksida hidroklorida	0,24	0,22	0,19	0,18	0,17	0,16	**5,50%**
	0,068°	*0,12°*	*0,22°*	*0,31°*	*0,48°*	*0,52°*	**5,50%**
Klorfeniramin maleat	0,18	0,17	0,14	0,12	0,09	-	
	0,049°	*0,08°*	*0,16°*	*0,22°*	*0,26°*	-	
Klorobutanol, hidrat	0,24	-	-	-	-	-	
	0,071°	-	-	-	-	-	
Klorofil	0,14	0,10	0,08	0,06	0,05	-	
	0,037°	*0,05°*	*0,08°*	*0,11°*	*0,15°*	-	
Klorokin fosfat	0,14	0,14	0,14	0,14	0,13	0,13	**7,15%**
	0,039°	*0,08°*	*0,16°*	*0,24°*	*0,37°*	*0,52°*	**7,15%**
Klorokin sulfat	0,10	0,09	0,08	0,07	0,07	-	
	0,028°	*0,05°*	*0,09°*	*0,12°*	*0,19°*	-	
2-Kloroprokain hidroklorida	0,20	0,20	0,18	-	-	-	
	0,054°	*0,10°*	*0,21°*	-	-	-	
Klorpromazin hidroklorida	0,18	0,10	0,06	0,05	0,03	-	
	0,052°	*0,05°*	*0,06°*	*0,07°*	*0,10°*	-	
Klorsiklizin hidroklorida	0,24	0,17	0,12	0,09	0,07	-	
	0,068°	*0,09°*	*0,13°*	*0,16°*	*0,20°*	-	
Klortetrasiklin hidroklorida	0,10	0,10	0,10	-	-	-	
	0,030°	*0,06°*	*0,12°*	-	-	-	
Klortetrasiklin sulfat	0,16	0,13	0,11	0,10	-	-	
	0,047°	*0,07°*	*0,12°*	*0,17°*	-	-	
Kodein fosfat	0,14	0,14	0,13	0,13	0,13	0,12	**7,29%**
	0,040°	*0,07°*	*0,15°*	*0,22°*	*0,36°*	*0,52°*	**7,29%**
Kodein hidroklorida	0,16	0,15	0,15	0,15	-	-	
	0,045°	*0,08°*	*0,17°*	*0,25°*	-	-	
Kompleks kalsium streptomisin klorida	0,20	0,20	0,19	0,19	0,18	0,18	**5,0%**
	0,057°	*0,11°*	*0,21°*	*0,32°*	*0,52°*	*0,52°*	**5,0%**
Kromolin natrium	0,16	0,14	0,11	0,09	0,05	-	
	0,046°	*0,08°*	*0,12°*	*0,14°*	*0,15°*	-	
Labetalol hidroklorida	0,20	0,19	-	-	-	-	
	0,059°	*0,10°*	-	-	-	-	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
laktosa	0,06	0,07	0,08	0,08	0,09	0,09	**9,75%**
	0,019°	*0,04°*	*0,08°*	*0,13°*	*0,24°*	*0,52°*	**9,75%**
Levallorfan tartrat	0,13	0,13	0,13	0,12	0,12	0,10	**9,40%**
	0,036°	*0,07°*	*0,14°*	*0,21°*	*0,32°*	*0,52°*	**9,40%**
Levobunolol hidroklorida	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	-	
	0,035°	*0,07°*	*0,01°*	*0,21°*	*0,36°*	-	
Levorfanol tartrat	0,12	0,12	0,12	0,12	-	-	
	0,033°	*0,06°*	*0,13°*	*0,20°*	-	-	
Liapolat natrium	0,10	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	**9,96%**
	0,025°	*0,05°*	*0,10°*	*0,15°*	*0,26°*	*0,52°*	**9,96%**
Lidokain hidroklorida	0,22	0,22	0,21	0,21	-	0,20	**4,42%**
	0,065°	*0,12°*	*0,24°*	*0,35°*	-	*0,52°*	**4,42%**
Linkomisin hidroklorida	0,16	0,16	0,15	0,14	0,14	0,14	**6,60%**
	0,045°	*0,09°*	*0,17°*	*0,24°*	*0,40°*	*0,52°*	**6,60%**
Litium karbonat	1,06	-	-	-	-	0,98	**0,92%**
	0,303°	-	-	-	-	*0,52°*	**0,92%**
Litium klorida	1,40	-	-	-	-	1,40	**0,65%**
	0,405°	-	-	-	-	*0,52°*	**0,65%**
Lobelin hidroklorida	0,16	0,16	0,16	-	-	-	
	0,047°	*0,09°*	*0,17°*	-	-	-	
Mafenida hidroklorida	0,27	0,27	0,27	0,26	-	0,25	**3,55%**
	0,075°	*0,15°*	*0,30°*	*0,44°*	-	0,52°	**3,55%**
Magnesium klorida	0,48	0,45	0,45	-	-	0,45	**2,02%**
	0,136°	*0,26°*	*0,51°*	-	-	*0,52°*	**2,02%**
Magnesium sulfat	0,18	0,17	0,16	0,15	0,15	0,14	**6,3%**
	0,049°	*0,09°*	*0,17°*	*0,26°*	*0,41°*	*0,52°*	**6,3%**
Magnesium sulfat, anhidrat	0,34	0,32	0,30	0,29	-	0,28	**3,18%**
	0,093°	*0,18°*	*0,34°*	*0,49°*	-	*0,52°*	**3,18%**
Manitol	0,16	0,17	0,17	0,17	0,18	0,18	**5,07%**
	0,047°	*0,09°*	*0,20°*	*0,30°*	*0,51°*	*0,52°*	**5,07%**
Mefenesin	0,19	0,19	-	-	-	-	
	0,055°	*0,10°*	-	-	-	-	
Mefentermin sulfat	0,24	0,22	0,21	0,20	-	0,19	**4,74%**
	0,069°	*0,13°*	*0,24°*	*0,34°*	-	*0,52°*	**4,74%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Menadiol natrium difosfat	0,27	0,25	0,23	0,21	-	-	
	0,078°	*0,14°*	*0,26°*	*0,37°*	-	-	
Menadion natrium bisulfit	0,20	0,20	0,19	0,18	0,18	0,18	**5,07%**
	0,057°	*0,11°*	*0,21°*	*0,31°*	*0,51°*	*0,52°*	**5,07%**
Mepivakain hidroklorida	0,21	0,21	0,20	0,20	-	0,20	**4,6%**
	0,060°	*0,11°*	*0,23°*	*0,34°*	-	*0,52°*	**4,6%**
Merah kongo	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	-	
	0,015°	*0,03°*	*0,05°*	*0,09°*	*0,15°*	-	
Merbromin	0,16	0,14	0,12	0,11	0,09	-	
	0,044°	*0,08°*	*0,13°*	*0,18°*	*0,27°*	-	
Merkaptomerin natrium	0,19	0,18	0,18	0,18	0,17	-	
	0,056°	*0,10°*	*0,20°*	*0,30°*	*0,49°*	-	
Merkurofilin	0,14	0,13	0,11	0,10	0,09	-	
	0,042°	*0,07°*	*0,12°*	*0,17°*	*0,26°*	-	
Mersalil	0,14	0,12	0,11	0,11	0,10	0,10	**9,06%**
	0,041°	*0,06°*	*0,12°*	*0,18°*	*0,29°*	*0,52°*	**9,06%**
Mesoridazin besilat	0,10	0,07	0,05	0,04	0,03	-	
	0,024°	*0,04°*	*0,05°*	*0,07°*	*0,08°*	-	
Metadon hidroklorida	0,22	0,18	0,15	0,14	0,12	0,10	**8,59%**
	0,060°	*0,10°*	*0,17°*	*0,23°*	*0,34°*	*0,52°*	**8,59%**
Metakolin bromida	0,29	0,28	0,26	0,24	-	0,24	**3,77%**
	0,087°	*0,16°*	*0,29°*	*0,42°*	-	*0,52°*	**3,77%**
Metakolin klorida	0,34	0,32	0,30	0,28	-	0,28	**3,21%**
	0,099°	*0,18°*	*0,38°*	*0,49°*	-	*0,52°*	**3,21%**
Metamfetamin hidroklorida	0,38	0,37	0,34	-	-	0,33	**2,75%**
	0,112°	*0,20°*	*0,38°*	-	-	*0,52°*	**2,75%**
Metantelin bromida	0,22	0,15	0,11	0,09	0,07	-	
	0,063°	*0,08°*	*0,12°*	*0,15°*	*0,19°*	-	
Metapirilen hidroklorida	0,20	0,19	0,18	0,18	0,17	0,17	**5,35%**
	0,060°	*0,11°*	*0,21°*	*0,30°*	*0,48°*	*0,52°*	**5,35%**
Metaraminol bitartrat	0,20	0,20	0,19	0,18	0,17	0,17	**5,17%**
	0,060°	*0,11°*	*0,21°*	*0,30°*	*0,50°*	*0,52°*	**5,17%**
Metdilazin hidroklorida	0,12	0,10	0,08	0,06	0,04	-	
	0,035°	*0,05°*	*0,08°*	*0,09°*	*0,11°*	-	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Metenamin	0,22	0,23	0,24	0,24	-	0,24	**3,68%**
	0,061°	*0,12°*	*0,27°*	*0,41°*	-	*0,52°*	**3,68%**
Metilglukamin asetrizoat	0,09	0,08	0,08	0,08	0,08	0,07	**12,12%**
	0,024°	*0,04°*	*0,09°*	*0,13°*	*0,22°*	*0,52°*	**12,12%**
Metiodal natrium	0,24	0,24	0,24	0,24	-	0,24	**3,81%**
	0,068°	*0,13°*	*0,27°*	*0,41°*	-	*0,52°*	**3,81%**
Metisilin natrium	0,18	0,18	0,17	0,16	0,15	0,15	**6,00%**
	0,050°	*0,09°*	*0,19°*	*0,28°*	*0,44°*	*0,52°*	**6,00%**
Metitural natrium	0,26	0,25	0,24	0,23	-	0,23	**3,85%**
	0,074°	*0,14°*	*0,27°*	*0,40°*	-	*0,52°*	**3,85%**
Naepain hidroklorida	0,24	0,22	0,20	0,19	-	0,18	**4,98%**
	0,067°	*0,12°*	*0,23°*	*0,33°*	-	*0,52°*	**4,98%**
Nafazolin hidroklorida	0,30	0,27	0,25	0,24	-	0,22	**3,99%**
	0,084°	*0,15°*	*0,28°*	*0,41°*	-	*0,52*	**3,99%**
Nafsilin natrium	0,14	0,14	0,14	0,13	0,10	-	
	0,039°	*0,07°*	*0,15°*	*0,21°*	*0,28°*	-	
Nalbufin hidroklorida	0,16	0,15	0,14	-	-	-	
	0,045°	*0,08°*	*0,15°*	-	-	-	
Nalokson hidroklorida	0,14	0,14	0,14	0,13	0,13	0,11	**8,07%**
	0,042°	*0,08°*	*0,15°*	*0,23°*	*0,36°*	*0,52°*	**8,07%**
Nalorfin hidroklorida	0,24	0,21	0,18	0,17	0,15	0,24	**6,36%**
	0,070°	*0,12°*	*0,21°*	*0,28°*	*0,43°*	*0,52°*	**6,36%**
Naltrekson hidroklorida	0,17	0,16	0,15	0,14	-	-	
	0,047°	*0,09°*	*0,17°*	*0,25°*	-	-	
Natrium p-aminosalisilat	0,30	0,29	0,29	0,28	-	0,27	**3,27%**
	0,086°	*0,16°*	*0,32°*	*0,47°*	-	*0,52°*	**3,27%**
Natrium antimon tartrat	0,14	0,13	0,13	0,12	0,12	0,11	**7,9%**
	0,039°	*0,07°*	*0,14°*	*0,20°*	*0,33°*	*0,52°*	**7,9%**
Natrium arsenat, dibasa	0,36	0,25	0,25	0,24	-	0,24	**3,83%**
	0,074°	*0,14°*	*0,27°*	*0,41°*	-	*0,52°*	**3,83%**
Natrium asetat	0,47	0,46	0,45	-	-	0,45	**2,03%**
	0,136°	*0,26°*	*0,51°*	-	-	*0,52°*	**2,03%**
Natrium asetat, anhidrat	0,08	0,77	-	-	-	0,76	**1,18%**
	0,226°	*0,44°*	-	-	-	*0,52°*	**1,18%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Natrium asetrizoat	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,09	**9,64%**
	0,027°	*0,05°*	*0,10°*	*0,16°*	*0,27°*	*0,52°*	**9,64%**
Natrium askorbat	0,34	0,32	0,30	-	-	0,30	**2,99%**
	0,097°	*0,18°*	*0,35°*	-	-	*0,52°*	**2,99%**
Natrium benzoat	0,40	0,40	0,40	-	-	0,40	**2,25%**
	0,116°	*0,23°*	*0,46°*	-	-	*0,52°*	**2,25%**
Natrium bifosfat, anhidrat	0,50	0,46	0,43	-	-	0,43	**2,1%**
	0,142°	*0,26°*	*0,49°*	-	-	*0,52°*	**2,1%**
Natrium bifosfat, dihidrat	0,40	0,36	0,34	-	-	0,32	**2,77%**
	0,109°	*0,20°*	*0,38°*	-	-	*0,52°*	**2,77%**
Natrium bifosfat monohidrat	0,45	0,43	0,41	-	-	0,41	**2,21%**
	0,128°	*0,24°*	*0,47°*	-	-	*0,52°*	**2,21%**
Natrium bikarbonat	0,68	0,65	-	-	-	0,65	**1,39%**
	0,197°	*0,38°*	-	-	-	*0,52°*	**1,39%**
Natrium bismut tioglikolat	0,20	0,19	0,18	0,18	0,17	0,17	**5,29%**
	0,055°	*0,10°*	*0,20°*	*0,30°*	*0,49°*	*0,52°*	**5,29%**
Natrium bisulfit	0,64	0,61	-	-	-	0,60	**1,5%**
	0,186°	*0,35°*	-	-	-	*0,52°*	**1,5%**
Natrium borat	0,48	0,42	0,37	-	-	0,35	**2,6%**
	0,137°	*0,24°*	*0,42°*	-	-	*0,52°*	**2,6%**
Natrium bromida	0,58	0,58	-	-	-	0,57	**1,6%**
	0,166°	*0,32°*	-	-	-	*0,52°*	**1,6%**
Natrium folat	0,14	0,12	0,11	0,10	-	-	
	0,040°	*0,06°*	*0,12°*	*0,16°*	-	-	
Natrium fosfat	0,30	0,29	0,28	0,27	-	0,27	**3,33%**
	0,086°	*0,16°*	*0,32°*	*0,47°*	-	*0,52°*	**3,33%**
Natrium fosfat, dibasa dihidrat	0,44	0,42	0,41	-	-	0,40	**2,23%**
	0,127°	*0,24°*	*0,47°*	-	-	*0,52°*	**2,23%**
Natrium fosfat, dibasa dodekahidrat	0,24	0,22	0,21	0,21	-	0,20	**4,45%**
	0,064°	*0,12°*	*0,24°*	*0,35°*	-	*0,52°*	**4,45%**
Natrium fosfat, kering	0,56	0,53	-	-	-	0,51	**1,75%**
	1,159°	*0,30°*	-	-	-	*0,52°*	**1,75%**
Natrium hipofosfit	0,68	0,61	-	-	-	-	
	0,190°	*0,35°*	-	-	-	-	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Natrium iodida	0,41	0,39	0,39	-	-	0,38	**2,37%**
	0,113°	*0,22°*	*0,44°*	-	-	*0,52°*	**2,37%**
Natrium kakodilat	0,38	0,32	0,30	-	-	0,27	**3,3%**
	0,104°	*0,18°*	*0,33°*	-	-	*0,52°*	**3,3%**
Natrium karbonat, anhidrat	0,74	0,70	-	-	-	0,68	**1,32%**
	0,214°	*0,40°*	-	-	-	*0,52°*	**1,32%**
Natrium karbonat, monohidrat	0,64	0,60	-	-	-	0,58	**1,56%**
	0,183°	*0,34°*	-	-	-	*0,52°*	**1,56%**
Natrium klorida	1,00	-	-	-	-	1,00	**0,9%**
	0,289°	-	-	-	-	*0,52°*	**0,9%**
Natrium kolistimetat	0,16	0,15	0,14	0,14	0,13	0,13	**6,85%**
	0,045°	*0,08°*	*0,16°*	*0,23°*	*0,38°*	*0,52°*	**6,85%**
Natrium laktat	0,58	0,55	-	-	-	0,52	**1,72%**
	0,164°	*0,31°*	-	-	-	*0,52°*	**1,72%**
Natrium lauril sulfat	0,10	0,08	0,07	0,05	-	-	
	0,029°	*0,04°*	*0,06°*	*0,08°*	-	-	
Natrium metabisulfit	0,70	0,67	-	-	-	0,65	**1,38%**
	0,206°	*0,38°*	-	-	-	*0,52°*	**1,38%**
Natrium nitrat	0,74	0,68	-	-	-	0,66	**1,36%**
	0,214°	*0,39°*	-	-	-	*0,52°*	**1,36%**
Natrium nitrit	0,86	0,84	-	-	-	0,83	**1,08%**
	0,248°	*0,48°*	-	-	-	*0,52°*	**1,08%**
Natrium nitroferisianida	0,30	0,29	0,28	0,28	-	0,27	**3,30%**
	0,086°	*0,16°*	*0,32°*	*0,47°*	-	*0,52°*	**3,30%**
Natrium propionat	0,62	0,61	-	-	-	0,61	**1,47%**
	0,177°	*0,35°*	-	-	-	*0,52°*	**1,47%**
Natrium risinoleat	0,10	0,10	0,10	0,09	0,09	-	
	0,033°	*0,06°*	*0,11°*	*0,16°*	*0,25°*	-	
Natrium salisilat	0,38	0,36	0,36	-	-	0,36	**2,53%**
	0,106°	*0,20°*	*0,41°*	-	-	*0,52°*	**2,53%**
Natrium sitrat	0,32	0,31	0,30	0,30	-	0,30	**3,02%**
	0,091°	*0,17°*	*0,34°*	*0,51°*	-	*0,52°*	**3,02%**
Natrium suksinat	0,32	0,32	0,31	-	-	0,31	**2,9%**
	0,092°	*0,18°*	*0,36°*	-	-	*0,52°*	**2,9%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Natrium sulfat	0,28	0,26	0,25	0,23	-	0,23	**3,95%**
	0,079°	*0,14°*	*0,28°*	*0,40°*	-	*0,52°*	**3,95%**
Natrium sulfat, anhidrat	0,58	0,54	-	-	-	0,52	**1,78%**
	0,165°	*0,30°*	-	-	-	*0,52°*	**1,78%**
Natrium sulfat, kering	0,72	0,65	-	-	-	-	
	0,204°	*0,37°*	-	-	-	-	
Natrium tartrat	0,33	0,33	0,33	-	-	0,33	**2,72%**
	0,098°	*0,19°*	*0,38°*	-	-	*0,52°*	**2,72%**
Natrium tiosulfat	0,32	0,31	0,31	-	-	0,30	**2,98%**
	0,092°	*0,18°*	*0,35°*	-	-	*0,52°*	**2,98%**
Neoarsfenamin	0,42	0,40	0,39	-	-	0,39	**2,32%**
	0,116°	*0,22°*	*0,44°*	-	-	*0,52°*	**2,32%**
Neomisin sulfat	0,14	0,12	0,10	0,09	0,08	-	
	0,041°	*0,06°*	*0,11°*	*0,15°*	*0,22°*	-	
Neostigmin bromida	0,23	0,22	0,20	0,19	-	-	
	0,065°	*0,12°*	*0,23°*	*0,33°*	-	-	
Neostigmin metil sulfat	0,22	0,20	0,18	0,18	0,17	0,17	**5,22%**
	0,056°	*0,10°*	*0,30°*	*0,30°*	*0,50°*	*0,52°*	**5,22%**
Netilmisin sulfat	0,09	0,07	0,06	0,06	0,06	-	
	0,023°	*0,04°*	*0,07°*	*0,10°*	*0,15°*	-	
Niketamida	0,20	0,18	0,17	0,16	0,15	0,15	**5,94%**
	0,053°	*0,10°*	*0,19°*	*0,27°*	*0,44°*	*0,52°*	**5,94%**
Nikotinamida	0,30	0,26	0,23	0,21	-	0,20	**4,49%**
	0,083°	*0,14°*	*0,26°*	*0,37°*	-	*0,52°*	**4,49%**
Novobiosin natrium	0,10	0,08	0,08	0,07	0,07	-	
	0,025°	*0,04°*	*0,08°*	*0,12°*	*0,19°*	-	
Oksasilin natrium	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,14	**6,64%**
	0,050°	*0,09°*	*0,17°*	*0,25°*	*0,40°*	*0,52°*	**6,64%**
Oksikodon	0,16	0,14	0,14	0,13	0,13	0,12	**7,4%**
	0,043°	*0,08°*	*0,15°*	*0,22°*	*0,36°*	*0,52°*	**7,4%**
Oksimetazolin hidroklorida	0,22	0,22	0,29	0,19	-	0,18	**4,92%**
	0,063°	*0,12°*	*0,23°*	*0,33°*	-	*0,52°*	**4,92%**
Oksimorfon hidroklorida	0,16	0,16	0,15	0,14	0,13	-	
	0,044°	*0,08°*	*0,16°*	*0,24°*	*0,38°*	-	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Oksitetrasiklin hidroklorida	0,17 *0,052°*	0,14 *0,08°*	0,11 *0,11°*	0,08 *0,14°*	- -	- -	
Oksofenarsin hidroklorida	0,24 *0,067°*	0,24 *0,13°*	0,24 *0,28°*	0,24 *0,42°*	- -	0,24 *0,52°*	**3,67%** **3,67%**
Oleandomisin fosfat	0,08 *0,017°*	0,08 *0,03°*	0,08 *0,08°*	0,08 *0,12°*	0,08 *0,25°*	0,08 *0,52°*	**10,82%** **10,82%**
Orfenadrin sitrat	0,13 *0,037°*	0,13 *0,07°*	0,13 *0,14°*	0,12 *0,20°*	0,10 *0,28°*	- -	
Pankuronium bromida	0,16 *0,046°*	0,13 *0,07°*	0,11 *0,12°*	0,10 *0,17°*	0,10 *0,28°*	- -	
Papaverin hidroklorida	0,10 *0,028°*	0,10 *0,06°*	0,10 *0,12°*	- -	- -	- -	
Paraldehida	0,25 *0,071°*	0,25 *0,14°*	0,25 *0,28°*	0,25 *0,43°*	- -	0,25 *0,52°*	**3,65%** **3,65%**
Paretoksikain hidroklorida	0,20 *0,058°*	0,29 *0,16°*	- -	- -	- -	- -	
Pargilin hidroklorida	0,30 *0,093°*	0,29 *0,16°*	0,29 *0,32°*	0,28 *0,49°*	- -	0,28 *0,52°*	**3,18%** **3,18%**
Pentazosin laktat	0,15 *0,042°*	0,15 *0,08°*	0,15 *0,16°*	0,15 *0,25°*	0,15 *0,42°*	- -	
Pentilenetetrazol	0,24 *0,069°*	0,22 *0,12°*	0,21 *0,23°*	0,19 *0,33°*	- -	0,18 *0,52°*	**4,91%** **4,91%**
Pentobarbital natrium	0,26 *0,076°*	0,25 *0,14°*	0,24 *0,27°*	0,23 *0,39°*	- -	- -	
Pentolinium tartrat	0,18 *0,050°*	0,17 *0,09°*	0,16 *0,18°*	0,15 *0,26°*	0,15 *0,44°*	- -	
Perak nitrat	0,33 *0,095°*	0,33 *0,19°*	0,33 *0,38°*	- -	- -	0,33 *0,52°*	**2,74%** **2,74%**
Perak protein, kuat	0,12 *0,033°*	0,08 *0,04°*	0,06 *0,06°*	0,05 *0,08°*	0,04 *0,10°*	- -	
Perak protein, lemah	0,17 *0,047°*	0,17 *0,09°*	0,17 *0,18°*	0,17 *0,28°*	0,16 *0,47°*	0,16 *0,52°*	**5,51%** **5,51%**
Petidin hidroklorida	0,24 *0,066°*	0,22 *0,12°*	0,21 *0,23°*	0,20 *0,34°*	- -	0,19 *0,52°*	**4,8%** **4,8%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Pilokarpin hidroklorida	0,24	0,24	0,23	0,22	-	0,22	**4,08%**
	0,069°	*0,13°*	*0,26°*	*0,38°*	-	*0,52°*	**4,08%**
Pilokarpin nitrat	0,24	0,23	0,21	0,20	-	-	
	0,070°	*0,13°*	*0,24°*	*0,35°*	-	-	
Piperasilin natrium	0,11	0,11	0,11	0,10	-	-	
	0,032°	*0,06°*	*0,12°*	*0,17°*	-	-	
Piperokain hidroklorida	0,22	0,21	0,19	0,19	0,17	-	
	0,066°	*0,12°*	*0,22°*	*0,31°*	*0,49°*	-	
Piratiazin hidroklorida	0,22	0,17	0,11	0,08	0,06	-	
	0,065°	*0,09°*	*0,12°*	*0,14°*	*0,17°*	-	
Piridokain hidroklorida	0,24	0,24	-	-	-	-	
	0,072°	*0,13°*	-	-	-	-	
Piridoksin hidroklorida	0,41	0,36	0,32	0,29	-	-	
	0,118°	*0,20°*	*0,36°*	*0,52°*	-	-	
Piridostigmin bromida	0,22	0,22	0,22	0,22	-	0,22	**4,13%**
	0,062°	*0,12°*	*0,25°*	*0,37°*	-	*0,52*	**4,13%**
Pirilamin maleat	0,24	0,18	0,14	0,11	0,09	-	
	0,072°	*0,10°*	*0,15°*	*0,19°*	*0,25°*	-	
Polietilen glikol 300	0,12	0,12	0,12	0,12	0,13	0,13	**6,73%**
	0,034°	*0,06°*	*0,14°*	*0,21°*	*0,37°*	*0,52°*	**6,73%**
Polietilen glikol 400	0,08	0,08	0,09	0,09	0,09	0,11	**8,50%**
	0,022°	*0,04°*	*0,09°*	*0,15°*	*0,27°*	*0,52°*	**8,50%**
Polietilen glikol 1500	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07	0,09	**10,00%**
	0,015°	*0,03°*	*0,07°*	*0,12°*	*0,21°*	*0,52°*	**10,00%**
Polietilen glikol 1540	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	-	
	0,005°	*0,01°*	*0,02°*	*0,04°*	*0,09°*	-	
Polietilen glikol 4000	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	-	
	0,004°	*0,00°*	*0,02°*	*0,03°*	*0,06°*	-	
Polimiksin B sulfat	0,10	0,09	0,07	0,06	0,04	-	
	0,033°	*0,04°*	*0,07°*	*0,09°*	*0,13°*	-	
Polisorbat 80	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	-	
	0,005°	*0,01°*	*0,02°*	*0,03°*	*0,05°*	-	
Polivinil alkohol (99% hidroksilat)	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	-	
	0,004°	*0,00°*	*0,02°*	*0,03°*	*0,07°*	-	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Povidon	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	-	
	0,004°	*0,00°*	*0,01°*	*0,01°*	*0,03°*	-	
Pralidoksim klorida	0,32	0,32	0,32	-	-	0,32	**2,87%**
	0,092°	*0,18°*	*0,36°*	-	-	*0,52°*	**2,87%**
Pramoksin hidroklorida	0,18	0,18	0,17	0,15	0,10	-	
	0,056	*0,10°*	*0,19°*	*0,25°*	*0,28°*	-	
Prilokain hidroklorida	0,22	0,22	0,22	0,22	-	0,22	**4,18%**
	0,062°	*0,12°*	*0,25°*	*0,37°*	-	*0,52°*	**4,18%**
Probarbital natrium	0,38	0,32	0,30	0,29	-	0,29	**3,1%**
	0,110°	*0,18°*	*0,35°*	*0,50°*	-	*0,52°*	**3,1%**
Prokain hidroklorida	0,24	0,21	0,20	0,19	0,18	0,18	**5,05%**
	0,065°	*0,12°*	*0,22°*	*0,32°*	*0,51°*	*0,52°*	**5,05%**
Prokainamida hidroklorida	0,24	0,22	0,20	0,19	0,17	-	
	0,071°	*0,12°*	*0,23°*	*0,33°*	*0,50°*	-	
Proklorperazin edisilat	0,08	0,06	0,05	0,03	0,02	-	
	0,020°	*0,03°*	*0,04°*	*0,05°*	*0,06°*	-	
Promazin hidroklorida	0,18	0,13	0,09	0,07	0,05	-	
	0,050°	*0,07°*	*0,10°*	*0,11°*	*0,13°*	-	
Prometazin hidroklorida	0,28	0,18	0,12	0,10	0,07	-	
	0,084°	*0,11°*	*0,15°*	*0,18°*	*0,22°*	-	
Propanolol hidroklorida	0,20	0,20	0,20	-	-	-	
	0,060°	*0,12°*	*0,23°*	-	-	-	
Propantelin bromida	0,11	0,11	-	-	-	-	
	0,032°	*0,06°*	-	-	-	-	
Proparakain hidroklorida	0,16	0,15	0,15	0,14	0,13	0,12	**7,46%**
	0,044°	*0,08°*	*0,16°*	*0,24°*	*0,38°*	*0,52°*	**7,46%**
Proplen glikol	0,44	0,43	0,43	-	-	0,43	**2,10%**
	0,126°	*0,25°*	*0,49°*	-	-	*0,52°*	**2,10%**
Propiomazin hidroklorida	0,18	0,15	0,12	0,10	0,08	-	
	0,050°	*0,08°*	*0,13°*	*0,16°*	*0,21°*	-	
Propoksikain hidroklorida	0,22	0,19	0,17	0,16	0,15	-	
	0,063°	*0,11°*	*0,19°*	*0,28°*	*0,42°*	-	
Raksa(II) klorida	0,14	0,13	0,12	0,12	0,10	-	
	0,038°	*0,07°*	*0,14°*	*0,20°*	*0,33°*	-	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Raksa(II) sianida	0,16	0,15	0,15	0,14	0,13	-	
	0,047°	*0,08°*	*0,16°*	*0,23°*	*0,38°*	-	
Ranitidin hidroklorida	0,20	0,18	0,17	0,16	0,15	-	
	0,057°	*0,10°*	*0,19°*	*0,27°*	*0,42°*	-	
Rasefedrin hidroklorida	0,32	0,31	0,30	0,30	-	0,29	**3,07%**
	0,093°	*0,17°*	*0,34°*	*0,51°*	-	*0,52°*	**3,07%**
Resorsinol	0,28	0,28	0,28	0,27	-	0,27	**3,3%**
	0,082°	*0,16°*	*0,31°*	*0,47°*	-	*0,52°*	**3,3%**
Riboflavin natrium fosfat	0,08	0,08	0,08	0,08	-	-	
	0,022°	*0,04°*	*0,09°*	*0,15°*	-	-	
Ritodrin hidroklorida	0,21	0,20	0,18	0,18	0,16	-	
	0,062°	*0,11°*	*0,21°*	*0,30°*	*0,46°*	-	
Rolitetrasiklin	0,11	0,11	0,10	0,09	0,07	-	
	0,032°	*0,06°*	*0,11°*	*0,15°*	*0,20°*	-	
Rose bengal	0,08	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	**14,9%**
	0,022°	*0,04°*	*0,08°*	*0,12°*	*0,19°*	*0,52°*	**14,9%**
Rose bengal B	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	-	
	0,022°	*0,04°*	*0,08°*	*0,15°*	*0,21°*	-	
Saralasin asetat	0,10	0,09	0,08	0,08	0,08	-	
	0,028°	*0,05°*	*0,09°*	*0,13°*	*0,18°*	-	
Sefaloridin	0,09	0,07	0,06	0,06	0,05	-	
	0,023°	*0,04°*	*0,07°*	*0,10°*	*0,14°*	-	
Sefalotin natrium	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	**6,80%**
	0,050°	*0,09°*	*0,17°*	*0,25°*	*0,40°*	*0,52°*	**6,80%**
Sefamandol nafat	0,16	0,14	0,12	0,11	0,10	-	
	0,045°	*0,07°*	*0,13°*	*0,18°*	*0,29°*	-	
Sefapiridin natrium	0,14	0,13	0,13	0,13	0,12	0,11	**7,80%**
	0,038°	*0,07°*	*0,14°*	*0,22°*	*0,36°*	*0,52°*	**7,80%**
Sefazolin natrium	0,14	0,13	0,12	0,11	0,11	-	
	0,042°	*0,07°*	*0,13°*	*0,19°*	*0,30°*	-	
Sefoksitin natrium	0,18	0,16	0,15	0,14	0,13	-	
	0,050°	*0,09°*	*0,16°*	*0,23°*	*0,38°*	-	
Sefotaksim natrium	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	-	
	0,046°	*0,08°*	*0,15°*	*0,22°*	*0,35°*	-	

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Seforanida	0,14	0,12	-	-	-	-	
	0,040°	*0,06°*	-	-	-	-	
Seftazidim pentahidrat	0,09	-	-	-	-	-	
	0,022°	-	-	-	-	-	
Seftizoksim natrium	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	-	
	0,045°	*0,08°*	*0,15°*	*0,22°*	*0,35°*	-	
Seftriakzon natrium	0,14	0,13	0,13	0,12	0,12	-	
	0,040°	*0,07°*	*0,14°*	*0,21°*	*0,33°*	-	
Sefuroksim natrium	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	-	
	0,037°	*0,07°*	*0,15°*	*0,22°*	*0,36°*	-	
Sekobarbital natrium	0,25	0,24	0,23	0,23	-	0,23	**3,90%**
	0,071°	*0,13°*	*0,27°*	*0,40°*	-	*0,52°*	**3,90%**
Strimonium bromida	0,10	0,09	0,09	0,09	0,08	-	
	0,030°	*0,05°*	*0,10°*	*0,14°*	*0,23°*	-	
Siklizin hidroklorida	0,20	-	-	-	-	-	
	0,060°	-	-	-	-	-	
Siklofosfamida	0,10	0,10	0,10	-	-	-	
	0,031°	*0,06°*	*0,12°*	-	-	-	
Siklometikain sulfat	0,16	0,13	0,11	0,10	0,09	-	
	0,046°	*0,07°*	*0,12°*	*0,16°*	*0,24°*	-	
Siklopentamin hidroklorida	0,36	0,36	0,35	-	-	0,34	**2,68%**
	0,104°	*0,20°*	*0,39°*	-	-	*0,52°*	**2,68%**
Siklopentolat hidroklorida	0,22	0,20	0,19	0,18	0,17	0,17	**5,3%**
	0,061°	*0,11°*	*0,21°*	*0,31°*	*0,49°*	*0,52°*	**5,3%**
Sinefrin tartrat	0,18	0,17	0,16	0,16	0,16	0,16	**5,83%**
	0,048°	*0,09°*	*0,19°*	*0,28°*	*0,45°*	*0,52°*	**5,83%**
Sitarabin	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,10	**8,92%**
	0,034°	*0,06°*	*0,13°*	*0,19°*	*0,31°*	*0,52°*	**8,92%**
Skopolamin hidrobromida	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,11	**7,85%**
	0,034°	*0,06°*	*0,13°*	*0,20°*	*0,33°*	*0,52°*	**7,85%**
Skopolamin metil nitrat	0,18	0,16	0,15	0,14	0,13	0,13	**6,95%**
	0,049°	*0,09°*	*0,17°*	*0,24°*	*0,38°*	*0,52°*	**6,95%**
Sorbitol hemihidrat	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	**5,48%**
	0,045°	*0,09°*	*0,19°*	*0,28°*	*0,48°*	*0,52°*	**5,48%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Spartein sulfat	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	**9,46%**
	0,030°	*0,05°*	*0,11°*	*0,16°*	*0,27°*	*0,52°*	**9,46%**
Spektinomisin hidroklorida	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	**5,66%**
	0,045°	*0,09°*	*0,18°*	*0,28°*	*0,46°*	*0,52°*	**5,66%**
Stibamin glukosida	0,16	0,14	0,12	0,11	-	-	
	0,046°	*0,07°*	*0,14°*	*0,19°*	-	-	
Stibofen	0,20	0,18	0,19	0,16	0,15	-	
	0,059°	*0,10°*	*0,19°*	*0,28°*	*0,43°*	-	
Streptomisin hidroklorida	0,18	0,17	0,17	0,16	0,16	-	
	0,050°	*0,09°*	*0,19°*	*0,28°*	*0,45°*	-	
Streptomisin sulfat	0,08	0,07	0,07	0,06	0,06	-	
	0,020°	*0,03°*	*0,07°*	*0,10°*	*0,17°*	-	
Streptozosin	0,14	0,13	0,12	0,12	0,12	-	
	0,041°	*0,07°*	*0,14°*	*0,21°*	*0,35°*	-	
Strikhnin hidroklorida	0,20	0,18	0,14	-	-	-	
	0,060°	*0,09°*	*0,16°*	-	-	-	
Strikhnin nitrat	0,12	0,12	-	-	-	-	
	0,035°	*0,06°*	-	-	-	-	
Sukrosa	0,08	0,08	0,09	0,09	0,09	0,10	**9,25%**
	0,023°	*0,04°*	*0,09°*	*0,15°*	*0,26°*	*0,52°*	**9,25%**
Suksinilkolin klorida	0,20	0,20	0,20	0,20	-	0,20	**4,48%**
	0,059°	*0,11°*	*0,23°*	*0,35°*	-	*0,52°*	**4,48%**
Sulbaktam natrium	0,24	0,24	0,24	0,24	-	0,24	**3,75%**
	0,070°	*0,14°*	*0,27°*	*0,41°*	-	*0,52°*	**3,75%**
Sulfadiazin natrium	0,26	0,24	0,23	0,22	-	0,21	**4,24%**
	0,073°	*0,13°*	*0,26°*	*0,38°*	-	*0,52°*	**4,24%**
Sulfamerazin natrium	0,24	0,23	0,22	0,21	-	0,20	**4,53%**
	0,069°	*0,13°*	*0,24°*	*0,36°*	-	*0,52°*	**4,53%**
Sulfametazin natrium	0,22	0,21	0,20	0,19	0,18	-	
	0,066°	*0,12°*	*0,22°*	*0,32°*	*0,51°*	-	
Sulfapiridin natrium	0,26	0,23	0,22	0,21	-	0,20	**4,55%**
	0,073°	*0,13°*	*0,24°*	*0,35°*	-	*0,52°*	**4,55%**
Sulfatiazol natrium	0,23	0,22	0,21	0,20	-	0,19	**4,82%**
	0,067°	*0,12°*	*0,23°*	*0,34°*	-	*0,52°*	**4,82%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Sulfisoksazol dietanolamin	0,20	0,18	0,16	0,15	-	-	
	0,059°	*0,10°*	*0,18°*	*0,26°*	-	-	
Sulfobromoftalein natrium	0,07	0,06	0,05	0,05	0,04	-	
	0,019°	*0,03°*	*0,06°*	*0,08°*	*0,12°*	-	
Suramin natrium	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	-	
	0,030°	*0,05°*	*0,11°*	*0,16°*	*0,27°*	-	
Tembaga(II) sulfat	0,20	0,18	0,16	0,15	0,14	0,13	**6,85%**
	0,054°	*0,09°*	*0,17°*	*0,25°*	*0,39°*	*0,52°*	**6,85%**
Tembaga(II) sulfat, anhidrat	0,30	0,27	0,25	0,23	-	0,22	**4,09%**
	0,084°	*0,15°*	*0,28°*	*0,39°*	-	*0,52°*	**4,09%**
Teofilin	0,10	-	-	-	-	-	
	0,028°	-	-	-	-	-	
Teofilin natrium glisinat	0,32	0,31	0,31	0,31	-	0,31	**2,94%**
	0,090°	*0,18°*	*0,35°*	*0,35°*	-	*0,52°*	**2,94%**
Terbutalin sulfat	0,14	0,14	0,14	0,14	0,13	0,13	**6,75%**
	0,042°	*0,08°*	*0,16°*	*0,23°*	*0,39°*	*0,52°*	**6,75%**
Tetraetilamonium bromida	0,36	0,33	0,30	0,28	-	0,28	**3,17%**
	0,098°	*0,18°*	*0,34°*	*0,49°*	-	*0,52°*	**3,17%**
Tetraetilamonium klorida	0,36	0,34	0,33	-	-	0,33	**2,67%**
	0,100°	*0,19°*	*0,38°*	-	-	*0,52°*	**2,67%**
Tetrahidrazolin hidroklorida	0,30	0,28	0,25	0,23	-	-	
	0,090°	*0,16*	*0,28°*	*0,40°*	-	-	
Tetrakain hidroklorida	0,20	0,18	0,17	0,15	0,12	-	
	0,062°	*0,10°*	*0,18°*	*0,26°*	*0,35°*	-	
Tetrasiklin hidroklorida	0,16	0,14	0,12	0,10	-	-	
	0,046°	*0,07°*	*0,12°*	*0,17°*	-	-	
Tiamin hidroklorida	0,26	0,25	0,23	0,22	-	0,21	**4,24%**
	0,074°	*0,13°*	*0,26°*	*0,37°*	-	*0,52°*	**4,24%**
Tietilperazin maleat	0,10	0,09	0,08	0,07	0,05	-	
	0,030°	*0,05°*	*0,08°*	*0,11°*	*0,15°*	-	
Timolol maleat	0,14	0,13	0,12	-	-	-	
	0,038°	*0,07°*	*0,14°*	-	-	-	
Tiopental natrium	0,28	0,27	0,27	0,26	-	0,26	**3,50%**
	0,079°	*0,15°*	*0,30°*	*0,44°*	-	*0,52°*	**3,50%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Tiopropazat dihidroklorida	0,20	0,16	0,12	0,10	0,08	-	
	0,053°	*0,09°*	*0,13°*	*0,17°*	*0,22°*	-	
Tioridazin hidroklorida	0,06	0,05	0,04	0,03	0,03	-	
	0,015°	*0,02°*	*0,04°*	*0,05°*	*0,07°*	-	
Tiosianat natrium	0,17	0,17	-	-	-	0,17	**1,27%**
	0,205°	*0,41°*	-	-	-	*0,52°*	**1,27%**
Tiotepa	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	**5,67%**
	0,045°	*0,09°*	*0,18°*	*0,27°*	*0,46°*	*0,52°*	**5,67%**
Tobramin	0,08	0,07	0,07	0,07	0,06	-	
	0,019°	*0,03°*	*0,07°*	*0,11°*	*0,18°*	-	
Tolazolin hidroklorida	0,36	0,34	0,31	0,30	-	0,30	**3,05%**
	0,107°	*0,19°*	*0,35°*	*0,51*	-	*0,52*	**3,05%**
Tribromoetanol	0,06	0,05	0,05	-	-	-	
	0,015°	*0,03°*	*0,05°*	-	-	-	
Tridiheksetil klorida	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	**5,62%**
	0,047°	*0,09°*	*0,19°*	*0,28°*	*0,46°*	*0,52°*	**5,62%**
Trietanolamin	0,20	0,21	0,22	0,22	-	0,22	**4,05%**
	0,058°	0,12°	0,25°	0,38°	-	*0,52°*	**4,05%**
Trifluoperazin dihidroklorida	0,18	0,18	-	-	-	-	
	0,052°	*0,10°*	-	-	-	-	
Tiflupromazin hidroklorida	0,10	0,09	0,05	0,04	0,03	-	
	0,031°	*0,05°*	*0,06°*	*0,07°*	*0,09°*	-	
Trimeprazin tartrat	0,10	0,06	0,04	0,03	0,02	-	
	0,023°	*0,03°*	*0,04°*	*0,05°*	*0,06°*	-	
Trimetadion	0,23	0,23	0,22	0,22	-	0,21	**4,22%**
	0,069°	*0,13°*	*0,25°*	*0,37°*	-	*0,52°*	**4,22%**
Trimetafan kamsilat	0,12	0,10	0,10	0,09	0,09	-	
	0,033°	*0,06°*	*0,11°*	*0,15°*	*0,24°*	-	
Trimetobenzamida hidroklorida	0,12	0,10	1,10	0,09	0,08	-	
	0,033°	*0,06°*	*0,10°*	*0,15°*	*0,23°*	-	
Trinatrium edetat (monohidrat)	0,29	0,29	0,28	0,27	-	0,27	**3,31%**
	0,079°	*0,15°*	*0,31°*	*0,47°*	-	*0,52°*	**3,31%**
Triparsamida	0,20	0,20	0,20	0,20	-	0,19	**4,62%**
	0,057°	*0,11°*	*0,22°*	*0,33°*	-	*0,52°*	**4,62%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Tripelenamin hidroklorida	0,38	0,30	0,24	0,20	-	-	
	0,110°	*0,17°*	*0,26°*	*0,35°*	-	-	
Trometamin	0,26	0,26	0,26	0,26	-	0,26	**3,41%**
	0,075°	*0,15°*	*0,30°*	*0,45°*	-	*0,52°*	**3,41%**
Tropakokain hidroklorida	0,30	0,25	0,22	0,20	-	0,18	**4,92%**
	0,085°	*0,14°*	*0,25°*	*0,34°*	-	*0,52°*	**4,92%**
Tropikamida	0,10	0,09	-	-	-	-	
	0,030°	*0,05°*	-	-	-	-	
Tuaminohepatana sulfat	0,28	0,27	0,27	0,27	-	0,26	**3,40%**
	0,078°	*0,15°*	*0,30°*	*0,46°*	-	*0,52°*	**3,40%**
Tubokurarin klorida	0,14	0,13	0,11	0,10	0,09	-	
	0,042°	*0,07°*	*0,12°*	*0,17°*	*0,26°*	-	
Urea	0,55	0,52	-	-	-	0,52	**1,73%**
	0,158°	*0,30°*	-	-	-	0,52°	**1,73%**
Uretan	0,31	0,31	0,31	-	-	0,31	**2,93%**
	0,089°	*0,17°*	*0,35°*	-	-	*0,52°*	**2,93%**
Uridin	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,11	**8,18%**
	0,035°	*0,06°*	*0,13°*	*0,20°*	*0,33°*	*0,52°*	**8,18%**
Valetamat bromida	0,16	0,15	0,15	0,14	0,11	-	
	0,044°	*0,08°*	*0,16°*	*0,23°*	*0,32°*	-	
Vankomisin hidroklorida	0,06	0,05	0,04	0,04	0,04	-	
	0,015°	*0,02°*	*0,04°*	*0,06°*	*0,09°*	-	
Verapamil hidroklorida	0,16	0,13	0,10	0,09	0,07	-	
	0,044°	*0,07°*	*0,12°*	*0,15°*	*0,20°*	-	
Vinbarbital natrium	0,26	0,26	0,26	0,25	-	0,25	**3,55%**
	0,074°	*0,14°*	*0,29°*	*0,44°*	-	*0,52°*	**3,55%**
Vindesin sulfat	0,10	0,08	0,08	0,07	0,07	-	
	0,024°	*0,04°*	*0,08°*	*0,12°*	*0,19°*	-	
Viomisin sulfat	0,08	0,08	0,07	0,07	0,07	-	
	0,025°	*0,04°*	*0,08°*	*0,12°*	*0,19°*	-	
Warfarin natrium	0,18	0,17	0,16	0,15	0,15	0,15	**6,10%**
	0,049°	*0,09°*	*0,18°*	*0,26°*	*0,43°*	*0,52°*	**6,10%**
Xilometazolin hidroklorida	0,22	0,21	0,20	0,20	-	0,19	**4,68%**
	0,065°	*0,12°*	*0,23°*	*0,31°*	-	*0,52°*	**4,68%**

Zat kimia	Kadar larutan, kesetaraan natrium klorida						
	0,5%	1,00%	2,00%	3,00%	5,00%	Pada kadar Isoosmotik	
Zink p-fenosulfonat	0,18	0,18	0,18	0,17	0,17	-	
	0,053°	*0,10°*	*0,19°*	*0,29°*	*0,48°*	-	
Zink klorida	0,66	0,61	-	-	-	-	
	0,190°	*0,35°*	-	-	-	-	
Zink sulfanilat	0,22	0,21	0,20	0,19	0,18	-	
	0,066°	*0,12°*	*0,22°*	*0,32°*	*0,51°*	-	
Zink sulfat	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	0,12	**7,65%**
	0,045°	*0,08°*	*0,15°*	*0,22°*	*0,35°*	*0,52°*	**7,65%**
Zink sulfat, kering	0,24	0,23	0,22	0,21	-	0,20	**4,52%**
	0,072°	*0,13°*	*0,25°*	*0,36°*	-	*0,52°*	**4,52%**

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

TERAWAN AGUS PUTRANTO

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum dan Organisasi
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,

Sundoyo, SH, MKM, M.Hum
NIP 196504081988031002

INDEKS

A

Agar, 69
    serbuk, 69
Air murni, 69
Air steril untuk injeksi, 70
Air steril untuk irigasi, 70
Air untuk injeksi, 71
Akarbosa, 71
    tablet, 73
Albendazol, 73
    tablet, 74
Alendronat natrium, 76
Alfa tokoferol, 79
Aloksiprin, 81
    tablet, 82
Alopurinol, 83
    tablet, 86
Alprazolam, 87
    tablet, 88
Alumina dan magnesia
    suspensi oral, 90
    tablet, 91
Alumina dan magnesia karbonat
    suspensi oral, 91
    tablet, 93
Alumina dan magnesium trisilikat
    suspensi oral, 94
    tablet, 95
Alumina, magnesia, dan kalsium karbonat
    suspensi oral, 96
    tablet kunyah, 97
Alumina, magnesia, dan simetikon
    suspensi oral, 98
    tablet kunyah, 100
Aluminium hidroksida
    gel, 101
Aluminium hidroksida kering
    gel, 102
Amfoterisin B, 103
    salep, 104
    untuk injeksi, 104
Amikasin, 105
Amikasin sulfat, 106
    injeksi, 107
Amilorida hidroklorida, 108
    tablet, 109
Aminofilin, 110
    injeksi, 111
    tablet, 112
    tablet lepas tunda, 113
Amiodaron hidroklorida, 114
    injeksi, 117
Amitriptilin hidroklorida, 119
    tablet, 121
Amlodipin besilat, 122
    tablet, 123
Amodiakuin hidroklorida, 125
    tablet, 126
Amoksisilin, 127
    kapsul, 129
    tablet, 130
    untuk suspensi oral, 131
Amoksisilin natrium, 132
Amoksisilin dan kalium klavulanat
    tablet, 134
    untuk suspensi oral, 135
Amonia, 136
Amonium klorida, 137
Ampisilin, 137
    kapsul, 139
    tablet, 139
    untuk injeksi, 140
    untuk suspensi oral, 141
Ampisilin natrium, 142
Ampisilin dan sulbaktam
    untuk injeksi, 143
Anastrozol, 145
    tablet, 146
Antazolin hidroklorida, 149
Antipirin, 150
Arang jerap, 151
Aripiprazol, 152
    tablet, 153
Artemeter, 156
    injeksi, 157
Artemeter dan lumefantrine
    tablet, 158
Artesunat, 160
    untuk injeksi, 162
Asam alendronat tablet, 77
Asam alginat, 163
Asam aminokaproat, 164
    tablet, 165
Asam aminosalisilat, 166
    tablet, 167
Asam asetat, 169
Asam asetat glasial, 169
Asam asetilsalisilat, 170
    tablet, 171
    tablet lepas tunda, 174
    tablet efervesen, 174
Asam asetilsalisilat didapar
    tablet, 172
Asam askorbat, 175
    injeksi, 176
    tablet, 177
Asam benzoat, 178
Asam benzoat dan salisilat
    salep, 179
Asam folat, 180
    tablet, 181
Asam fosfat, 182
Asam fusidat, 183
    tetes mata, 184
Asam hidroklorida, 185
Asam mefenamat, 186
    kapsul, 187
    tablet, 188
Asam nalidiksat, 188
    tablet, 189
Asam nitrat, 190
Asam retinoat, 191
    gel, 192
    krim, 193
Asam salisilat, 193
    salep, 195
Asam sitrat anhidrat, 195
Asam sitrat monohidrat, 198
Asam sorbat, 200
Asam sulfat, 200
Asam tartrat, 201

Asam traneksamat, 201
injeksi, 203
tablet, 204
Asam undesilenat, 205
Asam ursodeoksikolat, 206
kapsul, 207
Asam valproat, 209
kapsul, 210
larutan oral, 211
Asebutolol hidroklorida, 212
kapsul, 214
tablet, 216
Asetaminofen, 1359
injeksi, 1361
larutan oral, 1362
suspensi oral, 1363
tablet, 1364
Asetaminofen dan kofein
tablet, 1365
Asetazolamida, 217
tablet, 217
untuk injeksi, 218
Asetilkolin klorida, 219
Asetilsistein, 220
larutan, 221
Aseton, 222
Asetosal, 170
tablet, 171
tablet lepas tunda, 174
tablet efervesen, 174
Asetosal didapar
tablet, 172
Asiklovir, 223
krim, 224
salep, 225
tablet, 226
untuk injeksi, 226
Astemizol, 228
tablet, 230
Atenolol, 231
tablet, 232
Atorvastatin kalsium, 233
tablet, 237
Atrakurium besilat, 238
injeksi, 240
Atropin sulfat, 242
injeksi, 242
tablet, 243
tetes mata, 244
Azatadin maleat, 245
Azatioprin, 246
tablet, 248
Azitromisin, 249
kapsul, 253
tablet, 254
untuk injeksi, 258
untuk suspensi oral, 260

B

Barium sulfat, 262
untuk suspensi, 263
Basitrasin, 264
Basitrasin zink, 265
Beklometason dipropionat, 267
Belerang endap, 268
Bentonit, 269
Benzalkonium klorida, 270
Benzatin benzilpenisilin, 271
suspensi untuk injeksi, 272
Benzatin penisilin G, 271
suspensi untuk injeksi, 272
Benzetonium klorida, 273
Benzil alkohol, 274
Benzil benzoat, 275
Benzoil peroksida hidrat, 276
gel, 277
Benzokain, 278
Besi(II) fumarat, 280
tablet, 282
Besi(II) fumarat dan asam folat
tablet, 282
Besi(II) glukonat, 284
tablet, 286
Besi(II) sulfat, 287
larutan oral, 288
tablet, 288
Betahistin hidroklorida, 289
tablet, 290
Betaksolol hidroklorida, 291
Betaksolol
tetes mata, 192
Betametason, 293
tablet, 294
tetes mata, 296
Betametason dipropionat, 297
krim, 299
salep, 300
Betametason natrium fosfat, 300
injeksi, 301
Betametason valerat, 302
krim, 304
salep, 305
Bikalutamida, 307
tablet, 308
Biperiden, 310
Biperiden laktat
injeksi, 311
Bisakodil, 312
supositoria, 313
tablet lepas tunda, 313
Bismut subgalat, 314
Bismut subkarbonat, 315
Bismut subnitrat, 316
Bisoprolol fumarat, 317
tablet, 318
Bleomisin sulfat, 319
untuk injeksi, 321
Brinzolamida, 321
suspensi tetes mata, 323
Bromfeniramin maleat, 325
Bromheksin hidroklorida, 325
Bromokriptin mesilat, 326
tablet, 328
Budesonid, 330
Bupivakain hidroklorida, 332
injeksi, 333
dalam injeksi dekstrosa, 334
Buprenorfin hidroklorida, 336
Buspiron hidroklorida, 337
tablet, 338
Busulfan, 338
tablet, 339
Butil hidroksianisol, 339

Butil hidroksitoluen, 340
Butil paraben, 341

D

Daktinomisin, 341
untuk injeksi, 342
Dapson, 343
tablet, 344
Daunorubisin hidroklorida, 345
untuk injeksi, 346
Deferoksamin mesilat, 347
untuk injeksi, 348
Deksametason, 349
gel, 350
injeksi, 351
tablet, 352
Deksametason asetat, 353
Deksametason natrium fosfat, 354
injeksi, 357
Deksbromfeniramin maleat, 358
Deksklorfeniramin maleat, 359
larutan oral, 360
tablet, 360
Dekspantenol, 362
Dekstran 40, 363
Dekstran 40 dalam dekstrosa
injeksi, 366
Dekstran 40 dalam natrium klorida
injeksi, 367
Dekstran 70, 368
Dekstran 70 dalam dekstrosa
injeksi, 370
Dekstran 70 dalam natrium klorida
injeksi, 370
Dekstrometorfan, 3371
Dekstrometorfan hidrobromida, 372
Dekstrosa, 374
injeksi, 375
Dekualinium klorida, 375
Demeklosiklin hidroklorida, 376
kapsul, 378
Deslanosida, 379
injeksi, 379
Desogestrel, 380
tablet, 381
Desogestrel dan etinil estradiol
tablet, 383
Desoksimetason, 385
gel, 386
krim, 387
salep, 388
Diazepam, 389
injeksi, 390
tablet, 391
Dibekasin sulfat, 392
Dibukain hidroklorida, 393
Didanosin, 394
untuk larutan oral, 396
Didrogesteron, 397
tablet, 398
Dietilkarbamazin sitrat, 398
tablet, 399
Dietilstilbestrol, 400
Difenhidramin hidroklorida, 401
injeksi, 402
larutan oral, 403
Difenhidramin teoklat, 432
tablet, 434
Difenoksilat hidroklorida, 404
Digitalis
tablet, 405
Digitoksin, 405
tablet, 406
Digoksin, 408
injeksi, 409
larutan oral, 410
tablet, 410
Dihidroergotamin mesilat, 412
Dihidrostreptomisin sulfat, 413
Diklofenak kalium, 414
tablet, 415
Diklofenak natrium, 417
tablet lepas tunda, 418
Dikloksasilin natrium, 420
kapsul, 422
untuk suspensi oral, 423
Diltiazem hidroklorida, 423
injeksi, 425
kapsul lepas lambat, 425
tablet, 431
Dimenhidrinat, 432
tablet, 434
Dimerkaprol, 435
Dimetikon, 436
Dinatrium edetat, 437
tetes mata, 439
Dipiridamol, 439
tablet, 440
Disiklomin hidroklorida, 441
Disopiramida, 442
Disopiramida fosfat, 443
kapsul, 443
Dobutamin hidroklorida, 444
injeksi, 446
untuk injeksi, 447
Doksazosin mesilat, 448
tablet, 449
Doksilamin suksinat, 450
Doksisiklin, 451
Doksisiklin hiklat, 452
kapsul, 454
tablet, 455
Doksorubisin hidroklorida, 455
untuk injeksi, 458
Domperidon maleat, 460
suspensi oral, 461
tablet, 462
Donepezil hidroklorida, 463
tablet, 466
Dopamin hidroklorida, 470
injeksi, 471
Droperidol, 472

E

Edrofonium klorida, 473
Efavirenz, 473
kapsul, 476
Efedrin, 479
Efedrin hidroklorida, 479
tablet, 481

Efedrin sulfat, 482
injeksi, 482
Ekonazol nitrat, 483
krim, 484
Emetin hidroklorida, 485
injeksi, 486
Enalapril maleat, 486
tablet, 488
Enfluran, 490
Epinefrin bitartrat, 491
Epinefrin
injeksi, 492
tetes mata, 493
Epirubisin hidroklorida, 494
injeksi, 496
untuk injeksi, 497
Ergokalsiferol, 499
Ergometrin maleat, 501
injeksi, 502
tablet, 503
Ergonovin maleat, 501
injeksi, 502
tablet, 503
Ergotamin tartrat, 504
injeksi, 505
tablet, 506
Ergotamin tartrat dan kofein
tablet, 507
Eritromisin, 511
salep, 513
tablet, 515
Eritromisin etilsuksinat, 515
suspensi oral, 517
tablet, 518
untuk suspensi oral, 519
Eritromisin stearat, 519
tablet, 521
Estradiol, 522
Estradiol benzoat, 523
Estradiol sipionat, 526
Estriol, 527
Estrogen terkonjugasi, 528
tablet, 531
Etakridin laktat, 533
Etambutol hidroklorida, 534
tablet, 535
Etanol, 537
Etanol absolut, 538
Etanol mutlak, 538
Etanol encer, 538
Etenzamida, 538
Eter, 539
Etil klorida, 540
Etilmorfin hidroklorida, 541
Etilparaben, 542
Etinil estradiol, 543
tablet, 544
Etionamida, 546
tablet, 547
Etoksibenzamida, 538
Etoposida, 548
injeksi, 549
kapsul, 551
Etosuksimida, 552
Eukuinin, 971

F

Famotidin, 553
tablet, 555
Feksofenadin hidroklorida, 556
kapsul, 558
tablet, 560
Felodipin, 563
Fenazopiridin hidroklorida, 565
Fenilbutason, 566
tablet, 567
Fenilefrin hidroklorida, 568
Fenilmerkuri asetat, 570
Fenilmerkuri nitrat, 571
Fenilpropanolamin hidroklorida, 572
Feniramin maleat, 573
Fenitoin, 574
suspensi oral, 576
tablet kunyah, 575
Fenitoin natrium, 578
injeksi, 580
kapsul, 581
Fenobarbital, 582
tablet, 583
Fenobarbital natrium, 584
injeksi, 585
untuk injeksi, 586
Fenofibrat, 586
kapsul, 588
tablet, 591
Fenoksimetil penisilin, 1368
tablet, 1371
Fenol, 593
Fenol cair, 594
Fenolftalein, 595
Fenoterol hidrobromida, 596
Fentanil sitrat, 597
injeksi, 598
Finasterid, 599
tablet, 600
Fitomenadion, 601
injeksi, 602
tablet, 603
Fitonadion, 601
injeksi, 602
tablet, 603
Fludarabin fosfat, 604
untuk injeksi, 606
Fludrokortison asetat, 608
Flufenazin dekanoat, 609
Flufenazin enantat, 610
Flufenazin hidroklorida, 611
tablet, 612
Flukloksasilin natrium, 613
Flukonazol, 615
injeksi, 617
kapsul, 621
tablet, 622
Fluokortolon heksanoat, 623
Fluokortolon kaproat, 623
Fluokortolon pivalat, 624
Fluoksetin hidroklorida, 626
kapsul, 627
tablet, 629
Fluoksimesteron, 631
Fluorometolon, 632
suspensi tetes mata, 633
Fluoresein natrium, 634

Fluorourasil, 634
injeksi, 636
Fluosinolon asetonida, 637
krim, 638
salep, 639
Flurazepam hidroklorida, 640
Flurbiprofen natrium, 641
Furosemida, 643
injeksi, 644
tablet, 645

G

Gabapentin, 646
kapsul, 648
Gansiklovir, 650
untuk injeksi, 651
Garam inggris, 1079
Garam oralit, 652
Gel,
Aluminium hidroksida, 101
Aluminium hidroksida kering, 102
Asam retinoat, 192
Benzoil peroksida, 277
Deksametason, 350
Desoksimetason, 386
Klindamisin fosfat, 873
Lidokain hidroklorida, 1037
Lignokain hidroklorida, 1037
Tretinoin, 192
Gelatin, 653
Gemfibrosil, 654
kapsul, 656
tablet, 656
Gemsitabin hidroklorida, 658
untuk injeksi, 660
Gentamisin sulfat, 662
injeksi, 663
krim, 664
salep, 664
salep mata, 665
tetes mata, 665
Gentian violet, 665
Glibenklamida, 667
tablet, 668
Gliburida, 667
tablet, 668
Gliklazida, 671
tablet, 673
Glimepirida, 674
tablet, 676
Glipizida, 677
tablet, 679
Gliseril guaiakolat, 689
tablet, 691
Gliserin, 680
larutan oral, 682
tetes mata, 683
Glisin, 683
Glukosa, 374
injeksi, 375
Gom akasia, 684
serbuk, 685
Gom arab, 684
serbuk, 685
Gonadotropin korionik, 685
untuk injeksi, 686
Griseofulvin, 687
tablet, 688
Guaifenesin, 689
tablet, 691

H

Haloperidol, 692
injeksi, 692
larutan oral, 693
tablet, 694
Halotan, 695
Halsinonida, 696
Heksaklorofen, 697
Hidralazin hidroklorida, 698
Hidrogen peroksida
larutan topikal, 700
Hidrogen peroksida pekat, 701
Hidrokuinon, 701
krim, 702
Hidroklorotiazida, 702
tablet, 704
Hidrokortison, 705
injeksi suspensi, 711
salep, 706
tablet, 707
Hidrokortison asetat, 708
krim, 709
Hidrokortison butirat, 710
Hidroksiprogesteron kaproat, 712
injeksi, 713
Hidroksizin hidroklorida, 714
Hidroksokobalamin, 715
Hiosiamin sulfat, 717
Hiosin butilbromida, 718
injeksi, 719
tablet, 721
Hiosin hidrobromida, 722
injeksi, 723
tablet, 724
Homatropin hidrobromida, 724
tetes mata, 726

I

Ibuprofen, 727
suspensi oral, 728
tablet, 730
Idoksuridin, 732
salep mata, 732
Ifosfamida, 733
untuk injeksi, 735
Ioheksol, 736
injeksi, 739
Iopamidol, 740
injeksi, 742
Iopromida, 743
injeksi, 746
Ikhtamol, 748
Ikhtiol, 748
Imipramin hidroklorida, 749
Indometasin, 750
kapsul, 752

Indometasin natrium, 753
untuk injeksi, 755
Injeksi,
Amikasin sulfat, 107
Aminofilin, 111
Amiodaron hidroklorida, 117
Artemeter, 157
Asam askorbat, 176
Asam traneksamat, 203
Asetaminofen, 1361
Atrakurium besilat, 240
Atropin sulfat, 242
Betametason natrium fosfat, 301
Biperiden laktat, 311
Biru metilen, 1152
Bupivakain hidroklorida, 333
Deksametason, 351
Deksametason natrium fosfat, 357
Dekstrosa, 375
Deslanosida, 379
Diazepam, 390
Difenhidramin hidroklorida, 402
Digoksin, 409
Diltiazem, 425
Dobutamin, 446
Dopamin hidroklorida, 471
Efedrin sulfat, 482
Emetin hidroklorida, 486
Epinefrin, 492
Epirubisin hidroklorida, 496
Ergometrin maleat, 502
Ergonovin maleat, 502
Ergotamin tartrat, 505
Etoposida, 549
Fenitoin natrium, 580
Fenobarbital natrium, 585
Fentanil sitrat, 598
Fitomenadion, 602
Fitonadion, 602
Flukonazol, 617
Fluorourasil, 636
Furosemida, 644
Gentamisin, 633
Glukosa, 375
Haloperidol, 692
Hidroksiprogesteron kaproat, 713
Hiosin butilbromida, 719
Hiosin hidrobromida, 723
Ioheksol, 739
Iopamidol, 742
Iopromida, 746
Irinotekan hidroklorida, 767
Isoksuprin hidroklorida, 769
Kalsium glukonat, 798
Kalsium klorida, 804
Kanamisin sulfat, 809
Karboplatin, 835
Ketamin hidroklorida, 844
Ketorolak trometamin, 852
Klindamisin, 874
Klonidin hidroklorida, 897
Klorfenamin maleat, 921
Klorfeniramin maleat, 921
Klorokuin hidroklorida, 933
Klorpromazin hidroklorida, 935
Kofein sitrat, 956
Kortikotropin, 964
Kotrimoksazol, 1660
Leukovorin kalsium, 1007
Levofloksasin, 1024
Lidokain hidroklorida, 1037
Lidokain hidroklorida dan dekstrosa, 1040
Lidokain hidroklorida dan epinefrin, 1040
Lignokain hidroklorida, 1037
Linkomisin hidroklorida, 1044
Luminal natrium, 585
Magnesium sulfat, 1082
Manitol, 1087
Meperidin hidroklorida, 1379
Menadion, 1107
Metilergometrin maleat, 1135
Metilergonovin maleat, 1135
Metiltionin klorida, 1152
Metoklopramida, 1156
Metoprolol tartrat, 1162
Metotreksat, 1166
Metronidazol, 1168
Midazolam, 1175
Morfin sulfat, 1195
Nalokson hidroklorida, 1201
Nandrolon dekanoat, 1204
Nandrolon fenpropionat, 1206
Natrium bikarnonat, 1223
Natrium hidrogen karbonat, 1223
Natrium klorida, 1227
Natrium klorida majemuk, 1228
Natrium tiosulfat, 1239
Neostigmin metilsulfat, 1244
Nikardipin hidroklorida, 1263
Nimodipin, 1271
Nitrogliserin, 1288
Norepinefrin bitartrat, 1291
Oksaliplatin, 1305
Oksitosin, 1320
Ondansetron, 1334
Paklitaksel, 1349
Pankuronium bromida, 1354
Papaverin hidroklorida, 1356
Parasetamol, 1361
Petidin hidroklorida, 1379
Piridoksin hidroklorida, 1398
Prokain hidroklorida, 1436
Prometazin hidroklorida, 1441
Propranolol hidroklorida, 1454
Protamin sulfat, 1457
Ranitidin hidroklorida, 1465
Ringer, 1228
Ringer laktat, 1230
Salbutamol, 1509
Sefazolin, 1528
Sefoperazon, 1541
Sefotaksim, 1547

Seftazidim, 1563
Seftizoksim, 1568
Seftriakson, 1570
Sianokobalamin, 1593
Siklosporin, 1603
Siprofloksasin, 1617
Sitarabin, 1630
Skopolamin hidrobromida, 723
Streptomisin, 1644
Sufentanil sitrat, 1647
Sulfametoksazol dan trimetoprim, 1660
Terbutalin sulfat, 1693
Testosteron enantat, 1696
Testosteron propionat, 1697
Tiamin hidroklorida, 1710
Tobramisin, 1722
Tramadol hidroklorida, 1735
Verapamil hidroklorida, 1774
Vinkristin sulfat, 1782
Vinorelbin, 1787
Vitamin B_1, 1710
Vitamin B_{12}, 1593
Vitamin C, 176
Vitamin K_1, 602
Zidovudin, 1797

Injeksi suspensi,
Hidrokortison, 711
Medroksiprogesteron asetat, 1094
Metilprednisolon asetat, 1148
Triamsinolon asetonida, 1744

Inositol nikotinat, 756
Iodum, 757
tingtur, 758
Irbesartan, 758
tablet, 760
Irbesartan dan hidroklorotiazida
tablet, 761
Irinotekan hidroklorida, 764
injeksi, 767
Isoksuprin hidroklorida, 768
injeksi, 769
Isoniazid, 770
tablet, 771
Isosorbid dinitrat encer, 773
Isosorbid dinitrat
tablet, 774
tablet lepas lambat, 774
tablet sublingual, 776
Isosorbid mononitrat encer, 777
tablet, 779
tablet lepas lambat, 782

K

Kalamin, 789
Kalium iodida, 789
Kalium klorida, 790
Kalium klorida dalam injeksi natrium klorida, 791
Kalium permanganat, 792
Kalium guaiakolsulfonat, 792
Kalsitriol, 793
Kalsium fosfat dibasa anhidrat, 795
Kalsium hidrogen fosfat anhidrat, 795
Kalsium glukonat, 796
injeksi, 798
Kalsium hidroksida, 799
larutan topikal, 800
Kalsium karbonat, 800
suspensi oral, 801
tablet, 802
Kalsium klorida, 803
injeksi, 804
Kalsium laktat, 805
tablet, 805
Kalsium pantotenat, 806
Kalsium sulfat, 807
Kamfer, 807
Kanamisin sulfat, 808
injeksi, 809
kapsul, 810
untuk injeksi, 811
Kandesartan sileksetil, 811
tablet, 813
Kaolin ringan, 815
Kapesitabin, 816
tablet, 817
Kapreomisin sulfat, 819
untuk injeksi, 820

Kapsul,
Akseroftol, 1789
Amoksisilin, 129
Ampisilin, 139
Asam mefenamat, 187
Asam ursodeoksikolat, 207
Asam valproat, 210
Asebutolol hidroklorida, 214
Azitromisin, 253
Demeklosiklin hidroklorida, 378
Dikloksasilin natrium, 422
Disopiramida fosfat, 443
Doksisiklin hiklat, 454
Efavirenz, 476
Etoposida, 551
Feksofenadin hidroklorida, 558
Fenitoin natrium, 581
Fenofibrat, 588
Flukonazol, 621
Fluoksetin, 627
Gabapentin, 648
Gemfibrosil, 656
Indometasin, 752
Kanamisin sulfat, 810
Ketoprofen, 850
Klindamisin hidroklorida, 878
Klofazimin, 886
Klomipramin hidroklorida, 892
Kloramfenikol, 906
Klordiazepoksida hidroklorida, 916
Linkomisin hidroklorida, 1044
Loperamida hidroklorida, 1051
Nifedipin, 1255
Nitrofurantoin, 1281

Orlistat, 1344
Piroksikam, 1404
Retinol, 1789
Rifampisin, 1483
Rifampisin dan isoniazid, 1487
Sefadroksil, 1517
Sefaklor, 1520
Sefaleksin, 1524
Sefradin, 1559
Sikloserin, 1601
Siklosporin, 1604
Stavudin, 1640
Tetrasiklin hidroklorida, 1705
Vitamin A, 1789
Zidovudin, 1798
Kapsul lepas lambat,
Diltiazem hidroklorida, 425
Kapsul lepas tunda,
Lansoprazol, 994
Omeprazol, 1327
Kaptopril, 821
tablet, 822
Karbamazepin, 824
suspensi oral, 825
tablet, 827
Karbidopa, 830
Karbinoksamin maleat, 831
Karboksimetilselulosa natrium, 832
Karbon dioksida, 833
Karboplatin, 834
injeksi, 835
untuk injeksi, 837
Karvedilol, 838
tablet, 840
Ketamin hidroklorida, 843
injeksi, 844
Ketokonazol, 845
krim, 846
tablet, 848
Ketoprofen, 849
kapsul, 850
Ketorolak trometamin, 851
injeksi, 852
tablet, 853
Kimotripsin, 855
Klaritromisin, 856
untuk suspensi oral, 858
tablet, 859
tablet lepas lambat, 861
Klavulanat kalium, 865
Klemastin fumarat, 868
tablet, 869
Klidinium bromida, 871
Klindamisin fosfat, 872
gel, 873
injeksi, 874
larutan topikal, 875
suspensi topikal, 875
untuk injeksi, 876
Klindamisin hidroklorida, 876
kapsul, 878
Klindamisin palmitat hidroklorida, 879
Klobazam, 880
tablet, 881
Klobetasol propionat, 882
krim, 883
Klofazimin, 884
kapsul, 886
Kloksasilin natrium, 887
Klomifen sitrat, 888
tablet, 890
Klomipramin hidroklorida, 891
kapsul, 892
Klonazepam, 893
tablet, 895
Klonidin hidroklorida, 896
injeksi, 897
tablet, 897
Klopidogrel bisulfat, 899
tablet, 901
Kloral hidrat, 903
Klorambusil, 903
tablet, 904
Kloramfenikol, 905
kapsul, 906
krim, 906
salep mata, 907
tetes mata, 908
tetes telinga, 908
Kloramfenikol natrium suksinat, 909
untuk injeksi, 910
Kloramfenikol palmitat, 911
suspensi oral, 912
Klordiazepoksida, 913
tablet, 914
Klordiazepoksida hidroklorida, 915
kapsul, 916
tablet, 917
Klordiazepoksida hidroklorida dan klidinium bromida kapsul, 918
Klorfenamin maleat, 920
injeksi, 921
tablet, 921
Klorfeniramin maleat, 920
injeksi, 921
tablet, 921
Klorheksidin asetat, 922
Klorheksidin glukonat larutan, 923
Klorheksidin hidroklorida, 926
Klorobutanol, 928
Klorobutanol anhidrat, 928
Klorbutol, 928
Klorbutol anhidrat, 928
Kloroform, 929
Klorokresol, 929
Klorokuin, 930
Klorokuin fosfat, 931
tablet, 932
Klorokuin hidroklorida
injeksi, 933
Klorokuin sulfat, 933
Klorpromazin hidroklorida, 934
injeksi, 935
sirup, 936
tablet, 937
Klorpropamida, 938
tablet, 939
Klortalidon, 940
tablet, 941
Klorzoksazon, 942
tablet, 943
Klotrimazol, 944

krim, 945
larutan topikal, 946
tablet vaginal, 947
Klozapin, 948
tablet, 949
Kodein, 951
Kodein fosfat, 952
tablet, 952
Kodein hidroklorida, 953
Kofein, 955
Kofein sitrat injeksi, 956
Kolekalsiferol, 957
Resin kolestiramin, 958
untuk suspensi oral, 960
Kolistin sulfat, 961
Kolkhisin, 961
tablet, 963
Koloidal atapulgit teraktivasi, 963
Kortikotropin
injeksi, 964
untuk injeksi, 966
Kortison asetat, 967
suspensi steril, 968
Kotrimoksazol
injeksi, 1660
suspensi oral, 1661
tablet, 1663
Krim,
Asam retinoat, 193
Asiklovir, 224
Betametason dipropionat, 299
Betametason valerat, 304
Desoksimetason, 387
Ekonazol nitrat, 484
Fluosinolon asetonida, 638
Gentamisin sulfat, 664
Hidrokuinon, 702
Hidrokortison asetat, 709
Ketokonazol, 846
Klobetasol propionat, 883
Kloramfenikol, 906
Klotrimazol, 945
Mikonazol nitrat, 1177
Mometason furoat, 1191
Nistatin, 1275
Perak sulfadiazin, 1375
Prednisolon, 1424
Tretinoin, 193
Urea, 1757
Kuinidin sulfat, 969
tablet, 971
Kuinin etilkarbonat, 972
Kuinin hidroklorida, 973
Kuinin sulfat, 975
tablet, 976

L

Laktosa anhidrat, 977
Laktosa monohidrat, 978
Laktulosa pekat, 980
Laktulosa larutan, 981
Lamivudin, 982
tablet, 985
Lamivudin dan zidovudin tablet, 986
Lamotrigin, 988
tablet, 990
Lampiran,
<11> Baku Pembanding Farmakope Indonesia, 1811
<21> Peralatan Volumetrik, 1813
<31> Termometer, 1813
<41> Timbangan, 1814
<51> Uji Batas Mikroba, 1815
<61> Uji Efektivitas Antimikroba, 1826
<65> Uji Kinerja Resistensi Indikator Biologi, 1829
<71> Uji Sterilitas, 1832
<81> Desain dan Analisis Penetapan Hayati, 1839
<91> Penetapan Aktivitas Vitamin B_{12}, 1857
<101> Penetapan Golongan Darah ABO Donor, 1860
<111> Penetapan Golongan Rh Donor, 1862
<121> Penetapan Kadar Kalsium Pantotenat, 1864
<131> Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi, 1866
<141> Penetapan Potensi Fraksi Faktor VIII, 1882
<151> Penetapan Potensi Fraksi Faktor IX, 1884
<161> Penetapan Potensi Insulin, 1885
<171> Penetapan Potensi Streptokinase, 1887
<181> Perangkat Infus dan Transfusi, 1888
<191> Uji Daya Hipotensif, 1889
<201> Endotoksin Bakteri, 1890
<211> Uji Hemolisin, 1895
<221> Uji Histamin, 1895
<231> Uji Pirogen, 1896
<241> Uji Reaktivitas Biologi secara in-vitro, 1897
<251> Uji Reaktivitas Biologi secara in-vivo, 1899
<261> Identifikasi Basa Nitrogen Organik, 1905
<271> Identifikasi Tetrasiklin, 1905
<281> Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis, 1906
<291> Uji Identifikasi Umum, 1907
<301> Penetapan Sisa Pemijaran, 1912
<310> Uji Batas 4-Aminofenol dalam Sediaan Mengandung Parasetamol, 1912
<311> Uji Batas 4-Epianhidrotetrasiklin, 1914
<315> Uji Batas Aluminium, 1914
<321> Uji Batas Arsen, 1915
<331> Uji Batas Besi, 1916
<342> Uji Batas Etilen Oksida dan Dioksan, 1917

<351> Uji Batas Kalsium, Kalium dan Natrium, 1919
<361> Uji Batas Klorida dan Sulfat, 1920
<362> Uji Batas Dimetilanilin, 1920
<371> Uji Batas Logam Berat, 1921
<381> Uji Batas Raksa, 1924
<391> Uji Batas Selenium, 1926
<401> Uji Batas Timbal, 1927
<411> Uji Zat Mudah Terarangkan, 1928
<421> Kadar Zink Oksida dalam Massa Perekat, 1928
<431> Kandungan Antiseptik dalam Pembalut, 1928
<441> Kandungan Zat Antimikroba, 1929
<451> Kapasitas Penetralan Asam, 1933
<461> Kelarutan dalam Etanol, 1934
<471> Cemaran Senyawa Organik Mudah Menguap, 1934
<481> Cemaran Umum, 1938
<491> Lemak dan Minyak Lemak, 1939
<501> Pembakaran dengan Labu Oksigen, 1951
<511> Penetapan Kadar Vitamin A, 1952
<521> Penetapan Kadar Antibiotik secara Iodometri, 1966
<531> Penetapan Kadar Barbiturat, 1957
<541> Penetapan Kadar Garam Basa Nitrogen Organik, 1958
<551> Penetapan Kadar Gula Darah, 1958
<561> Penetapan Kadar Kalsiferol, 1960
<571> Penetapan Kadar Kobalamin secara Perunut Radioaktif, 1966
<581> Penetapan Kadar Nitrogen, 1968
<591> Penetapan Kadar Nitrogen dalam Produk Darah, 1969
<601> Penetapan Kadar Riboflavin, 1969
<611> Penetapan Kadar Zink, 1970
<621> Penetapan Kadar Sineol, 1971
<631> Penetapan Kadar Steroid, 1971
<641> Penetapan Kadar Steroid Tunggal, 1971
<651> Penetapan Kadar Tiamin, 1972
<661> Penetapan Penisilin G, 1973
<671> Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia, 1973
<711> Titrimetri, 1975
<721> Tutup Elastomerik untuk Injeksi, 1981
<731> Uji Bahan Tambahan dalam Vaksin dan Imunoserum, 1986
<741> Analisis Termal, 1987
<751> Bahan Partikulat dalam Injeksi, 1990
<761> Beban Regang Minimum, 2001
<771> Bobot per Satuan Luas, 2001
<780> Daya Kait Jarum Bedah, 2002
<781> Daya Regang Benang Bedah, 2003
<791> Daya Rekat, 2004
<801> Diameter Benang Bedah, 2005
<811> Difraksi Sinar-X, 2005
<821> Elastisitas, 2008
<831> Elektroforesis, 2008
<835> Estimasi Distribusi Ukuran Partikel dengan Pengayak Analitik, 2012
<841> Identifikasi Serat, 2016
<851> Indeks Pengembangan, 2016
<861> Isi Minimum, 2017
<871> Jumlah Benang per Satuan Panjang, 2018
<875> Karbon Organik Total, 2018
<881> Kejernihan Larutan, 2020
<891> Kerapatan Serbuk Ruahan dan Serbuk Mampat, 2023
<901> Kesempurnaan Melarut, 2025
<911> Keseragaman Sediaan, 2025
<921> Ketahanan terhadap Air, 2029
<925> Konduktivitas Air, 2029
<931> Kromatografi, 2032
<941> Osmolalitas dan Osmolaritas, 2046
<951> Panjang Serat, 2048
<961> Pelepasan Obat, 2050
<971> Penetapan Batas Flokulasi Vaksin dan Toksin Difteri, 2054
<981> Penetapan Bobot Jenis, 2054
<991> Penetapan Bobot per Mililiter, 2055
<1001> Penetapan Indeks Bias, 2055
<1011> Penetapan Jarak Destilasi, 2055
<1021> Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur, 2056
<1031> Penetapan Kadar Air, 2059
<1041> Penetapan Kadar Etanol, 2062
<1051> Penetapan Kekentalan, 2064

<1061> Penetapan Partikel Logam dalam Salep Mata, 2065
<1071> Penetapan pH, 2066
<1076> Mikroskopi Optik, 2067
<1081> Penetapan Rotasi Optik, 2069
<1091> Penetapan Sifat Hablur, 2071
<1101> Penetapan Suhu Beku, 2071
<1111> Penetapan Susut Pemijaran, 2072
<1121> Penetapan Susut Pengeringan, 2072
<1131> Penetapan Volume Injeksi dalam Wadah, 2073
<1141> Pengayak dan Derajat Halus Serbuk, 2073
<1151> Permeabilitas Uap Air, 2075
<1161> Polarografi, 2075
<1171> Radioaktivitas, 2079
<1191> Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya, 2089
<1201> Spektrometri Massa, 2098
<1211> Uji Aerosol, 2101
<1221> Uji Daya Serap, 2111
<1231> Uji Disolusi, 2111
<1241> Uji Salep Mata, 2119
<1251> Uji Waktu Hancur, 2119
<1261> Volume Terpindahkan, 2121
<1271> Wadah, 2124
<1281> Uji Kinerja Wadah, 2129
<1291> Warna dan Akromisitas, 2133
<1301> Zat Larut dalam Air, 2135
<1311> Zat Larut dalam Eter, 2136
<1321> Indikator Biologik untuk Sterilisasi, 2136
<1331> Pencucian Peralatan Kaca, 2141
<1341> Pengukuran Warna dengan Instrumen, 2141
<1342> Penimbangan pada Timbangan Analitik, 2143
<1351> Pertimbangan tentang Stabilitas dalam Pemberian Obat, 2149
<1352> Praktek Laboratorium Mikrobiologi yang Baik, 2154
<1353> Prosedur Disolusi: Pengembangan dan Validasi, 2159
<1371> Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas Bahan Kompendia, 2167
<1381> Validasi Prosedur dalam Farmakope, 2176
<1382> Verifikasi Prosedur dalam Farmakope, 2179
Lanolin, 1000
Lansoprazol, 993
kapsul lepas tunda, 994
Larutan,
Asetilsistein, 221
Klorheksidin glukonat, 923
Laktulosa, 981
Larutan oral,
Asam valproat, 211
Asetaminofen, 1362
Besi(II) sulfat, 288
Deksklorfeniramin maleat, 360
Difenhidramin hidroklorida, 403
Digoksin, 410
Gliserin, 682
Haloperidol, 693
Levofloksasin, 1025
Loratadin, 1060
Metadon hidroklorida, 1122
Metoklopramida, 1158
Ondansetron, 1335
Parasetamol, 1362
Piperazin sitrat, 1390
Prometazin hidroklorida, 1442
Salbutamol, 1511
Setirizin hidroklorida, 1588
Siklosporin, 1606
Zidovudin, 1799
Zink asetat, 1803
Zink sulfat, 1805
Larutan oral-topikal,
Lidokain hidroklorida, 1038
Lignokain hidroklorida, 1038
Larutan topikal,
Hidrogen peroksida, 700
Kalsium hidroksida, 800
Klindamisin fosfat, 875
Klotrimazol, 946
Povidon iodum, 1413
Leflunomida, 996
tablet, 998
Lemak bulu domba, 1000
Letrozol, 1003
tablet, 1004
Leukovorin kalsium, 1006
injeksi, 1007
tablet, 1008
Leuprorelin, 1009
untuk injeksi, 1011
Levamisol hidroklorida, 1013
tablet, 1014
Levetirasetam, 1015
tablet, 1017
Levodopa, 1020
Levofloksasin, 1021
injeksi, 1024
larutan oral, 1025
tablet, 1026
Levonorgestrel, 1028
Levonorgestrel dan etinil estradiol
tablet, 1029
Levotiroksin natrium, 1030
tablet, 1033
Lidokain hidroklorida, 1036
gel, 1037
injeksi, 1037
larutan oral-topikal, 1038
Lidokain hidroklorida dan dekstrosa
injeksi, 1040
Lidokain hidroklorida dan epinefrin
injeksi, 1040

Lignokain hidroklorida, 1036
gel, 1037
injeksi, 1037
larutan oral-topikal, 1038
Linestrenol, 1042
Linkomisin hidroklorida, 1043
injeksi, 1044
kapsul, 1044
Lisin asetat, 1045
Lisinopril, 1046
tablet, 1047
Litium karbonat, 1049
tablet, 1050
Loperamida hidroklorida, 1051
kapsul, 1051
tablet, 1052
Lopinavir, 1053
Lopinavir dan ritonavir
tablet, 1055
Loratadin, 1058
larutan oral, 1060
tablet, 1061
Lorazepam, 1063
tablet, 1064
Losartan kalium, 1066
tablet, 1068
Losio,
Nistatin, 1275
Lovastatin, 1071
tablet, 1073
Lumefantrin, 1075
Luminal, 582
tablet, 583
Luminal natrium, 584
injeksi, 585
untuk injeksi, 586

M

Magnesium hidroksida, 1076
Magnesium karbonat, 1077
Magnesium oksida, 1078
Magnesium stearat, 1080
Magnesium sulfat, 1080
injeksi, 1082
Magnesium trisilikat, 1082
Makrogol, 1406
Makrogol 400, 1409
Malam kuning, 1083
Malam putih, 1084
Mangan sulfat, 1084
Manitol, 1085
injeksi, 1087
Maprotilin hidroklorida, 1088
tablet, 1089
Mebendazol, 1090
suspensi oral, 1091
tablet, 1091
Medroksiprogesteron asetat, 1093
injeksi suspensi, 1094
tablet, 1095
Meksiletin hidroklorida, 1096
Melfalan, 1098
tablet, 1099
Meloksikam, 1100
suspensi oral, 1103
tablet, 1105
Menadion, 1107
injeksi, 1107
Menadion natrium bisulfit, 1108
Mentol, 1109
Meperidin hidroklorida, 1378
injeksi, 1379
Mepiramin maleat, 1110
Meprobamat, 1111
Merkaptopurin, 1113
tablet, 1114
Meropenem, 1116
untuk injeksi, 1119
Mestranol, 1121
Metadon hidroklorida, 1122
larutan oral, 1122
tablet, 1123
Metamizol natrium, 1124
tablet, 1125
Metampiron, 1124
tablet, 1125
Metaproterenol sulfat, 1126
Metenamin, 1127
Metenamin mandelat, 1128
tablet, 1129
Metformin hidroklorida, 1129
tablet, 1130
Metildopa, 1132
tablet, 1133
Metilergometrin maleat, 1134
injeksi, 1135
tablet, 1136
Metilergonovin maleat, 1134
injeksi, 1135
tablet, 1136
Metilfenidat hidroklorida, 1137
tablet lepas lambat, 1139
Metilparaben, 1144
Metilprednisolon, 1144
tablet, 1145
Metilprednisolon asetat, 1146
injeksi suspensi, 1148
Metilselulosa, 1148
Metiltestosteron, 1150
Metiltionin klorida, 1151
injeksi, 1152
Metil salisilat, 1153
Metionin, 1154
Metoklopramida hidroklorida, 1155
injeksi, 1156
larutan oral, 1158
tablet, 1159
Metoksalen, 1160
Metoprolol tartrat, 1161
injeksi, 1162
tablet, 1163
Metotreksat, 1165
injeksi, 1166
tablet, 1166
Metronidazol, 1167
injeksi, 1168
tablet, 1170
Metronidazol benzoat, 1172
suspensi oral, 1173
Midazolam, 1174
injeksi, 1175

Mikonazol nitrat, 1176
krim, 1177
serbuk topikal, 1178
Minosiklin hidroklorida, 1179
Minyak ikan, 1180
Minyak jarak, 1180
Minyak mineral, 1181
Minyak permen, 1182
Minyak zaitun, 1183
Mitomisin, 1184
untuk injeksi, 1185
Moksifloksasin hidroklorida, 1186
tetes mata, 1188
Mometason furoat, 1190
krim, 1191
Morfin hidroklorida, 1192
Morfin sulfat, 1193
injeksi, 1195

N

Nadolol, 1196
tablet, 1197
Nafazolin hidroklorida, 1198
Nafazolin nitrat, 1199
Nalokson hidroklorida, 1200
injeksi, 1201
Nandrolon dekanoat, 1203
injeksi, 1204
Nandrolon fenpropionat, 1205
injeksi, 1206
Naproksen, 1207
Naproksen natrium, 1208
tablet, 1209
Natamisin, 1211
suspensi tetes mata, 1212
Natrium aminosalisilat, 1212
tablet, 1214
Natrium askorbat, 1215
Natrium benzoat, 1215
Natrium bikarbonat, 1219
injeksi, 1223
tablet, 1224
Natrium fluorida, 1216
Natrium fusidat, 1217
salep, 1218
Natrium hidrogen karbonat, 1219
injeksi, 1233
tablet, 1224
Natrium hidroksida, 1224
Natrium klorida, 1225
injeksi, 1227
Natrium klorida majemuk injeksi, 1228
Natrium lauril sulfat, 1232
Natrium metabisulfit, 1233
Natrium nitroprusida, 1234
untuk injeksi, 1235
Natrium salisilat, 1236
Natrium sitrat, 1237
Natrium tetraborat, 1238
Natrium tiosulfat, 1239
injeksi, 1239
Neomisin sulfat, 1240
untuk injeksi, 1244
Neomisin sulfat dan polimiksin B sulfat
salep mata, 1240
tetes mata, 1241
Neomisin sulfat, polimiksin B sulfat, dan basitrasin zink
salep mata, 1241
Neomisin sulfat, polimiksin B sulfat, dan deksametason
suspensi tetes mata, 1242
Neomisin sulfat, polimiksin B sulfat, dan hidrokortison
tetes telinga, 1243
Neostigmin bromida, 1244
tablet, 1245
Neostigmin metilsulfat, 1246
injeksi, 1246
Nevirapin, 1247
suspensi oral, 1249
tablet, 1251
Niasinamida, 1267
tablet, 1268
Nifedipin, 1253
kapsul, 1255
tablet, 1257
tablet lepas lambat, 1258
Nikardipin hidroklorida, 1262
injeksi, 1263
Niketamida, 1266
Nikotinamida, 1267
tablet, 1268
Nikotinil alkohol tartrat, 1268
Nimodipin, 1269
injeksi, 1271
tablet, 1272
Nipasol, 1448
Nistatin, 1273
krim, 1275
losio, 1275
salep, 1275
suspensi oral, 1275
tablet, 1276
tablet vaginal, 1276
Nitrazepam, 1277
tablet, 1278
Nitrofurantoin, 1279
kapsul, 1281
tablet, 1285
Nitrogliserin encer, 1287
injeksi, 1288
tablet sublingual, 1289
Norepinefrin bitartrat, 1290
injeksi, 1291
Noretindron, 1292
tablet, 1293
Noretisteron, 1292
tablet, 1293
Norgestrel, 1295
Nortriptilin hidroklorida, 1296
Noskapin, 1297

O

Ofloksasin, 1298
tablet, 1299
Oksaliplatin, 1301
injeksi, 1305
untuk injeksi, 1307

Oksigen, 1310
Oksigen 93%, 1311
Oksimetazolin hidroklorida, 1312
tetes hidung, 1312
tetes mata, 1313
Oksitetrasiklin, 1313
Oksitetrasiklin hidroklorida, 1315
untuk injeksi, 1316
Oksitetrasiklin hidroklorida dan hidrokortison
salep, 1317
Oksitetrasiklin hidroklorida dan polimiksin B sulfat
salep, 1318
Oksitosin, 1318
injeksi, 1320
Oksprenolol hidroklorida, 1321
Olopatadin hidroklorida, 1322
tetes mata, 1323
Omeprazol, 1325
kapsul lepas tunda, 1327
tablet lepas tunda, 1330
Ondansetron hidroklorida, 1332
injeksi, 1334
larutan oral, 1335
tablet, 1337
Orlistat, 1340
kapsul, 1344

P

Paklitaksel, 1345
injeksi, 1349
Pankreatin, 1350
Pankuronium bromida, 1353
injeksi, 1354
Papaverin hidroklorida, 1356
injeksi, 1356
tablet, 1357
Parafin, 1358
Paraformaldehida, 1359
Parasetamol, 1359
injeksi, 1361
larutan oral, 1362
suspensi oral, 1363
tablet, 1364
Parasetamol dan kofein
tablet, 1365
Paromomisin sulfat, 1366
Pati beras, 1367
Pati gandum, 1367
Pati jagung, 1367
Pati kentang, 1367
Pati singkong, 1368
PEG, 1406
Pektin, 1368
Penisilin V, 1369
tablet, 1371
Pentoksifilin, 1371
Perak nitrat, 1373
Perak sulfadiazin, 1373
krim, 1375
Perfenazin, 1376
tablet, 1377
Petidin hidroklorida, 1378
injeksi, 1379
Pilokarpin hidroklorida, 1380
tetes mata, 1381
Pilokarpin nitrat, 1382
tetes mata, 1383
Pindolol, 1383
Pioglitazon hidroklorida, 1384
tablet, 1386
Piperazin, 1388
Piperazin sitrat, 1389
larutan oral, 1390
tablet, 1390
Pirantel pamoat, 1391
suspensi oral, 1393
Pirasetam, 1394
Pirazinamida, 1395
tablet, 1396
Piridoksin hidroklorida, 1397
injeksi, 1398
tablet, 1399
Piridostigmin bromida, 1400
tablet, 1401
Pirilamin maleat, 1110
Pirimetamin, 1402
Piroksikam, 1403
kapsul, 1404
tablet, 1405
Polietilen glikol, 1406
Polietilen glikol 400, 1409
Polimiksin B sulfat, 1410
untuk injeksi, 1411
Polisorbat 20, 1411
Polisorbat 60, 1412
Polisorbat 80, 1412
Povidon iodum, 1413
larutan topikal, 1413
Pravastatin natrium, 1414
tablet, 1416
Prazikuantel, 1418
tablet, 1419
Prazosin hidroklorida, 1420
tablet, 1421
Prednisolon, 1422
krim, 1424
tablet, 1424
Prednisolon asetat, 1425
suspensi tetes mata, 1427
Prednison, 1427
tablet, 1429
Primakuin fosfat, 1430
tablet, 1431
Probenesid, 1432
tablet, 1434
Progesteron, 1434
Prokain hidroklorida, 1435
injeksi, 1436
Prokain penisilin G, 1437
Prokainamida hidroklorida, 1439
Prometazin hidroklorida, 1440
injeksi, 1441
larutan oral, 1442
tablet, 1443
Prometazin teoklat, 1444
Propantelin bromida, 1445
Propilen glikol, 1446
Propiliodon, 1448
Propilparaben, 1448
Propiltiourasil, 1449
tablet, 1449

Propofol, 1450
Propranolol hidroklorida, 1453
injeksi, 1454
tablet, 1455
Protamin sulfat, 1456
injeksi, 1457
Pseudoefedrin hidroklorida, 1458

R

Ramipril, 1459
tablet, 1462
Ranitidin hidroklorida, 1464
injeksi, 1465
tablet, 1466
Repaglinida, 1467
tablet, 1469
Reserpin, 1471
tablet, 1472
Resorsin, 1474
Resorsinol, 1474
Retinol, 1788
kapsul, 1789
Ribavirin, 1475
tablet, 1476
Riboflavin, 1478
Riboflavin 5’-natrium fosfat, 1479
Rifampisin, 1481
kapsul, 1483
suspensi oral, 1484
tablet, 1485
untuk injeksi, 1486
Rifampisin dan isoniazid
kapsul, 1487
Rifampisin, isoniazid, dan pirazinamida
tablet, 1489
Rifampisin, isoniazid, pirazinamida dan etambutol hidroklorida
tablet, 1491
Ringer injeksi, 1228
Ringer laktat injeksi, 1230
Risedronat natrium, 1492
tablet, 1495
Risperidon, 1497
tablet, 1498
Ritonavir, 1500
Rivanol, 533
Rosuvastatin kalsium, 1502
tablet, 1503

S

Sakarin, 1505
Sakarin natrium, 1506
Sakarosa, 1507
Salbutamol, 1508
Salbutamol sulfat, 1508
injeksi, 1509
larutan oral, 1511
tablet, 1512
Salep,
Amfoterisin B, 104
Asam benzoat dan salisilat, 179
Asam salisilat, 195
Asiklovir, 225
Betametason dipropionat, 300
Betametason valerat, 305
Desoksimetason, 388
Eritromisin, 513
Fluosinolon asetonida, 639
Gentamisin sulfat, 664
Hidrokortison, 706
Natrium fusidat, 1218
Nistatin, 1275
Oksitetrasiklin hidroklorida dan hidrokortison, 1317
Oksitetrasiklin hidroklorida dan polimiksin B sulfat, 1318
Salep mata,
Gentamisin sulfat, 665
Idoksuridin, 732
Kloramfenikol, 907
Neomisin sulfat dan polimiksin B sulfat, 1240
Neomisin sulfat, polimiksin B sulfat, dan basitrasin zink, 1241
Sulfasetamida natrium, 1668
Tetrasiklin hidroklorida, 1707
Tobramisin, 1723
Salisilamida, 1514
Sefadroksil, 1515
kapsul, 1517
tablet, 1517
untuk suspensi oral, 1518
Sefaklor, 1518
kapsul, 1520
untuk suspensi oral, 1521
Sefaleksin, 1522
Sefaleksin hidroklorida, 1523
kapsul, 1524
tablet, 1525
untuk suspensi oral, 1525
Sefamandol nafat, 1526
untuk injeksi, 1527
Sefazolin, 1528
injeksi, 1530
Sefazolin natrium, 1530
untuk injeksi, 1533
Sefepim hidroklorida, 1534
untuk injeksi, 1536
Sefiksim, 1537
tablet, 1539
untuk suspensi oral, 1540
Sefoperazon natrium, 1540
injeksi, 1541
untuk injeksi, 1542
Sefoperazon natrium dan sulbaktam natrium untuk injeksi, 1543
Sefotaksim natrium, 1544
injeksi, 1547
untuk injeksi, 1548
Sefotiam hidroklorida, 1549
untuk injeksi, 1550
Sefpodoksim prosektil, 1551
tablet, 1553
Sefprozil, 1554
tablet, 1555
untuk suspensi oral, 1557

Sefradin, 1558
kapsul, 1559
tablet, 1560
untuk injeksi, 1561
untuk suspensi oral, 1561
Seftazidim, 1562
injeksi, 1563
untuk injeksi, 1564
Seftizoksim natrium, 1567
injeksi, 1568
untuk injeksi, 1568
Seftriakson natrium, 1569
injeksi, 1570
untuk injeksi, 1571
Sefuroksim aksetil, 1573
tablet, 1574
Sefuroksim natrium, 1575
untuk injeksi, 1576
Selenium sulfida, 1577
Serbuk,
Agar, 69
Gom akasia, 685
Gom arab, 685
Serbuk topikal,
Mikonazol nitrat, 1178
Sertralin hidroklorida, 1578
tablet, 1581
Setil alkohol, 1584
Setilpiridinium klorida, 1585
Setirizin hidroklorida, 1585
larutan oral, 1588
tablet, 1589
Setrimida, 1591
Sianokobalamin, 1591
injeksi, 1593
tablet, 1593
Siklofosfamida, 1595
tablet, 1597
untuk injeksi, 1599
Sikloserin, 1600
kapsul, 1601
Siklosporin, 1601
injeksi, 1603
kapsul, 1604
larutan oral, 1606
Silostazol, 1607
tablet, 1609
Simetidin, 1610
tablet, 1611
Simetikon, 1611
Simvastatin, 1613
tablet, 1614
Siprofloksasin hidroklorida, 1615
injeksi, 1617
tablet, 1619
tetes mata, 1619
Siproheptadin hidroklorida, 1620
tablet, 1622
Sisplatin, 1622
untuk injeksi, 1625
Sistein hidroklorida, 1628
Sitarabin, 1629
injeksi, 1630
untuk injeksi, 1631
Skopolamin hidrobromida, 722
injeksi, 723
tablet, 724
Sorbitol, 1632
Spiramisin, 1633
Spironolakton, 1635
tablet, 1636
Spon gelatin, 1636
Stanozolol, 1638
Stavudin, 1639
kapsul, 1640
untuk larutan oral, 1642
Streptomisin sulfat, 1643
injeksi, 1644
untuk injeksi, 1645
Sufentanil sitrat, 1646
injeksi, 1647
Sukralfat, 1648
tablet, 1650
Sulbaktam natrium, 1651
Sulfadiazin, 1652
tablet, 1653
Sulfadimidin, 1654
Sulfadoksin, 1654
Sulfadoksin dan pirimetamin
tablet, 1656
Sulfamerazin, 1657
Sulfametazin, 1654
Sulfametizol, 1657
Sulfametoksazol, 1659
Sulfametoksazol dan trimetoprim
injeksi, 1660
suspensi oral, 1661
tablet, 1663
Sulfasalazin, 1664
tablet lepas tunda, 1665
Sulfasetamida, 1666
Sulfasetamida natrium, 1667
salep mata, 1668
tetes mata, 1669
Sumatriptan, 1670
Sumatripan suksinat, 1672
Supositoria,
Bisakodil, 313
Suspensi oral,
Alumina dan magnesia, 90
Alumina dan magnesium karbonat, 91
Alumina dan magnesium trisilikat, 94
Alumina, magnesia, dan kalsium karbonat, 96
Alumina, magnesia, dan simetikon, 98
Asetaminofen, 1363
Domperidon, 461
Eritromisin etilsuksinat, 517
Fenitoin, 576
Ibuprofen, 728
Kalsium karbonat, 801
Karbamazepin, 825
Kloramfenikol palmitat, 912
Kotrimoksazol, 1661
Mebendazol, 1091
Meloksikam, 1103
Metronidazol, 1173
Nevirapin, 1249
Nistatin, 1275
Parasetamol, 1363
Pirantel pamoat, 1393
Rifampisin, 1484

Sulfametoksazol dan trimetoprim, 1661

Suspensi steril,

Kortison asetat, 968

Suspensi tetes mata,

Brinzolamida, 323
Fluorometolon, 633
Natamisin, 1212
Neomisin sulfat, polimiksin B sulfat, dan deksametason, 1242
Prednisolon asetat, 1427

Suspensi topikal,

Klindamisin fosfat, 875

Suspensi untuk injeksi,

Benzatin benzilpenisilin, 272
Benzatin penisilin G, 272

T

Tablet,

Akarbosa, 73
Albendazol, 74
Aloksiprin, 82
Alopurinol, 86
Alprazolam, 88
Alumina dan magnesia, 91
Alumina dan magnesium karbonat, 93
Alumina dan magnesium trisilikat, 95
Amilorida hidroklorida, 108
Aminofilin, 112
Amitriptilin hidroklorida, 121
Amlodipin besilat, 123
Amodiakuin hidroklorida, 126
Amoksisilin, 130
Amoksisilin dan kalium klavulanat, 134
Ampisilin, 139
Anastrozol, 146
Antalgin, 1125
Aripiprazol, 153
Artemeter dan lumefantrin, 158
Asam alendronat, 77
Asam aminokaproat, 165
Asam aminosalisilat, 167
Asam asetilsalisilat, 171
Asam asetilsalisilat didapar, 172
Asam askorbat, 177
Asam folat, 181
Asam mefenamat, 188
Asam nalidiksat, 189
Asam traneksamat, 204
Asebutolol hidroklorida, 216
Asetaminofen, 1364
Asetaminofen dan kofein, 1365
Asetazolamida, 217
Asetosal, 171
Asetosal didapar, 172
Asiklovir, 226
Astemizol, 230
Atenolol, 232
Atorvastatin kalsium, 237
Atropin sulfat, 243
Azatioprin, 248
Azitromisin, 254
Besi(II) fumarat, 282
Besi(II) fumarat dan asam folat, 282
Besi(II) glukonat, 286
Besi(II) sulfat, 288
Betahistin hidroklorida, 290
Betametason, 294
Bikalutamida, 308
Bisoprolol fumarat, 318
Bromokriptin mesilat, 328
Buspiron hidroklorida, 338
Busulfan, 339
Dapson, 344
Deksametason, 352
Deksklorfeniramin maleat, 360
Desogestrel, 381
Desogestrel dan etinil estradiol, 383
Diazepam, 391
Didrogesteron, 398
Dietilkarbamazin sitrat, 399
Difenhidramin teoklat, 434
Digitalis, 405
Digitoksin, 406
Digoksin, 410
Diklofenak kalium, 415
Diltiazem hidroklorida, 431
Dimenhidrinat, 434
Dipiridamol, 440
Doksazosin, 449
Doksisiklin hiklat, 455
Domperidon, 462
Donepezil hidroklorida, 466
Efedrin hidroklorida, 481
Enalapril maleat, 488
Ergometrin maleat, 503
Ergonovin maleat, 503
Ergotamin tartrat, 506
Ergotamin tartrat dan kofein, 507
Eritromisin, 515
Eritromisin etilsuksinat, 518
Eritromisin stearat, 521
Estrogen terkonjugasi, 531
Etambutol hidroklorida, 535
Etinil estradiol, 543
Etionamida, 547
Famotidin, 555
Feksofenadin hidroklorida, 560
Fenilbutason, 567
Fenobarbital, 583
Fenofibrat, 591
Fenoksimetil penisilin, 1371
Finasterid, 600
Fitomenadion, 603
Fitonadion, 603
Flufenazin hidroklorida, 612
Flukonazol, 622
Fluoksetin, 629
Furosemida, 645

Gemfibrosil, 656
Glibenklamida, 668
Gliburida, 668
Gliklazida, 673
Glimepirida, 676
Glipizida, 679
Gliseril guaiakolat, 691
Griseofulvin, 688
Guaifenesin, 691
Haloperidol, 694
Hidroklorotiazida, 704
Hidrokortison, 707
Hiosin butilbromida, 721
Hiosin hidrobromida, 724
Ibuprofen, 730
Irbesartan, 760
Irbesartan dan hidroklorotiazida, 761
Isoniazid, 771
Isosorbid dinitrat, 774
Isosorbid mononitrat, 779
Kalsium karbonat, 802
Kalsium laktat, 805
Kandesartan sileksetil, 813
Kapesitabin, 814
Kaptopril, 822
Karbamazepin, 827
Karvedilol, 840
Ketokonazol, 848
Ketorolak trometamin, 853
Klaritromisin, 859
Klemastin fumarat, 869
Klobazam, 881
Klomifen sitrat, 890
Klonazepam, 895
Klonidin hidroklorida, 897
Klopidogrel, 901
Klorambusil, 904
Klordiazepoksida, 914
Klordiazepoksida hidroklorida, 917
Klorfenamin maleat, 921
Klorfeniramin maleat, 921
Klorokuin fosfat, 932
Klorpromazin hidroklorida, 937
Klorpropamida, 939
Klortalidon, 941
Klorzoksazon, 943
Klozapin, 949
Kodein fosfat, 952
Kolkhisin, 963
Kotrimoksazol, 1663
Kuinidin sulfat, 971
Kuinin sulfat, 976
Lamivudin, 985
Lamivudin dan zidovudin, 986
Lamotrigin, 990
Leflunomida, 998
Letrozol, 1004
Leukovorin kalsium, 1008
Levamisol hidroklorida, 1014
Levetirasetam, 1017
Levofloksasin, 1026
Levonorgestrel dan etinil estradiol, 1029
Levotiroksin natrium, 1033
Lisinopril, 1047
Litium karbonat, 1050
Loperamida hidroklorida, 1052
Lopinavir dan ritonavir, 1055
Loratadin, 1061
Lorazepam, 1064
Losartan kalium, 1068
Lovastatin, 1073
Luminal, 583
Maprotilin hidroklorida, 1089
Mebendazol, 1091
Medroksiprogesteron asetat, 1095
Melfalan, 1099
Meloksikam, 1105
Merkaptopurin, 1114
Metadon hidroklorida, 1123
Metamizol natrium, 1125
Metampiron, 1125
Metenamin mandelat, 1129
Metformin hidroklorida, 1130
Metildopa, 1133
Metilergometrin maleat, 1136
Metilergonovin maleat, 1136
Metilprednisolon, 1145
Metoklopramida, 1159
Metoprolol tartrat, 1163
Metotreksat, 1166
Metronidazol, 1170
Nadolol, 1197
Naproksen natrium, 1209
Natrium aminosalisilat, 1214
Natrium bikarbonat, 1224
Natrium hidrogen karbonat, 1224
Neostigmin bromida, 1245
Nevirapin, 1251
Niasinamida, 1268
Nifedipin, 1257
Nikotinamida, 1268
Nimodipin, 1272
Nistatin, 1276
Nitrazepam, 1278
Nitrofurantoin, 1285
Noretindron, 1293
Noretisteron, 1293
Ofloksasin, 1299
Ondansetron, 1337
Papaverin hidroklorida, 1357
Parasetamol, 1364
Parasetamol dan kofein, 1365
Penisilin V, 1371
Perfenazin, 1377
Pioglitazon, 1386
Piperazin sitrat, 1390
Pirazinamida, 1396
Piridoksin hidroklorida, 1399
Piridostigmin bromida, 1401
Piroksikam, 1405
Pravastatin natrium, 1416
Prazikuantel, 1419
Prazosin hidroklorida,
Prednisolon, 1424
Prednison, 1429
Primakuin fosfat, 1431

Probenesid, 1434
Prometazin hidroklorida, 1443
Propiltiourasil, 1449
Propranolol hidroklorida, 1455
Ramipril, 1462
Ranitidin hidroklorida, 1466
Repaglinida, 1469
Reserpin, 1472
Ribavirin, 1476
Rifampisin, 1485
Rifampisin, isoniazid, dan pirazinamida, 1489
Rifampisin, isoniazid, pirazinamida dan etambutol hidroklorida, 1491
Risedronat natrium, 1495
Risperidon, 1498
Rosuvastatin, 1503
Salbutamol, 1512
Sefadroksil, 1517
Sefaleksin, 1525
Sefiksim, 1539
Sefpodoksim prosektil, 1553
Sefprozil, 1555
Sefradin, 1560
Sefuroksim aksetil, 1574
Sertralin hidroklorida, 1585
Setirizin hidroklorida, 1589
Sianokobalamin, 1593
Siklofosfamida, 1597
Silostazol, 1609
Simetidin, 1611
Simvastatin, 1614
Siprofloksasin, 1619
Siproheptadin hidroklorida, 1622
Skopolamin hidrobromida, 724
Spironolakton, 1636
Sukralfat, 1650
Sulfadiazin, 1653
Sulfadoksin dan pirimetamin, 1656
Sulfametoksazol dan trimetoprim, 1663
Tamoksifen sitrat, 1676
Telmisartan, 1678
Teofilin, 1682
Terazosin, 1686
Terbinafin, 1690
Terbutalin sulfat, 1694
Tiamin hidroklorida, 1711
Tolbutamid, 1726
Topiramat, 1730
Tramadol hidroklorida, 1736
Triamsinolon, 1742
Trifluoperazin hidroklorida, 1746
Triheksifenidil hidroklorida, 1748
Trimetoprim, 1750
Valgansiklovir, 1762
Valsartan, 1766
Verapamil hidroklorida, 1776
Vitamin B_1, 1708
Vitamin B_{12}, 1593
Vitamin C, 177
Vitamin K_1, 603
Warfarin natrium, 1793
Zidovudin, 1800
Zink sulfat, 1805

Tablet efervesen,
Asam asetilsalisilat, 174
Asetosal, 174

Tablet kunyah,
Alumina, magnesia, dan kalsium karbonat, 97
Alumina, magnesia, dan simetikon, 100
Fenitoin, 575

Tablet lepas lambat,
Isosorbid dinitrat, 774
Isosorbid mononitrat, 782
Klaritromisin, 861
Metilfenidat hidroklorida, 1139
Nifedipin, 1258

Tablet lepas tunda,
Aminofilin, 113
Asam asetilsalisilat, 174
Asetosal, 174
Bisakodil, 313
Diklofenak natrium, 418
Omeprazol, 1330
Sulfasalazin, 1665

Tablet sublingual,
Isosorbid dinitrat, 776
Nitrogliserin, 1289

Tablet vaginal,
Klotrimazol, 947
Nistatin, 1276

Talk, 1674
Tamoksifen sitrat, 1674
tablet, 1676
Telmisartan, 1677
tablet, 1678
Tenoksikam, 1680
Teofilin, 1681
tablet, 1682
Teofilin etilendiamin, 110
Terazosin hidroklorida, 1683
tablet, 1686
Terbinafin hidroklorida, 1688
tablet, 1690
Terbutalin sulfat, 1692
injeksi, 1693
tablet, 1694
Testosteron enantat, 1695
injeksi, 1696
Testosteron propionat, 1697
injeksi, 1697

Tetes hidung,
Oksimetazolin hidroklorida, 1312
Xilometazolin hidroklorida, 1795

Tetes mata,
Asam fusidat, 184
Atropin sulfat, 244
Betaksolol, 192
Betametason, 296
Dinatrium edetat, 439
Epinefrin, 493

Gentamisin sulfat, 665
Gliserin, 683
Homatropin hidrobromida, 726
Kloramfenikol, 908
Moksifloksasin, 1188
Neomisin sulfat dan polimiksin B sulfat, 1241
Oksimetazolin hidroklorida, 1313
Olopatadin hidroklorida, 1323
Pilokarpin hidroklorida, 1381
Pilokarpin nitrat, 1383
Siprofloksasin, 1619
Sulfasetamida natrium, 1679
Tetrakain hidroklorida, 1702
Timolol maleat, 1716
Tobramisin, 1724
Travoprost, 1740
Tropikamida, 1754

Tetes telinga,
Kloramfenikol, 908
Neomisin sulfat, polimiksin B sulfat, dan hidrokortison, 1243

Tetrahidrozolin hidroklorida, 1698
Tetrakain, 1698
Tetrakain hidroklorida, 1700
tetes mata, 1702
Tetrasiklin, 1702
Tetrasiklin hidroklorida, 1704
kapsul, 1705
salep mata, 1707
Tiamfenikol, 1707
Tiamin hidroklorida, 1708
injeksi, 1710
tablet, 1711
Tiamin mononitrat, 1712
Timerosal, 1712
Timolol maleat, 1714
tetes mata, 1716

Tingtur,
Iodum, 758

Tiokonazol, 1717
Tiopental natrium, 1718
untuk injeksi, 1719
Tobramisin, 1720
injeksi, 1722
salep mata, 1723
tetes mata, 1724
untuk injeksi, 1725
Tolbutamid, 1725
tablet, 1726
Topiramat, 1727
tablet, 1730
Tragakan, 1733
Tramadol hidroklorida, 1733
injeksi, 1735
tablet, 1736
Travoprost, 1738
tetes mata, 1740
Tretinoin, 191
gel, 192
krim, 193
Triamsinolon, 1741
tablet, 1742
Triamsinolon asetonida, 1743
injesi suspensi, 1744
Trifluoperazin hidroklorida, 1745
tablet, 1746
Triheksifenidil hidroklorida, 1747
tablet, 1748
Trimetoprim, 1749
tablet, 1750
Tripelenamin hidroklorida, 1751
Triprolidin hidroklorida, 1752
Tropikamida, 1754
tetes mata, 1754
Tubokurarin klorida, 1755

U

Urea, 1756
krim, 1757

V

Valgansiklovir hidroklorida, 1758
Valgansiklovir
tablet, 1762
Valsartan, 1764
tablet, 1766
Vanilin, 1767
Vankomisin hidroklorida, 1768
Vaselin kuning, 1770
Vaselin putih, 1771
Vekuronium bromida, 1771
Verapamil hidroklorida, 1773
injeksi, 1774
tablet, 1776
Vinblastin sulfat, 1777
untuk injeksi, 1779
Vinkristin sulfat, 1780
injeksi, 1782
untuk injeksi, 1784
Vinorelbin tartrat, 1786
injeksi, 1787
Vitamin A, 1788
kapsul, 1789
Vitamin B_1, 1708
injeksi, 1710
tablet, 1711
Vitamin B_{12}, 1591
injeksi, 1593
tablet, 1593
Vitamin C, 175
injeksi, 176
tablet, 177
Vitamin D, 499
Vitamin E, 79
Vitamin K_1, 601
injeksi, 602
tablet, 603

W

Warfarin kalium, 1790
Warfarin natrium, 1790
tablet, 1793

X

Xilometazolin hidroklorida, 1794
tetes hidung, 1795

Z

Zidovudin, 1795
injeksi, 1797
kapsul, 1798
larutan oral, 1799
tablet, 1800
Zink asetat, 1802
larutan oral, 1803
Zink klorida, 1803
Zink oksida, 1804
Zink sulfat, 1804
larutan oral, 1805
tablet, 1805
Zink undesilenat, 1806

ISBN 978-623-301-017-7

